

НЕФРОЛОГИЯ



NEPHROLOGY

СЕВЕРО-ЗАПАДНАЯ АССОЦИАЦИЯ НЕФРОЛОГОВ И ВРАЧЕЙ ДИАЛИЗА

АНТАГОНИСТЫ AT_1 -РЕЦЕПТОРОВ
Antagonists of AT_1 -receptors

ПОДОЦИТЫ И ГЛОМЕРУЛОСКЛЕРОЗ
Podocytes and glomerulosclerosis

ЖИЗНЕДЕЯТЕЛЬНОСТЬ У БОЛЬНЫХ
С ХРОНИЧЕСКИМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ
*Vital activity of patients with chronic
glomerulonephritis*

МЕТАБОЛИЗМ ЛИПИДОВ НА ДИАЛИЗЕ
Metabolism of lipids on dialysis

ГЕМОРРАГИЧЕСКАЯ ЛИХОРАДКА
С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ
Hemorrhagic fever with renal syndrome

ПУЗЫРНО-МОЧЕТОЧНИКОВЫЙ РЕФЛЮКС
Vesicoureteric reflux

МЕХАНИЗМЫ ГЛОМЕРУЛЯРНОЙ ФИЛЬТРАЦИИ
Mechanisms of glomerular filtration

ИНФОРМАЦИЯ
Information

2

1999 ТОМ 3
VOL. 3

НЕФРОЛОГИЯ NEPHROLOGY



«ЭСКУЛАП»
САНКТ-ПЕТЕРБУРГ • 1999

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, I.E.Tareeva

Executive Secretary

E.D.Suglobova

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 3 • № 2 • 1999

AESCULAPIUS
ST.PETERSBURG • 1999

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, И.Е.Тареева

Ответственный секретарь

Е.Д.Суглобова

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

факультет последипломного обучения СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова

ПЛАНОВЫЕ ЦИКЛЫ НА 1999 г.

Клиническая нефрология для терапевтов — с 04.10 по 30.11 (очный цикл)
Клиническая нефрология и диализ — с 01.11 по 25.12 (01.11—28.11 заочно)

По окончании цикла в случае успешной сдачи сертификационного экзамена выдается
сертификат нефролога или **терапевта** по желанию слушателя.

Одновременно проводятся
индивидуальные курсы повышения квалификации и первичного обучения
на хоздоговорной основе по специальностям:

1. Морфология заболеваний почек (повышение квалификации — 1 мес, первичное обучение — 2 мес).
2. Клиническая иммунология в нефрологии — срок обучения 2 мес.
3. Иммунофлюоресценция с основами иммуногистохимии (при условии владения световой микроскопией) — срок обучения 2—3 мес.
4. Функциональные методы исследования почек для врачей-лаборантов — срок обучения 1 мес.

Наш адрес: 97022, филиал №1, Санкт-Петербург, ул. Л.Толстого, 17
НИИ нефрологии СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова,
д-ру мед. наук Есаяну Ашоту Мовсесовичу.

Телефон: (812) 234-91-91, (812) 234-01-65

Факс: (812) 234-91-91, (812) 234-65-30

E-mail: Esaian@nephr.cor.neva.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 06.05.99. Подписан в печать 15.06.99.
Формат бумаги 60×90¹/₈. Бумага офсетная. Печать офсетная. Печ. л. 5,25.

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 типографии издательства «Левша».

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

ТИТОВА В.А.
Роль подоцитов в развитии гломерулосклероза

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

ЕСАЯН А.М.
Антагонисты AT₁-рецепторов — новый класс вазоактивных препаратов

АРЬЕВ А.Л.
Новый подход к классификации уровней жизнедеятельности больных с хроническим гломерулонефритом

ВОЛОЩЕНКО А.А., ТАЛАЛАЕВ С.В.
Новый подход к выяснению гистофизиологических процессов в почечных клубочках.
Сообщение I. Функциональная роль капиллярной сети

ВОЛОЩЕНКО А.А., ТАЛАЛАЕВ С.В.
Новый подход к выяснению гистофизиологических процессов в почечных клубочках.
Сообщение II. Извилистость сосудов

АРХИПОВ В.В., ДИКОВА Н.С., МАЙЗЕЛЬС И.Г., КУЧИНСКИЙ М.П., КУАНШКАЛИЕВ Р.К., ДУРАСОВА Т.А.
Пути совершенствования специализированной помощи детям с заболеваниями почек

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ**Клинические исследования**

СМИРНОВ А.В., ТУГУШЕВА Ф.А., ЗУБИНА И.М., КОЗЛОВ В.В.
Взаимосвязь показателей, характеризующих липидный метаболизм, с про- и антиоксидантными факторами крови больных на гемодиализе.
Сообщение I

ТУГУШЕВА Ф.А., СМОРНОВ А.В., ЗУБИНА И.М., КОЗЛОВ В.В.
Взаимосвязь показателей, характеризующих липидный метаболизм, с про- и антиоксидантными факторами крови больных на гемодиализе
Сообщение II

АЛЬ-ШУКРИ С.Х., ТКАЧУК В.Н., ДУБНСКИЙ В.Я.
Острый пиелонефрит у больных нефролитиазом после дистанционной ударно-волновой литотрипсии

ДУДАРЕВ М.В., ПИМЕНОВ Л.Т., ПИСЛЕГИНА Л.А., СТРЕЛКОВА О.В.
Коррекция почечных дисфункций троксевазином у больных, перенесших геморрагическую лихорадку с почечным синдромом

МИРСАЕВА Г.Х.
Уровень простаноидов плазмы крови у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом

МИРСАЕВА Г.Х.
Коэнзим Q₁₀ в комплексной терапии больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом

LEADING ARTICLE

7 TITOVA V.A.
The role of podocytes in the development of glomerular sclerosis

REVIEWS AND LECTURES

19 ESSAIAN A.M.
Antagonists of AT₁-receptors — a new class of vasoactive drugs

26 ARIEV A.L.
A new approach to classification of the quality of life of patients with glomerulonephritis

30 VOLOSHCHENKO A.A., TALALAIEV S.V.
A new approach to understanding of histophysiological processes in the vascular tufts of kidney.
Communication I. The functional role of the capillary network

34 VOLOSHCHENKO A.A., TALALAIEV S.V.
A new approach to understanding of histophysiological processes in the vascular tufts of kidney.
Communication II. Tortuous vessels

37 ARKHIPOV V.V., DIKOVA N.S., MAIZELS I.G., KUCHINSKY M.P., KUANSHKALIEV R.K., DURASOVA T.A.
Ways of improvement of expert care for children with renal diseases

ORIGINAL ARTICLES**Clinical Investigations**

41 SMIRNOV A.V., TUGUSHEVA F.A., ZUBINA I.M., KOZLOV V.V.
The interconnections between the indices of lipid metabolism and pro- and antioxidant factors of blood in patients on hemodialysis.
Communication I

47 TUGUSHEVA F.A., SMIRNOV A.V., ZUBINA I.M., KOZLOV V.V.
The interconnections between the indices of lipid metabolism and pro- and antioxidant factors of blood in patients on hemodialysis.
Communication II

52 AL-SHUKRI S.KH., TKACHUK V.N., DUBINSKY V.Ya.
Acute pyelonephritis in nephrolithiasis patients after extracorporeal shock wave lithotripsy

57 DUDAREV M.V., PIMENOV L.T., PISLEGINA L.A., STRELKOVA O.V.
Correction of renal dysfunctions by troxevasin in patients recovering after hemorrhagic fever with renal syndrome

62 MIRSAEVA G.Kh.
The level of prostanoids in blood serum of patients with hemorrhagic fever with renal syndrome

67 MIRSAEVA G.Kh.
Coenzyme Q₁₀ in combined therapy of patients with hemorrhagic fever with renal syndrome

Экспериментальные исследования

ЕСАЯН А.М., БАРАБАНОВА В.В., ТИТОВА В.А.,
КАЮКОВ И.Г., КЛЕМИНА И.К., БЕРЕСНЕВА О.Н.,
ПЕНЧУЛ Н.А., ЧЕФУ С.Г.

Влияние фуросемида на течение эксперименталь-
ной хронической почечной недостаточности

73

Experimental Investigations

ESSAIAN A.M., BARABANOVA V.V., TITOVA V.A.,
KAYUKOV I.G., KLEMINA I.K., BERESNEVA O.N.,
PENCHUL N.A., CHEFU S.G.

The influence of furosemide during the development
of chronic renal failure in experiment

**ПРОГРАММА НЕПРЕРЫВНОГО
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
ПО НЕФРОЛОГИИ**

ЛИБЕРМАН Э.

Пузырно-мочеточниковый рефлюкс:
от внутриутробного периода до взрослого возраста

78

**THE PROGRAMME FOR CONTINUING
POSTGRADUATE EDUCATION
IN NEPHROLOGY**

LIBERMAN E.

Vesicoureteric reflux: in utero to adulthood

© В.А.Титова, 1999
УДК 611.611.018.7:616.611-004-092

В.А.Титова

РОЛЬ ПОДОЦИТОВ В РАЗВИТИИ ГЛОМЕРУЛОСКЛЕРОЗА

V.A. Titova

THE ROLE OF PODOCYTES IN THE DEVELOPMENT OF GLOMERULAR SCLEROSIS

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

Ключевые слова: гломерулы, подоциты, цитоскелет, сегментарный склероз.

Key words: glomeruli, podocytes, cytoskeleton, segmental glomerulosclerosis.

ВВЕДЕНИЕ

Болезни часто вызываются расстройствами основных клеточных биологических механизмов, которые регулируют работу отдельных тканей и органов. Это справедливо и в отношении почечного висцерального гломерулярного эпителия (подоцитов), функция которого хотя и остается недостаточно изученной, однако позволяет полагать, что эти клетки вносят существенный вклад в инициацию и пролонгацию гломерулярных повреждений. В предлагаемом обзоре сделана попытка обобщить накопившиеся в литературе сведения преимущественно экспериментальных исследований о вкладе подоцитов в процесс развития гломерулосклероза.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Методы исследования подоцитов включают эксперименты на животных и использование культуры клеток [10, 12, 13, 45, 46]. Для исследования подоцитов в эксперименте используют модели гломерулонефрита [7, 10, 26, 36], субтотальную нефрэктомия [18, 29, 31, 34, 47] как модель для исследования оставшихся нефронов, а также эксперименты на изолированных гломерулах и изолированных клетках [10, 21, 23, 24]. Структурные изменения в клетках анализируются с помощью световой микроскопии, просвечивающей и сканирующей электронной микроскопии, а также гистохимических, биохимических и иммунологических методов.

Основной проблемой при работе с культурой клеток является получение чистой культуры без примеси популяции других гломерулярных клеток. В литературе встречаются описания культуры клеток висцерального гломерулярного эпителия почки человека, свиньи, крысы, мыши. Для идентификации культуры подоцитов используются такие маркеры, как подокаликсин, человеческий эквивалент подокаликсина,

гепаран-сульфат протеогликан, TN-10 антиген, C3b-рецептор, 30 kD цитоплазматический протеин, протеин pp44, g5 ганглиозид. В перечне сложностей, возникающих в работе с культурой подоцитов на одном из первых мест стоит вопрос об отделении париетальных клеток, которые идентифицируются по выделению цитоцератина и CD24, однако имеют более высокую степень репликации и могут опережать рост висцеральных клеток [13]. В связи с этим обстоятельством некоторыми авторами высказываются сомнения в чистоте культуры и специфичности идентифицированных продуктов жизнедеятельности клеток. Основанием для этого является низкая степень воспроизводимости *in vivo* результатов, полученных *in vitro*.

Представляет интерес факт обнаружения способности трансформации париетальных клеток в так называемые париетальные подоциты, которые образуют ножковые отростки на базальной мембране капилляра. Подобные клетки описаны на экспериментальной модели кистозноперерожденной почки, а также на биопсийном материале, с этими клетками связывают появление иммунных комплексов в гломерулярной капсуле [22, 52, 53].

Вторая трудность — это быстрая дедифференциация клеток в культуре [44, 46]. При электронно-микроскопическом исследовании показано, что почти все подии дедифференцируются в культуре через 48 ч и клетки утрачивают экспрессию такого маркера как pp44 через 4 сут.

РАЗВИТИЕ И КЛЕТОЧНОЕ ДЕЛЕНИЕ

Предшественниками подоцитов являются простые недифференцированные эпителиальные клетки [13, 45, 46]. На стадии S-образного тела они имеют апикальные клеточные контакты — типичные межклеточные соединения

tight junction, а также экспрессируют подокалексин и специфический протеин плотных соединений ZO-I. В момент входа в стадию капиллярной петли подоциты теряют свою митотическую активность, но начинают обнаруживать характерный архитектурный комплекс, включая ножковые отростки и щелевые диафрагмы. На этой стадии ZO-I мигрирует от апикальной локализации вниз к уровню щелевой диафрагмы, где он наблюдается вдоль фильтрационной щели и впервые определяется его связь с протеином щелевых диафрагм 51 kD. Эта стадия совпадает с экспрессией различных важных протеинов, включая виментин, что служит маркером происхождения подоцитов из мезенхимальных клеток. Экспрессия pp44, характерного маркера, связанного у взрослых с активными филаментами отростков подоцитов, имеет место на стадии капиллярной петли. Другими словами, появление pp44 является показателем появления отростков [13].

Преобладающее большинство исследователей придерживаются мнения, что подоциты у взрослых не способны размножаться *in vivo* [13, 29]. Подтверждением этой гипотезы являются данные о том, что число ядер подоцитов не увеличивается во время постнатального роста почки и при гипертрофии. Однако в ответ на определенные стимулы, такие как FGF2 (фактор роста фибробластов), подоциты могут возвращаться к клеточному циклу и обнаруживать митозы или деление ядра, но не клеточное деление [33, 48]. Молекулярные механизмы, лежащие в основе блокирования цитокинеза *in vitro*, остаются неизвестными. В некоторых работах по степени клеточной дифференцировки и неспособности к клеточному делению проводится параллель между подоцитами и нервными клетками. Эта неспособность к цитокинезу делает подоциты уязвимыми при патологических условиях и развитии хронической почечной недостаточности. Анализируя подоциты больных гломерулонефритом, обнаруживали митотические фигуры исключительно у больных с фокальным сегментарным гломерулосклерозом (ФСГС). В небольшом числе публикаций встречаются сообщения о наличии двух ядер и более в отдельных подоцитах. Электронно-микроскопический анализ бинуклеарных подоцитов выявил гипертрофию и слияние ножковых отростков. Эти факты расценены как доказательство факта, что при наличии митозов без цитокинеза подоциты трансформируются в двуядерные клетки [16, 26, 29, 33, 48].

Гипертрофия подоцитов лежит в основе особой формы ФСГС у больных — *collapsing glomerulopathy* — гломерулопатии сдавления или коллабирующей гломерулопатии, которая опи-

сана преимущественно при нефропатии, связанной с синдромом иммунодефицита [16]. Эта форма заболевания характеризуется коллапсом и складчатостью гломерулярной базальной мембраны, облитерацией капиллярного просвета, исчезновением эндотелиальных и мезангиальных клеток и гипертрофией и гиперплазией прилежащих висцеральных эпителиальных клеток. С помощью иммуноцитохимических маркеров клеточной пролиферации получены данные, что сравнительно с типичной формой ФСГС, при гломерулопатии сдавления имеет место повышенная экспрессия пролиферативных маркеров в гломерулярных и тубулярных клетках [9, 16].

СТРУКТУРА

Гломерулярные висцеральные эпителиальные клетки, называемые подоцитами, являются наиболее высоко специализированными клетками гломерулы [46]. Образование первичной мочи в почечном клубочке осуществляется путем ультрафильтрации крови. Понятие гломерула — почечный клубочек — почечное тельце включает в себя гломерулярный tuft — конгломерат капилляров и Боуменову капсулу. В гломерулах обнаружены четыре типа клеток: эндотелиальные, мезангиальные и два типа эпителиальных клеток. Эндотелиальные клетки образуют внутреннюю выстилку капиллярных петель, мезангиальные клетки с окружающим матриксом занимают аксиальную зону капиллярной петли, гломерулярные эпителиальные клетки представлены париетальным эпителием Боуменовой капсулы и висцеральным эпителием, покрывающим снаружи капиллярные петли tuft.

Подоциты — уникальные клетки по своей клеточной организации, они уникальны и по происхождению. В отличие от других эпителиев, имеющих, как известно, эктодермальное происхождение, подоциты развиваются из мезенхимы [13]. Специфичность их происхождения установлена на культуре ткани, где иммунофлюоресцентными методами был выявлен виментин — белок промежуточных филаментов клеток мезенхимы. Уникальность цитоархитектоники подоцитов [26, 44] проявляется в наличии трех структурных и функциональных отделов: клеточного тела, главного отростка и ножковых отростков (подиев). Клеточное тело и главный отросток не имеют непосредственного контакта с гломерулярной базальной мембраной и, располагаясь в пространстве Боуменовой капсулы, формируют подподоцитарное пространство. Главный отросток отходит непосредственно от клеточного тела, разделяясь в отдельных случаях на крупные ветви, в результате чего подоцит может обслуживать более

чем одну капиллярную петлю. От главного отростка либо его первичных ветвей отходят вторичные — мелкие ножковые отростки, или подии. Подии погружены в наружный слой гломерулярной базальной мембраны на глубину 40–60 нм, дистанция между соседними отростками — от 25 до 60 нм. Ножковые отростки, располагаясь на наружной поверхности гломерулярной мембраны, формируют характерный рисунок взаимного переплетения с ножковыми отростками соседних подоцитов (*interdigital pattern*). Таким образом, соседние подии, наблюдаемые исследователями на электрограммах, всегда принадлежат отросткам не одной, а разных клеток. Между ними имеются фильтрационные щели или поры, покрытые тонким слоем мембраны, называемой щелевой диафрагмой, которая расположена на высоте 60 нм от капиллярной базальной мембраны. В центре фильтрационной диафрагмы имеется срединное утолщение около 11 нм в диаметре (оно называется еще срединным филламентом), от которого отходят пучки к плазматической мембране боковых поверхностей ножковых отростков, создавая в целом конфигурацию застежки-молнии. Роль этой структуры заключается в осуществлении избирательной проницаемости фильтрационного барьера.

Тела клеток свободно располагаются в мочевом пространстве, в то время как главные отростки посредством подиев фиксированы к капиллярной петле. Подобно другим эпителиальным клеткам, подоциты имеют полярную организацию, их мембрана разделяется на два структурных и функциональных отдела (домена): обращенный в мочевое пространство апикальный или люминальный домен и базолатеральный, погруженный в гломерулярную базальную мембрану. Каждый из доменов имеет специфические биофизические и биохимические свойства [37]. Апикальный, или люминальный, домен занимает 95% поверхности подоцита, он покрыт толстым, хорошо развитым гликокаликсом, который состоит из сиалогликопротеинов, включая подокаликсин, гепарансульфат протеогликан, подоендин, 140 кД сиалогликопротеин и другие [27, 43]. На долю подокаликсина приходится 80% сиаловых кислот гломерулы, и он является основным носителем отрицательного заряда поверхности подоцита. Сохранность отрицательного заряда является необходимым условием поддержания характерной архитектоники клетки, кроме того, целостность этого покрытия необходима как для изоляции соседствующих клеток друг от друга, так и для предохранения слипания подоцитов с париетальным эпителием Боуменовых капсулы. Люминальная базальная мембрана

включает несколько мембранных протеинов, в том числе рецептор комплемента C3b [6, 26, 56], рецептор липидов высокой плотности (LDL); рецепторы к вазоактивным субстанциям, таким как эндотелину I (ЭН I), окиси азота, ангиотензину II (АН II), брадикинину (БК), атриальному натрийуретическому предсердному пептиду (АНП) и др. [23, 24, 28, 58]; гидролитические ферменты: аминопептидаза А [42], дипептилпептидаза IV, тирозинфосфат; трансмембранный протеин 43 кД, протеины TN10, EnPOI, CALLA-NEP, gp90 и gp330 megalin (антиген нефрита Neumann), предшественник амилоида Alzheimer, протеин 103kLD [26, 44]. Кроме того, в мембране обнаружены g5 ганглиозиды [59] и холестероловые комплексы [50].

Базальный домен соответствует непосредственно подошве подоцитов и таким образом погружен в гломерулярную базальную мембрану на глубину 60 нм. В этом домене, помимо сиалогликопротеинового покрытия, содержатся два специфических белка: 13A антиген [63] и 135 кД антиген [55]. Недавно в мембране базального отдела был идентифицирован специфический белок синаптоподин [43], который ранее был известен в синапсах гиппокампа, обладающих способностью образовывать цитоплазматические выросты (шипики) — структурные аналоги ножковых отростков. Кроме того, на боковых поверхностях подиев локализуется протеин плотных контактов ZO-1, связанный со щелевыми диафрагмами [44]. Функциональная роль этого белка выявляется в условиях патологии, когда клетка утрачивает подии и взамен щелевых контактов между подоцитами устанавливаются плотные контакты. Мембрана базального домена содержит значительно меньше холестероловых комплексов, чем люминальная мембрана [50]. Посредством базального домена осуществляется взаимодействие подоцита с базальной мембраной. Природа этого взаимодействия недостаточно исследована, однако известно, что в этом процессе принимают участие молекулы адгезии. Одной из адгезивных молекул, выявленной методом электронной гистохимии, является β -интегрин, иммунофлюоресцентным методом выявлено участие α -цепи. В настоящее время считается, что связь подоцитов с базальной мембраной осуществляется преимущественно за счет $\alpha_3\beta_1$ -интегрина [60], однако остается неясным, является ли интегриновая связь единственным механизмом прикрепления подоцитов. В экспериментах показано, что перфузия почек раствором хелатора кальция EDTA (этилендиаминотетрауксусной кислотой) не вызывала нарушения связи подоцита с базальной мембраной, хотя известно, что состояние интегриновой связи зависит от содержания ионов кальция. В то же

время связь подоцитов с базальной мембраной не разрывается и при воздействии специфическим белком RDGS, разрушающим связь фибронектина и других лиганд *in vitro* [44]. Эти факты позволяют авторам полагать, что интегриновые связи — отнюдь не единственный фактор стабилизации связи подоцита с базальной мембраной, возможно, в поддержании этой связи принимают участие другие молекулы и лиганды [46].

Соответственно величине тела, подоциты имеют большое ядро с выраженным ядрышком, хорошо развитый эндоплазматический ретикулум и аппарат Гольджи, что свидетельствует о высоком уровне синтетических и секреторных процессов. Подоциты имеют признаки эндоцитозной активности, что основывается не только на наличии эндоцитозных везикул, часто окаймленных, но и на большом числе мультивезикулярных и лизосомальных компонентов, количество которых резко увеличивается при патологических процессах, связанных с протеинурией. Помимо синтеза компонентов собственной клеточной мембраны и цитоскелета, в том числе маркерных протеинов, таких как 30 kD протеин [51] и pp44 цитоскелетный антиген [42], в клеточной культуре подоцитов обнаружены все компоненты гломерулярной базальной мембраны, а также шоковые протеины, сосудистый эндотелиальный фактор роста, ЭН1 [28, 58], простагландины PGE₂, PGI₂, тромбосан, гепарин-подобный ингибитор роста мезангиальных клеток, антиоксидантные ферменты, плазминогенные активаторы, продукты циклооксигеназы и липоксигеназы и др. [42]. При развитии патологического процесса выявлена экспрессия интерлейкинов IL α , IL β и IL7 [49], а также макрофаг-ассоциированных маркеров [16, 25]. В мочевое пространство подоциты секретируют комплемент CR1 [26, 54] и мембраноатакующий комплекс C5b-C9 либо его компоненты [26]. В шероховатом эндоплазматическом ретикулуме и цистернах аппарата Гольджи выявлены предшественники гепарансульфат протеогликанов наружного и внутреннего слоев гломерулярной базальной мембраны [46, 62].

ЦИТОСКЕЛЕТ

Каждый отдел подоцита (клеточное тело, главный отросток и подии) имеют специфически организованный цитоскелет [1–4]. В понятие клеточный цитоскелет включаются компоненты клетки, определяющие ее форму и подвижность: микротрубочки диаметром 25 нм, промежуточные филаменты — 10 нм и микрофиламенты диаметром 6 нм [17, 38]. Микротрубочки, помимо участия в цитоскелете, осуществляют транслокации цитоплазматических

компонентов и имеют тесные контакты с плазмалеммой. Тело клетки в основном содержит промежуточные филаменты, содержащие белки виментин и десмин, в значительно меньшем количестве в клеточном теле обнаруживаются микротрубочки. На изолированных гломерулах крыс с использованием моноклональных антител был выявлен специфический протеин, ассоциированный с промежуточными филаментами p250. В перинуклеарной зоне подоцитов крыс был обнаружен глиальный фибриллярный кислый протеин, считавшийся специфичным для нервных клеток и глии [12]. Основным компонентом главного отростка являются микротрубочки и ассоциированные с ними протеины, такие как тубулины MAP3 и MAP4, в то время как промежуточные филаменты занимают небольшую долю в этом сегменте. В ножковых отростках присутствует сложный сократительный аппарат, основу которого составляют микрофиламенты, содержащие актин, миозин II, α -актинин, талин и винкулин. Непосредственно в подошве подия определяется белок меромиозин [39]. На культуре ткани показано, что микрофиламенты определяют форму ножковых отростков, таким образом влияя на фильтрационные поры. Основная функция филаментов — осуществление ритмических сокращений тела клетки, главного отростка и педикул, т.е. подоциты играют роль помпы, способствующей продвижению ультрафильтрата через базальную мембрану. Субподоцитарное пространство необходимо как ограничивающее амплитуду сокращения подоцитов, иначе при плотном прилегании к базальной мембране каждое их сокращение приводило бы к констрикции клубочковых капилляров. Тесные топологические связи микрофиламентов с митохондриями предполагают возможность использования ими при своем сокращении энергии АТФ. Принимая во внимание плотные контакты пучков филаментов с ядерной оболочкой, можно предположить, что снабжение энергией сокращения подоцитов осуществляется за счет процессов окислительного фосфорилирования, протекающих в ядерных мембранах. Кроме того, есть данные о локализации ЛДГ, одного из специфических ферментов гликолиза, в цитоплазме подоцитов. Не исключено, что энергия обеспечения для сокращения подоцитов связана с гликолитическим фосфорилированием [1]. Маркером актиновых филаментов отростков является протеин pp44. Эта система сократительных белков прикрепляется к базальной клеточной мембране ножковых отростков посредством $\alpha\beta$ 1 интегринавого комплекса [26, 60].

ФУНКЦИЯ И ДИСФУНКЦИЯ ПОДОЦИТОВ

В связи с большими техническими трудностями, возникающими при исследовании подоцитов, их функция остается недостаточно ясной. Однако по сложившимся у большинства исследователей представлениям подоциты вовлечены в ряд гломерулярных функций, включающих: 1) кругооборот вещества гломерулярной базальной мембраны; 2) участие в фильтрационном барьере и регуляции гломерулярной фильтрации; 3) поддержание структуры гломерулы — гломерулярного tuft и регуляции растяжения сосудистой стенки капилляров; 4) участие в иммунологических реакциях и межклеточных взаимодействиях. Соответственно этому перечню рассмотрим данные относительно немногочисленных исследований.

РОЛЬ ПОДОЦИТОВ В КРУГООБОРОТЕ ВЕЩЕСТВА БАЗАЛЬНОЙ МЕМБРАНЫ

Гломерулярный фильтр состоит из трех компонентов: фенестрированного эндотелия, гломерулярной базальной мембраны и ножковых отростков подоцитов, соединенных щелевыми диафрагмами [44]. Сама базальная мембрана состоит из трех слоев: средний плотный слой — lamina densa и два рыхлых слоя — lamina rara externa и lamina rara interna. У здоровых индивидуумов толщина базальной мембраны около 300 нм. В настоящее время распространено представление о том, что гломерулярную базальную мембрану продуцируют подоциты наравне с эндотелиальными клетками, есть сведения и об участии мезангиальных клеток. Однако в работах на культуре подоцитарных клеток (без мезангиальных и эндотелиальных) удалось показать, что подоциты способны синтезировать все слои базальной мембраны [13]. Белковые компоненты, синтезируемые подоцитами, включают коллаген IV типа, коллаген V типа, фибронектин, ламинин, энтактин, синдекан, а также сиалогликопротеиды — гепарансульфат протеогликан. Наружный и внутренний слои базальной мембраны имеют отрицательно заряженные участки, расположенные с интервалом около 60 нм. Показано, что анионные участки базальной мембраны состоят из гликозаминогликанов, богатых гепарансульфатом, которые играют главную роль в осуществлении избирательной проницаемости гломерулярного фильтра по заряду молекул [20, 51, 53, 57, 61, 62].

Подоциты снабжены клеточными органеллами, которые могут обеспечить высокий уровень синтетических процессов: клетки имеют хорошо развитый эндоплазматический ретикулум, интенсивно развитый аппарат Гольджи, а также «железнодорожный путь» из системы микротрубочек, который проходит от клеточного

тела к ножковым отросткам и необходим для везикулярного транспорта вновь синтезируемого материала [26].

Значительно меньше данных относительно процессов деградации вещества базальной мембраны. В культуре подоцитов описан ряд ферментов, роль которых предположительно заключается в участии в процессах лизиса базальной мембраны. Однако ни один из ферментов, обнаруженных *in vitro*, не был выявлен *in vivo*. Со структурной точки зрения, возможно допустить участие подоцитов в процессах расщепления вещества базальной мембраны, так как подоциты, судя по большому числу везикул в местах контактов подий с базальной мембраной, обнаруживают высокую эндоцитозную активность [40].

РОЛЬ ПОДОЦИТОВ В ФИЛЬТРАЦИОННОМ БАРЬЕРЕ

В предыдущем разделе было показано, что фильтрационный барьер гломерулы состоит из трех компонентов: фенестрированного эндотелия, гломерулярной базальной мембраны и ножковых отростков подоцитов со щелевыми диафрагмами [26, 44]. Диффузионные потоки следуют через фильтрационный барьер исключительно внеклеточным путем через фильтрационные щели, формируемые подоцитами. Щели между ножковыми отростками создают избирательный барьер, они в сумме занимают около 10% поверхности эпителия. Как известно, гломерулярный фильтр осуществляет отбор фильтрующихся молекул по заряду и величине. Принято считать, что барьер по заряду молекул осуществляется преимущественно отрицательным зарядом эндотелия и гломерулярной базальной мембраны и только в меньшей степени отрицательным зарядом поверхности подоцитов. Избирательность же по величине молекул — атрибут гломерулярной базальной мембраны и подоцитов (т.е. щелевых диафрагм). В условиях *in vitro* на изолированных гломерулах показано, что щелевые диафрагмы — главный барьер для молекул крупнее альбумина. Эти факты подтверждаются и экспериментальными данными: при развитии патологии появление участков гломерулярной базальной мембраны, лишенных подоцитарного покрытия, а следовательно, и барьера в виде фильтрационных щелей, связано с протеинурией и альбуминурией [5, 7, 14]. С протеинурией связан феномен так называемого слияния ножковых отростков — типичного структурного повреждения при гломерулярных болезнях [19, 20, 57]. Показано, что причиной деформации и утраты ножковых отростков может быть прямая интоксикация (в случае экспериментального воздействия пуромицина аминонуклеозида или

адриамицина), вызывающая потерю отрицательного заряда на мембране ножковых отростков [10, 36]. В других случаях это могут быть вторичные влияния, обусловленные внедрением в клеточную мембрану подоцита мембрано-атакующего комплекса при иммунокомплексных заболеваниях (нефрит Неуманн и др. [7, 14, 20, 61]). Хотя причинно-следственные взаимоотношения между феноменом утраты подоцитами ножковых отростков и протеинурией, в особенности *in vivo*, недостаточно ясны, тем не менее их взаимосвязь не подвергается сомнениям: утрата подоцитами щелевых диафрагм как фильтрационного барьера ведет к повреждению функции всего трехкомпонентного фильтра.

Скорость гломерулярной фильтрации определяется трансмуральным давлением и ультрафильтрационным коэффициентом, который зависит от соотношения гидравлической проницаемости и фильтрационного поля [26]. Широко распространено мнение, что коэффициент фильтрации регулируется посредством изменения площади фильтрационного поля за счет активного сокращения мезангиальных клеток. Однако эта гипотеза не нашла подтверждения в экспериментальных исследованиях, в связи с чем обсуждается потенциальная роль подоцитов в этом процессе. Как описано в соответствующем разделе, подоциты имеют специализированный цитоскелет, определяющий ширину ножковых отростков и, следовательно, и ширину фильтрационных щелей. Кроме того, известно, что центральный филамент щелевой диафрагмы связан с мембраной ножковых отростков. В цитоплазме ножковых отростков содержится и специфический белок плотных контактов ZO-1. Таким образом, со структурной точки зрения, подоциты имеют потенциальную возможность изменять ширину фильтрационной щели. Косвенным доказательством таких функциональных возможностей является наличие на мембране подоцитов рецепции к вазоактивным веществам: ЭН1, БК, АНП, АНП и др. [8, 15, 21, 23, 24, 41, 58]. В отдельных исследованиях показано, что стимуляция вазоактивными веществами вызывает изменения цитоскелета. Так, при воздействии АНП *in vivo* [23, 24] получены данные об изменении плотности актиновых филаментов в ножковых отростках, в то время как на культуре ткани изменения цитоскелета выявлены при действии и других упомянутых веществ. При отведении потенциала от мембраны изолированного подоцита с использованием микроэлектродной техники зарегистрировано изменение (падение) мембранного потенциала клетки под влиянием аппликации АНП [24]. Таким образом, хотя до сих пор нет морфометрических данных, которые бы до-

стоверно показали изменение ширины фильтрационных диафрагм, теоретически такая возможность допускается.

РОЛЬ ПОДОЦИТОВ В ПОДДЕРЖАНИИ СТРУКТУРЫ ГЛОМЕРУЛЫ И ПРОТИВОДЕЙСТВИИ ПЕРЕРАСТЯЖЕНИЮ КАПИЛЛЯРНОЙ СТЕНКИ

Как и мезангий, подоциты играют важную роль в поддержании структуры гломерулы — гломерулярного tuft [26, 32, 34]. Базальная мембрана капилляра образует цилиндр, не замкнутый со стороны мезангия. Это пространство занято отростками мезангиальных клеток, которые имеют мощный сократительный аппарат и представляют первую и основную систему фиксации капилляров гломерулы. Вторая структурная стабилизирующая система, существующая наравне с первой, — это подоциты [29, 35]. Их стабилизирующий эффект наиболее достоверно выявляется в условиях тотального мезангиолизиса, при котором характерный паттерн гломерулы в основном сохраняется. Считается, что в работе подоцитов используются два механизма или две точки приложения. Во-первых, поскольку подоциты обслуживают более чем одну капиллярную петлю, они стабилизируют клубок капилляров посредством фиксации смешанных участков базальной мембраны соседних капилляров. При электронно-микроскопическом исследовании на срезах четко видно, что углы между двумя капиллярными петлями заняты расширенными отростками подоцитов, плотно заполненных микрофиламентами. В условиях тотального мезангиолизиса в экспериментах с перфузируемой почкой, когда фиксирующая роль мезангия полностью исключается, характерная структура клубочка сохраняется как раз за счет этого механизма.

Во-вторых, подоциты обеспечивают структурную стабильность гломерулярных капилляров подобно перицитам сосудов [29—35]. Структурной основой для выполнения этой функции является высоко развитый специализированный цитоскелет. Контрактильная система подоцитов состоит из малых фрагментов (ножковых отростков), которые погружены в наружный слой гломерулярной базальной мембраны и фиксированы к ней под различными углами за счет интегриновых связей. Таким образом, подоциты и базальная мембрана объединяются в единый комплекс. Экспериментальные исследования показали, что транскapиллярное давление может приводить к растяжению капиллярной стенки. Поскольку возрастание внутрикапиллярного давления не приводит к дилатации капиллярных петель при сохранности комплекса ножковые отростки

подоцитов — базальная мембрана, принято считать, что контрактильная система подоцитов, помимо фиксации капиллярного tuft, приспособлена для предохранения капиллярной стенки от избыточного перерастяжения [32]. Для иллюстрации этой гипотезы проводится параллель между системой базальная мембрана капилляра — подоцитарные отростки и воздушным баллоном, к наружной поверхности которого фиксированы полосы менее растяжимого материала. Когда шар раздувается, растяжение связанных с полосками поверхностей ограничивается. По аналогии с этой гипотетической моделью представляется, что каждый ножковый отросток представляет собой небольшую пружину, которая препятствует растяжению соответствующей площади базальной мембраны, лежащей под этим отростком. Поскольку ригидность ножковых отростков подоцитов основывается на контрактильной системе, т.е. на степени сохранности и функциональной полноценности цитоскелета, можно полагать, что состояние цитоскелета определяет противодействие силе транкапиллярного давления. Эта система может быть приспособлена к регуляции степени растяжения гломерулярной базальной мембраны, а в связи с этим — регуляции площади фильтрации — и таким образом может влиять на коэффициент фильтрации. Хотя экспериментального подтверждения эта гипотеза до сих пор не получила, косвенным подтверждением роли цитоскелета подоцитов в стабилизации капиллярной стенки является тот факт, что при деформации и «утрате» ножковых отростков подоцитов наблюдается много дилатированных капиллярных петель [34].

РОЛЬ ПОДОЦИТОВ В ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЯХ

Гломерулярные эпителиальные клетки имеют те же органоиды, как и другие клетки, которым свойствен эндоцитоз: клатрин-окаймленные и не окаймленные ямки на подошве ножковых отростков, обращенной к гломерулярной базальной мембране, а также эндосомальные везикулы, лизосомы и мультивезикулярные тела [26]. Их расположение предполагает возможность заключить, что гломерулярные эпителиальные клетки обладают механизмом для передвижения реутилизированного материала, который связывается с базальной мембраной клетки на базальной и люминальной поверхности. Однако о специфических рецепторах, органеллах и их взаимодействии известно недостаточно. Хотя подоциты исходно не являются клетками, специализированными к потреблению экзогенного материала, т.е. к фагоцитозу (как это известно в отношении лейкоцитов крови и мак-

рофагов, пигментных эпителиальных клеток сетчатки, тиреоидных эпителиальных клеток, фибробластов и др.), экспериментально показано, что такая функциональная возможность для подоцитов имеет место [40]. Традиционно для идентификации некоторых эндоцитозных траектор и таким образом для демонстрации способности к фагоцитозу используется катионизированный ферритин, который утилизируется клеткой как рецептор-лигандный комплекс. Этот комплекс образуется в окаймленных клатриновых ямках, транспортируется в эндосомы и в Гольджи-сеть и от нее к лизосомам или к клеточной поверхности. При перфузии экспериментальных животных другим маркером — пероксидазой хрена выявлено, что метка поглощается несколькими клатрин-окаймленными везикулами и посредством последних переносится в мультивезикулярные тела — эндоцитоз-лизосомальные устройства подоцитов. В этих органеллах пероксидаза аккумулировалась несколько дней спустя и частично подвергалась экзоцитозу в мочевое пространство. Это показывает, что эндоцитозный путь в подоците вовлекает окаймленные ямки, везикулы и мультивезикулярные тела. Скорость распространения молекул неизвестна, возможно, что они реутилизуются клеткой, а мультивезикулярные тела выделяют содержимое в мочевое пространство. Этот путь представляет собой специализированный механизм для осуществления утилизации материалов и может активизироваться, например, при индукции иммунных комплексов либо при необходимости очищения базальной мембраны от инородного неиммунного материала, локализуемого субэпителиально. Типичные лизосомы с гомогенным содержимым, как в проксимальных канальцах, очень редки в подоцитах нормальной почки, но их становится больше в патологических условиях, например, при пуромидин-аминонуклеозидном нефрозе.

Эндоцитоз представляется нормальным свойством подоцитов. Например, LDL-рецептор, относящийся к gp 330 гликопротеинам, у контрольных животных обнаруживается не только в окаймленных ямках на подошве, но также и в мультивезикулярных телах. Функционирование эндоцитозного (фагоцитозного) механизма показано в развитии Neumann нефрита крыс — экспериментальной модели человеческой мембранозной нефропатии [26]. Эта болезнь включает: 1) образование иммунных комплексов между антителами и нефритогенным комплексом HNAS-антигеном, которые образуются в клатрин-окаймленных ямках на подошве — воротах эндоцитозного пути; 2) усиленное продвижение мембраноатакующего

комплекса МАК, образующегося внутри иммунных депозитов, с использованием базового эндоцитозного пути.

Клатрин-окаймленные ямки — высоко специализированные области клеточной мембраны, которые имеют высокую плотность рецепторных молекул к различным лигандам, таким как LDL-рецептор. Рецептор-лигандные комплексы фиксируются в окаймленных ямках и подвергаются соответственно эндоцитозу. Хотя рецепторы и лиганды остаются неизвестными, установлен один мембранный протеин gp330 (молекулярная масса 400 000 кД) нефрита Неймана. Он является гомологом LDL-рецептора, который *in vitro* связывается с различными лигандами. Установлено, что gp 330 на подошве подоцита связан с еще одним белком 44 кД и этот комплекс называется нефритогенным комплексом (HNAC). Циркулирующие антитела против нефритогенного эпитопа любой из этих двух молекул при активной форме нефрита Неймана проходят через гломерулярную базальную мембрану и связываются на уровне окаймленных ямок для образования начального иммунного комплекса. Представляется, что естественный путь при образовании иммунных комплексов — использование подоцитом эндоцитоза для очищения базальной мембраны. Однако по неясной причине (возможно, из-за фиксации иммунного комплекса к еще неизвестному компоненту базальной мембраны, который предохраняет его от утилизации), происходит рост первоначального иммунного комплекса за счет присоединения к нему вновь синтезируемого комплекса HNAC. Этот пример демонстрирует, что дисфункция естественного эндоцитозного пути подоцитов, который может исходно использоваться для дестабилизации иммунных комплексов, приводит к их образованию и росту. Причина этого феномена не ясна и не известен механизм, согласно которому HNAC идет от клеточной мембраны *vice versa*.

Однако при пассивной форме нефрита Неймана имеет место включение естественного эндоцитозного пути подоцита для утилизации C5b-9 мембраноатакующего комплекса (МАК), который генерируется внутри иммунных комплексов и является причиной гломерулярных повреждений, а также, в силу способности проникать в мембрану подоцитов, вызывает и в ней деструктивные изменения. Показано, что вслед за вторжением C5b-9 в мембрану подоцитов имеет место массивное проникновение этого комплекса через клатриновые пузырьки. Везикулярный транспорт переносит МАК в мультивезикулярные тела, число которых прогрессивно увеличивается. Затем следует экзоцитоз и

везикулярное содержимое попадает в мочевое пространство, где МАК может быть определен как в активную фазу экспериментального нефрита, так и при человеческой мембранозной нефропатии. Итак, этот эксперимент демонстрирует, что естественная способность подоцитов к фагоцитозу служит для очищения мембраны подоцита и гломерулярной базальной мембраны и может быть критической для развития гломерулярных повреждений. Если емкость трансцеллюлярного пути насыщается, МАК проникает в подоциты и активирует клетки для продуцирования ядовитых токсичных компонентов. Исследование молекулярных механизмов этого процесса представляется чрезвычайно перспективным, так как связано с возможностью регулирования процесса очищения гломерулярной базальной мембраны от иммунных комплексов и компонентов комплемента.

При стрессовых ситуациях подоциты продуцируют ряд компонентов, которые могут также участвовать в процессах очищения мембраны, например, такие как витронектиновый рецептор — $\alpha 5 \beta 3$ -интегрин, который способен связывать МАК и нейтрализовать его [26]. Кроме того, подоциты выделяют шоковый протеин hsp70 [26], CRI-рецептор для C3b [6], ферменты типа NADPH оксидоредуктазного комплекса [26], а также интерлейкины [49] и специфический фактор макрофагов [9, 16, 25, 26, 33, 54].

РОЛЬ ПОДОЦИТОВ В РАЗВИТИИ ГЛОМЕРУЛОСКЛЕРОЗА

Повреждение гломерулярной архитектоники имеет место при многих гломерулопатиях. Анализ изменений гломерулярной архитектоники при модельных экспериментах, сопровождающихся развитием ФСГС (гипертензия, уни-нефрэктомия, субтотальная нефрэктомия, хронический нефрит, пуромидин-аминонуклеозидный нефроз и др.) показал, что структурные изменения обнаруживают ряд стереотипов, которые включают экспансию мезангиального поля (т.е. острое мезангиальное расширение, считающееся формой мезангиолизиса), баллонизацию капилляров и образование микроаневризм [11, 18, 25, 29, 30, 31, 33, 34]. Эти изменения могут быть интерпретированы как ответ на увеличивающийся дефект системы поддержания гломерулярного tuft, которое начинается с повреждения мезангиальной системы и продолжается в виде нарастания повреждения подоцитов. Поскольку две поддерживающие системы между собой связаны, то в условиях мезангиолизиса прежде всего увеличивается нагрузка на подоциты, окружающие мезангиальное поле, а при повреждении подоцитов в свою очередь увеличивается бремя механической нагрузки

мезангия. Это первая причина, обуславливающая стереотип повреждения. Вторая причина — в каждой из перечисленных моделей участвует фактор увеличения гидростатического давления внутри капилляров.

Гломерулярные клетки отвечают на повреждающие влияния различным путем. Мезангиальные клетки в области деструкции пролиферируют. Широко распространено мнение, что персистенция мезангиальной пролиферации и синтеза матрикса ответственна за прогрессирующий характер гломерулярных повреждений, включая развитие склероза. Однако нет убедительных гистопатологических данных, которые бы, несомненно, свидетельствовали о связи прогрессирования мезангиальной пролиферации с развитием сегментарного склероза. Более того, существует точка зрения, что мезангиальная пролиферация не всегда вовлечена в этот процесс. Эндотелиальные дефекты, вызванные увеличением транскapиллярного давления, обычно быстро восстанавливаются. Однако, если они связаны с микротромбозами, эти изменения могут персистировать и вместе с мезангиальными повреждениями сопровождаются образованием микроаневризм.

Ответы подоцитов при структурных повреждениях всегда достаточно специфичны. Поскольку у взрослых подоциты теряют способность к размножению, в ответ на раздражение они могут отвечать исключительно клеточной гипертрофией. Клеточная гипертрофия в общем представляется результатом увеличения нагрузки гиперфильтрацией. Изменения ножковых отростков, включая гипертрофию сократительного аппарата, носят адаптивный характер — адаптивная гипертрофия в условиях нарастающей механической нагрузки, в результате которой увеличивается сила сцепления подоцитов с базальной мембраной. Сокращение объема клеточного тела и образование псевдокист представляется результатом непосредственного механического растяжения. Считается, что в результате нарушения проницаемости гломерулярной базальной мембраны под истонченное клеточное тело подоцитов проникают потоки фильтрующегося белка, в силу чего деформированные клеточные тела испытывают растяжение накапливающимся фильтратом, что и приводит к образованию вначале аркадных структур, а затем псевдокист. Появление в клетках абсорбированных белковых капель и лизосом — результат усиления потока фильтрующихся протеинов. При дальнейшем развитии патологического процесса наблюдается отделение подоцитов от базальной мембраны. Причины этого явления могут быть различны: от прямых токсических повреждений при пурино-

нуклеозидном нефрозе до нарушения связи подоцит—базальная мембрана и стабильности субструктур базальной мембраны при болезнях, вызванных антителами к базальной мембране как при Masugi-нефрите. При развитии любой формы патологии представляется наиболее критичной связь подоцитов с базальной мембраной. Любое отделение подоцитов должно рассматриваться как ответ на очень сильное повреждение. Так как, однако, при патологических изменениях может повреждаться более чем одна клетка, возможности соседствующих подоцитов для компенсации обнаженной поверхности базальной мембраны весьма ограничены. Обнаженные поля гломерулярной базальной мембраны могут персистировать, обуславливая тяжесть протеинурии, также как дальнейшие связанные с отделением подоцитов от базальной мембраны повреждения. Когда обнаженная часть гломерулярной базальной мембраны приходит в контакт с париетальным эпителием, париетальные клетки стремятся к слипанию с базальной мембраной. Эти контакты являются причиной повреждения периферических капиллярных петель, тем более что баллонизация капилляров способствует ослаблению поддерживающей tuft функции подоцитов. В результате фиксации париетального эпителия к капиллярным петлям происходит адгезия tuft к Боуменову капсуле. Такие сращения являются источником для дальнейшего развития синехий, т.е. сегментарного склероза. Прогрессирование адгезии проявляется в распространении слипания капилляров. По не совсем ясной причине краевые (фланговые) подоциты имеют большую склонность к дегенерации. Высказывается точка зрения, что эти подоциты подвергаются не совсем адекватным механическим нагрузкам, так как частично связаны с относительно интактной подвижной частью tuft, не принимающей участия в адгезии. Процессы дегенерации фланговых подоцитов позволяют париетальному эпителию проникать в tuft, как бы продвигаясь вдоль обнаженной капиллярной петли к соседним капиллярам. Таким образом, площадь адгезии расширяется. Внутри растущей адгезии в избытке видны дегенеративные изменения. Капилляры коллабируются или становятся сдавленными (наблюдается окклюзия капилляров) с пристеночно расположенными отложениями гиалиновых масс либо микротромбозами. В очаге нарастающей адгезии не обнаруживается пролиферация мезангиальных клеток и увеличение синтеза матрикса. Таким образом, мезангиальные клетки не вовлечены в прогрессирование адгезии на пути к сегментарному склерозу. Развитие сегментарного склероза характеризуется увеличением разряженности кле-

ток, т.е. исчезновением типичных клеточных элементов. Сегментарный склероз в конце концов состоит из адгезированного tuft с коллабировавшими капиллярами, потери клеточных элементов, аккумуляции гиалинового материала и в меньшей степени — отложения вновь образованного коллагена.

В принципе участок сегментарного склероза может локализоваться в любой точке окружности tuft, однако в некоторых моделях он располагается преимущественно в сосудистом полюсе. Например, при Masugi-нефрите началом развития склероза являются разрывы в архитектонике tuft. Разрывы ведут к локальной баллонизации капилляров по направлению к Боуеновой капсуле и обнажению этих капилляров в каком-либо месте окружности tuft, которое может явиться очагом развития сегментарного склероза. В других же моделях, сопровождающихся развитием высокого внутрикапиллярного давления (субтотальная нефрэктомия), прежде всего повреждаются подоциты, обслуживающие первые ветви афферентной артериолы, что и является предпосылкой к локализации сегментарного склероза в сосудистом полюсе. ФСГС представляет собой стереотипный тип (pattern) дегенерации в гломеруле при большой вариативности гломерулярных болезней и влечет за собой прогрессирующую потерю нефронов и, как следствие, снижение renal функции.

Сравнительный анализ развития сегментарного склероза на разных моделях показал, что развитие ФСГС всегда следует одинаковым путем, основанным на типичных повреждениях гломерулярной архитектоники, который не зависит от природы начальных повреждающих механизмов и прежде всего основывается на невозможности замещения поврежденных подоцитов. Подоциты представляются ахиллесовой пятой гломерулы. Потеря даже одного подоцита может привести к цепи повреждений, инициирующих дегенерацию всей гломерулы.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Зайцев В.Б. Ультраструктура сократительного аппарата подоцитов почек в филогенезе позвоночных // Бюл. exper. биол.—1984.—Т. 97, № 6.—С. 750—753.
2. Зайцев В.Б. Иммуноморфологическое исследование почечных гломерул позвоночных с использованием антител к белкам промежуточных филаментов // Цитология.—1989.—Т. 31, № 1.—С. 404—409.
3. Зайцев В.Б., Гамбарян С.П. Особенности строения цитоскелета подоцитов позвоночных // Цитология.—1986.—Т. 28, № 9.—С. 926—931.
4. Зайцев В.Б., Райхлин Н.Т., Соколова И.Н. Электронно-микроскопическое исследование цитоскелета подоцитов человека // Бюл. exper. биол.—1989.—Т. 107, № 5.—С. 633—637.
5. Пальцев И.О., Иванов А.А. Возможные механизмы развития гломерулосклероза при нефропатиях различного генеза // Арх. пат.—1994.—№ 6.—С. 13—16.
6. Appay M.D., Kazatchkine M.D., Levi-Strauss M. et al. Expression of CR1 (CD35) mRNA in podocytes from adult and fetal human kidneys // Kidney Int.—1990.—Vol. 38, № 2.—P. 289—293.
7. Arai T., Morimoto K., Masaoka H. et al. Ultrastructural background of albuminuria in rats with passive Heymann nephritis // Nephrol. Dial. Transplant.—1997.—Vol. 12.—P. 2542—2548.
8. Ardaillou N., Blaise V., Costenbader K. et al. Characterization of a B2-bradykinin receptor in human glomerular podocytes // Amer. J. Physiol.—1996.—Vol. 271, № 3 (Pt. 2)—P. F754—761.
9. Bariety J., Nochy D., Mandet C. et al. Podocytes undergo phenotypic changes and express macrophagic-associated markers in idiopathic collapsing glomerulopathy // Kidney Int.—1998.—Vol. 53, № 4.—P. 918—925.
10. Bertram J.F., Messina A., Ryan G.B. In vitro effects of puromycin aminonucleoside on the ultrastructure of rat glomerular podocytes // Cell. Tissue Res.—1990.—Vol. 260, № 3.—P. 555—563.
11. Bohle A., Wehrmann M., Mackensen-Haen S. et al. Pathogenesis of chronic renal failure in primary glomerulopathies // Nephrol. Dial. Transplant.—1994.—Suppl. 3.—P. 4—12.
12. Buniatian G., Traub P., Albinus M. et al. The immunoreactivity of glial fibrillary acidic protein in mesangial cells and podocytes of the glomeruli of rat kidney in vivo and in culture // Biol. Cell.—1998.—Vol. 90, № 1.—P. 53—61.
13. Coers W. Pathobiology of glomerular visceral epithelial cells.—The Netherlands: Rijksuniversiteit Groningen—1994.—P. 47.
14. Cohen A.H., Mappaso F., Zamboni L. Glomerular podocyte degeneration in human renal disease/ An ultrastructural study // Labor. investigation.—1977.—Vol. 37, № 1.—P. 30—42.
15. Costenbader K., Ardaillou N., Marchetti J. et al. Prostaglandin E2 enhances type 2-bradykinin receptor expression in human glomerular podocytes // Biochim. Biophys. Acta.—1997.—Vol. 1358, № 2.—P. 142—152.
16. Detwiler R.K., Falk R.J., Hogan S.L., Jennette J.C. Collapsing glomerulopathy: A clinical and pathologically distinct variant of focal segmental glomerulosclerosis // Kidney Int.—1994.—Vol. 45.—P. 1416—1424.
17. Drenckhahn D., Franke R.P. Ultrastructural organization of contractile and cytoskeletal proteins in glomerular podocytes of chicken, rat and man // Lab. Invest.—1988.—Vol. 59, № 5.—P. 673—682.
18. Elger M., Kriz W. Podocytes and the development of segmental glomerulosclerosis // Nephrol. Dial. Transplant.—1998.—Vol. 13, № 6.—P. 1368—1373.
19. Faraggiana T., Grishman E., Churg J. Cell coat of podocytes in patients with nephrotic syndrome // Histopathology.—1982.—Vol. 6, № 3.—P. 299—307.
20. Hara M., Yanagihara T., Takada T. et al. Urinary excretion of podocytes reflects disease activity in children with glomerulonephritis // Amer. J. Nephrol.—1998.—Vol. 18, № 1.—P. 35—41.
21. Henger A., Huber T., Fischer K.G. et al. Angiotensin II increases the cytosolic calcium activity in rat podocytes in culture // Kidney Int.—1997.—Vol. 52, № 3.—P. 687—693.

22. Gibson I.W., Downie T.T., More I.A., Lindop G.B., Immune complex deposition in Bowman's capsule is associated with parietal podocytes // *J. Pathol.*—1994.—Vol. 173, № 1.—P. 53—59.
23. Gloy J., Henger A., Fischer K.G., et al. Angiotensin II depolarizes podocytes in the intact glomerulus of the rat // *J. Clin. Invest.*—1997.—Vol. 99, № 11.—P. 2772—2781.
24. Gloy J., Henger A., Fischer K.G. et al. Angiotensin II modulates cellular functions of podocytes // *Kidney Int.*—1998.—Vol. 54, Suppl.67.—P. S168—170.
25. Kemeny E., Mihatsch M.J., Durmuller U., Gudat F. Podocytes loose their adhesive phenotype in focal segmental glomerulosclerosis // *Clin. Nephrol.*—1995.—Vol. 43, № 2.—P. 71—83.
26. Kerjaschki D. Dysfunctions of cell biological mechanisms of visceral epithelial cell (podocytes) in glomerular diseases // *Kidney Int.*—1994.—Vol. 45, № 2.—P. 300—313.
27. Kershaw D.B., Thomas P.E., Wharram B.L. et al. Molecular cloning, expression, and characterization of podocalyxin-like protein 1 from rabbit as a transmembrane protein of glomerular podocytes and vascular endothelium // *J. Biol. Chem.*—1995.—Vol. 270, № 49.—P. 29439—29446.
28. Kretzler M., Schroppel B., Merkle M. et al. Detection of multiple vascular endothelial growth factor splice isoforms in single glomerular podocytes // *Kidney Int.*—1998.—Vol. 54, Suppl. 67.—P. 159—161.
29. Kriz W. Progressive renal failure-inability of podocytes to replicate and the consequences for development of glomerulosclerosis // *Nephrol. Dial. Transplant.*—1996.—Vol. 11, № 9.—P. 1738—1742.
30. Kriz W., Elger M., Nagata M. et al. The role of podocytes in the development of glomerular sclerosis // *Kidney Int.*—1994.—Suppl. 45.—P. S64—S72.
31. Kriz W., Gretz N., Lemley K.V. Progression of glomerular diseases: Is the podocyte the culprit // *Kidney Int.*—1998.—Vol. 54.—P. 687—697.
32. Kriz W., Hackenthal E., Nobiling R. et al. A role for podocytes to counteract capillary wall distension // *Kidney Int.*—1994.—Vol. 45, № 2.—P. 369—376.
33. Kriz W., Hahnel B., Rosner B., Elger M. Response of podocytes to long-term treatment with basic fibroblast growth factor (bFGF) // *J. Amer. Soc. Nephrol.*—1994.—Vol. 5.—P. 786—792.
34. Kriz W., Kretzler M., Nagata V. et al. A frequent pathway to glomerulosclerosis: deterioration of tuft architecture-podocyte damage — segmental sclerosis // *Kidney Blood Press Res.*—1996.—Vol. 19.—P. 245—253.
35. Kriz W., Mundel P., Elger M. The contractile apparatus of podocytes is arranged to counteract GBM expansion // *Contrib. Nephrol.*—1994.—Vol. 107.—P. 1—9.
36. Kubosawa H., Kondo Y. Modulation of cytoskeletal organization of podocytes during the course of aminonucleoside nephrosis in rats // *Pathol. Int.*—1994.—Vol. 44, № 8.—P. 578—586.
37. Kunz A., Brown D., Vassalli J.D. et al. Ultrastructural localization of glycocalyx domains in human kidney podocytes using the lectin-gold technique // *Lab. Invest.*—1985.—Vol. 53, № 4.—P. 413—420.
38. Kurihara H., Sunagawa N., Kobayashi T. et al. Monoclonal antibody P-31 recognizes a novel intermediate filament-associated protein (p250) in rat podocytes // *Amer. J. Physiol.*—1998.—Vol. 274, № 5 Pt 2.—P. F986—997.
39. Lachapelle M., Bendayan M. Contractile proteins in podocytes: immunocytochemical localization of actin and alpha-actinin in normal and nephrotic rat kidneys // *Virchows Arch. B Cell. Pathol. Incl. Mol. Pathol.*—1991.—Vol. 60, № 2.—P. 105—111.
40. Lewis E.J., Schwartz M.M., Pauli B.U., Sharon Z. Endocytosis: a property of the glomerular visceral epithelial cell//*Nephron.*—1978.—Vol. 22.—P. 91—96.
41. Mentzel S., Van Son J.P., De Jong A.S., et al. Mouse glomerular epithelial cells in culture with features of podocytes in vivo express aminopeptidase A and angiotensinogen but not other components of the renin-angiotensin system // *J. Amer. Soc. Nephrol.*—1997.—Vol. 8, № 5.—P. 706—719.
42. Mundel P., Gilbert P., Kriz W. Podocytes in glomerulus of rat kidney express a characteristic 44 KD protein // *J. Histochem. Cytochem.*—1991.—Vol. 39, № 8.—P. 1047—1056.
43. Mundel P., Heid H.W., Mundel T.M. et al. Synaptopodin: an actin-associated protein in telencephalic dendrites and renal podocytes // *J. Cell Biol.*—1997.—Vol. 139, № 1.—P. 193—204.
44. Mundel P., Kriz W. Structure and function of podocytes: an update // *Anat. Embryol. (Berl.)*—1995.—Vol. 192, № 5.—P. 385—397.
45. Mundel P., Kriz W. Cell culture of podocytes // *Exp. Nephrol.*—1996.—Vol. 4, № 5.—P. 263—266.
46. Mundel P., Reiser J., Kriz W. Induction of differentiation in cultured rat and human podocytes // *J. Amer. Soc. Nephrol.*—1997.—Vol. 8, № 5.—P. 697—705.
47. Nagata M., Kriz W. Glomerular damage after uninephrectomy in young rats. II. Mechanical stress on podocytes as a pathway to sclerosis // *Kidney Int.*—1992.—Vol. 42, № 1.—P. 148—160.
48. Nagata M., Yamaguchi Y., Komatsu Y., Ito K. Mitosis and the presence of binucleate cells among glomerular podocytes in diseased human kidneys // *Nephron.*—1995.—Vol. 70, № 1.—P. 68—71.
49. Niemir Z.I., Stein H., Dworacki G. et al. Podocytes are the major source of IL-1 alpha and IL-1 beta in human glomerulonephritides // *Kidney Int.*—1997.—Vol. 52, № 2.—P. 393—403.
50. Nishi S., Ozawa H., Arakawa M. A cytochemical study of glycocalyx and the membrane cholesterol of rat glomerular podocytes // *Arch. Histol. Cytol.*—1990.—Vol. 53, № 4.—P. 371—379.
51. Nitta K., Uchida K., Kawashima A. et al. The role of novel 30-kD protein in human podocytes: special relevance to proteinuria in glomerulonephritis // *Nippon. Jinzo Gakkai Shi.*—1993.—Vol. 35, № 11.—P. 1205—1211.
52. Ojeda J.L., Garcia-Porrero J.A. Structure and development of parietal podocytes in renal glomerular cysts induced in rabbits with methylprednisolone acetate // *Lab. Invest.*—1982.—Vol. 47, № 2.—P. 167—176.
53. Ojeda J.L., Ros A., Garcia-Porrero J.A. Structural and morphometric characteristics of the basement membrane of rabbit parietal podocytes induced by corticoids // *Acta Anat.*—1989.—Vol. 135, № 4, P. 307—317.
54. Orikasa M., Iwanaga T., Takahashi-Iwanaga H. et al. Macrophagic cells outgrowth from normal rat glomerular culture: possible metaplastic change from podocytes // *Lab. Invest.*—1996.—Vol. 75, № 5.—P. 719—733.
55. Ozaki I., Ito Y., Fukatsu A. et al. A plasma membrane antigen of rat glomerular epithelial cells. Antigenic determinants involving N-linked sugar residues in a 140-kilodalton sialoglycoprotein of the podocytes // *Lab. Invest.*—1990.—Vol. 63, № 5.—P. 707—716.
56. Pascual M., Steiger G., Sadallah S., et al. Identification of membrane-bound CR1 (CD35) in human urine: evidence for its release by glomerular podocytes // *J. Exp. Med.*—1994.—Vol. 179, № 3.—P. 889—899.

57. Pavenstadt H. The charge for going by foot: modifying the surface of podocytes // *Exp. Nephrol.*—1998.—Vol. 6, № 2.—P. 98—103.

58. Rebibou J.M., He C.J., Delarue F. et al. Functional endothelin 1 receptors on human glomerular podocytes and mesangial cells // *Nephrol. Dial. Transplant.*—1992.—Vol. 7, № 4.—P. 288—292.

59. Reivinen J., Holthofer H., Miettinen A. A cell-type specific ganglioside of glomerular podocytes in rat kidney: an O-acetylated GD3 // *Kidney Int.*—1992.—Vol. 42, № 3.—P. 624—631.

60. Regoli M., Bendayan M. Alterations in the expression of the alpha 3 beta 1 integrin in certain membrane domains of the glomerular epithelial cells (podocytes) in diabetes mellitus // *Diabetologia.*—1997.—Vol. 40, № 1.—P. 15—22.

61. Shirato I., Sakai T., Kimura K., et al. Cytoskeletal changes in podocytes associated with foot process effacement in Masugi nephritis // *Amer. J. Pathol.*—1996.—Vol. 148, № 4.—P. 1283—1296.

62. Stow J.L., Sawada H., Farquhar M.G. Basement membrane heparan sulfate proteoglycans are concentrated in the laminae rarae and in podocytes of the rat renal glomerulus // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*—1985.—Vol. 82, № 10.—P. 3296—3300.

63. Tissari J., Holthofer H., Miettinen A. Novel 13A antigen is an integral protein of the basolateral membrane of rat glomerular podocytes // *Lab. Invest.*—1994.—Vol. 71, № 4.—P. 519—527.

Поступила в редакцию 15.03.99 г.

Дорогие коллеги, мы рады сообщить Вам, что очередной
**IV семинар в рамках программы Российско-Американского
непрерывного последиplomного образования по нефрологии**

состоится 30 сентября—2 октября 1999 г. в Санкт-Петербурге,
5—6 октября 1999 года в Новосибирске.

П Р О Г Р А М М А С Е М И Н А Р А :

1-й день

- Патофизиология прогрессирования болезней почек.
- Роль гипертензии в прогрессировании болезней почек.
- Хроническая почечная недостаточность у детей: чем она отличается от ХПН взрослых.
- Патофизиология хронической почечной недостаточности.
- Основные стратегии предотвращения прогрессирования ХПН.
- Терапия артериальной гипертензии у взрослых с ХПН.
- Терапия артериальной гипертензии у детей с ХПН.
- Возможности осуществления стратегии предотвращения прогрессирования ХПН в популяции.

2-й день

- Критерии адекватного технического оснащения отделения гемодиализа.
- Диализ в педиатрии.
- Острые осложнения гемодиализа.
- Острые осложнения гемодиализа у детей.
- Долгосрочные проблемы гемодиализа у взрослых.
- Долгосрочные проблемы гемодиализа у детей.

3-й день

- Трансплантация почки у взрослых.
- Трансплантация почки у детей.
- Осложнения трансплантации: неотложные гипертензивные состояния.
- Патофизиология острого отторжения трансплантата.
- Будущее у больных с терминальной почечной недостаточностью (гемодиализ, трансплантация в США и России — долгосрочные программы).

В работе семинара примут участие ведущие нефрологи Америки:
профессора Барри Бреннер, Артур Козн, Норман Каплан, Ричард Файн, Артур Финкельштейн.

Заявки на участие в семинаре просим направлять по адресу:
**197089, Санкт-Петербург, ул. Л.Толстого, 17,
Научно-исследовательский институт нефрологии, А.М.Есаяну.**
Тел./факс (812) 234-91-91.

© А.М.Есаян, 1999
УДК 615.357:616.12-008.331.1:616.61-008.64

А.М.Есаян

АНТАГОНИСТЫ AT_1 -РЕЦЕПТОРОВ — НОВЫЙ КЛАСС ВАЗОАКТИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ

A.M.Essaian

ANTAGONISTS OF AT_1 RECEPTORS — A NEW CLASS OF VASOACTIVE DRUGS

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

Ключевые слова: ренин-ангиотензиновая система, гипертензия, антагонисты AT_1 -рецепторов.

Key words: renin-angiotensin system, hypertension, antagonists of AT_1 receptors.

На V форуме по оценке помощи при сердечно-сосудистых заболеваниях, состоявшейся в Монте-Карло 4—6 февраля 1998 г. д-р Стево Джулиус (США) высказал серьезную озабоченность в отношении все возрастающих показателей смертности, связанных с артериальной гипертензией (АГ): «Мы начали проигрывать в борьбе с артериальной гипертензией... Несмотря на предпринимаемые усилия, похоже, что смертность, связанная с гипертензией, в следующее десятилетие будет возрастать. Что необходимо нам теперь — это новые антигипертензивные препараты и новый клинический подход».

Наиболее широко на форуме дискутировался вопрос о патофизиологии и оптимальной терапии артериальной гипертензии. В частности, дебаты были сфокусированы на роли ренин-ангиотензиновой системы (РАС) при АГ и патологических эффектах РАС.

РАС играет важнейшую роль в регуляции артериального давления (АД) и водно-электролитного гомеостаза у людей как с нормальным, так и с повышенным АД. Поэтому фармакологическая блокада на любом уровне в пределах этой регуляторной системы имеет важное значение в терапии системной артериальной гипертензии.

РАС — это комплексная энзимно-гормональная система, контролирующая электролитный баланс, объем жидкостей организма и системное АД [19, 57, 74]. Ренин синтезируется как презимоген (препроенин) юкстагломерулярными клетками — модифицированными гладкомышечными клетками афферентных артериол. Презимоген затем подвергается серии протеолитических расщеплений и гликолизиро-

ванию, превращаясь в преренин и, в конечном итоге, в ренин. Последний расщепляет образующийся в печени субстрат ангиотензиноген в неактивный декапептид ангиотензин I, который при участии ангиотензин I конвертирующего фермента (АКФ) трансформируется в химически активный декапептид ангиотензин II (АнгII) — один из наиболее мощных известных вазоконстрикторов. В свою очередь АнгII метаболизируется в ангиотензин III и различные неактивные пептиды.

АнгII дает свои эффекты (гормональный, паракринный или аутокринный) на многие клетки организма (сердце, сосуды, почки, мозг) через специфические рецепторные участки. Гетерогенность АнгII-рецепторов была установлена с помощью непептидного, субтип-селективного антагониста — лозартана, ингибирующего AT_1 -рецепторы и PD123177 (антагонист AT_2 -рецепторов) [68]. AT_1 -рецептор клонирован у людей [22]. Участки AT_2 -рецепторов также установлены в тканях человеческого организма, однако функция их не совсем понятна [70]. Считается, что AT_2 -рецепторы восприимчивы к передающим сигналам к клеткам и, следовательно, не являются просто участками для связывания ангиотензина II. Наиболее значительно AT_2 -рецепторы представлены у плода, тогда как у взрослых распределение AT_2 -рецепторов ограничивается участками мозга, эндотелиальными клетками, надпочечниками, мочевым пузырем и яичниками. Но их количество существенно возрастает при повреждении тканей или когда возникает необходимость в регенерации. Стимуляция AT_2 -рецепторов приводит к усилению репарации, регенерации и антипролиферативному эффекту.

ИНГИБИТОРЫ АНГИОТЕНЗИН КОНВЕРТИРУЮЩЕГО ФЕРМЕНТА И АНТАГОНИСТЫ АТ₁-РЕЦЕПТОРОВ

Различные типы препаратов ингибируют специфические участки РАС. Однако первыми из них, нашедшими широкое применение в клинической практике и имевшими коммерческий успех, были ингибиторы ангиотензинконвертирующего фермента (АКФ) [12, 13, 62, 63]. Они были апробированы в многочисленных больших клинических испытаниях и подтвердили свою эффективность при лечении эссенциальной и вторичной артериальной гипертензии и застойной сердечной недостаточности [39]. Их использование позволяет снизить АД без побочных эффектов на метаболизм липидов и углеводов [24]. При этом по мере снижения АД уменьшается объем левого желудочка [18, 46]. У пациентов с диабетической нефропатией уменьшается протеинурия и замедляется скорость снижения клубочковой фильтрации [3, 33, 72]. Вазодилатация и снижение постнагрузки на сердце приводят к уменьшению симптомов и гемодинамических нарушений при застойной сердечной недостаточности [25]. Кроме того, сообщалось, что при применении ингибиторов АКФ побочные эффекты наблюдаются реже, чем при использовании других гипотензивных препаратов [78]. Справедливости ради нужно признать, что при более тщательном анализе частота возникновения побочных эффектов при применении β -блокаторов, диуретиков и других гипотензивных препаратов в конечном итоге оказалась не выше, чем при использовании ингибиторов АКФ [64].

Описаны и специфические побочные эффекты, присущие представителям только данной лекарственной группы: кашель [36, 42], ангионевротический отек [36] и анемия [2].

Один из нежелательных эффектов ингибиторов АКФ — кашель уникален в своем роде и может стать препятствием к их назначению у 7—25% пациентов [58]. О связи между применением ингибиторов АКФ и возникновением кашля сообщается уже с 1982 г. [28]. По разным источникам, частота возникновения кашля при применении ингибиторов АКФ от 0 до более 30% [42], но, по-видимому, реальные показатели находятся в пределах 6—14 %. В Physicians' Desk Reference [51] приводятся сведения о частоте появления кашля при применении каптоприла в 0,5—2,0 % случаев, эналаприла — в 1,3—2,2 % и лизиноприла — в 2,9—4,5 %. В среднем сухой раздражающий кашель наблюдается у одного из 10 пациентов, получающих ингибиторы АКФ, являясь поводом для отмены препарата у половины из тех, у кого он возник. В крупных контролируемых клинических испы-

таниях ингибиторов АКФ, где оценивались их побочные эффекты, появление кашля не зависело от дозы препарата [43, 60, 79].

Механизм(ы) возникновения хронического кашля при применении ингибиторов АКФ окончательно не уточнены. Обсуждаются такие причины как бронхиальная гиперактивность [6], повышенный кашлевой рефлекс [21], изменения в продукции простагландинов [71], брадикинина, или субстанции Р [47]. Но вероятнее всего причиной возникновения кашля является ингибирование активности кининазы II, но не АнгII [38, 80].

Кроме того, был идентифицирован новый АнгII формирующий энзим (человеческая химаза) в сердце человека [73]. В отличие от сердца крысы, у человека только малая доля (10%) АнгII формирующей активности в левом желудочке происходит посредством АКФ, в то время как наибольшая часть (80 %) активируется с помощью человеческой химазы [73].

Усилия были направлены на то, чтобы создать препарат, блокирующий РАС через механизмы иные, чем ингибирование АКФ. Это позволило бы избежать нежелательных эффектов, присущих ингибиторам АКФ.

Саралазин — первый специфический пептидный антагонист АнгII снижал системное АД у ж. млекопитающих и у человека, при ренинзависимой артериальной гипертензии [48, 49]. Однако применимость его в клинике, как препарата для длительного применения, была ограничена из-за его короткого действия, выраженных агонистических свойств и недостаточной биодоступности при пероральном применении [59, 66, 67, 69].

Позже бензил-замещенные имидазолы S-8307 и S-8308 обнаружили слабую, но селективную АнгII антагонистическую активность без агонистического действия [15, 76]. Эти вещества были подвергнуты синтетической модификации. Были синтезированы их дериваты — EXP6155 и EXP6803, которые имели примерно 10- и 100-кратный прирост активности (соответственно), но без агонистической активности или воздействия на кининазу [76]. Внутривенное введение последних крысам с перевязанными почечными артериями приводило к дозозависимому снижению среднего АД без увеличения частоты сердечных сокращений [77]. Далее был синтезирован ряд других непептидных пероральных антагонистов рецепторов АнгII (EXP7711, EXP6803, EXP9654, EXP9270), среди которых наиболее эффективным оказался лозартан (калиевая соль 2-Butyl-4chloro-5hydroxymethyl-1-(2'-(1H-tetrazole-5yl) imidazole) [54, 66, 69]. Последний не оказывает ингибирующего действия на кининазу II [70]. Лозартан в эффективной АнгII ингибирующей

дозе не вызывает нарастания вазодепрессорного ответа брадикинина, в то время как каптоприл потенцирует его [77].

АНТАГОНИСТЫ AT_1 -РЕЦЕПТОРОВ И АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

К настоящему времени несколько препаратов из этой группы, в первую очередь — Losartan (MSD), Irbesartan (BMS, Sanofi) и Valsartan (Novartis), уже достаточно успешно продвинуты на фармацевтическом рынке и более 10 находятся на стадии активных клинических испытаний.

AT_1 -антагонисты АнгII ингибируют специфическую связь меченого АнгII к его рецепторным участкам [14,15]. В различных концентрациях они не влияют на активность норадреналина, АКФ или ренина [14].

Введенные внутривенно или перорально AT_1 -антагонисты АнгII снижают АД у животных, леченных фуросемидом, с высоким уровнем активности ренина плазмы, но не у нормотензивных или у гипертензивных крыс с низкой активностью ренина плазмы, вызванной дезоксикортикостерон-ацетатом [76, 77]. При этом гипотензивный эффект лозартана у крыс с высоким уровнем активности ренина плазмы был сопоставим с эффективностью ингибиторов АКФ [76, 77].

Многоцентровое двойное слепое рандомизированное, параллельно контролируемое исследование, предпринятое в 1993 г., несомненно, подтвердило эффективность и безопасность лозартана в дозе 50 мг однократно или 25 мг 2 раза в день при лечении мягкой или умеренно выраженной АГ [20].

Также хорошие результаты были получены при испытании другого представителя данного класса препаратов — ирбесартана, который в однократной дозе 100 мг в день эффективно снижал АД при мягкой или умеренной АГ в условиях нормального потребления натрия [44].

Дополнительной находкой в последнем исследовании стало отсутствие у ирбесартана гипотурикемического и урикозурического действия, в отличие от лозартана, который достоверно снижает уровень мочевой кислоты в крови и увеличивает экскрецию ее с мочой [9]. Это позволяет относить данный феномен к специфическому свойству молекулы лозартана, но не всей группы антагонистов AT_1 -рецепторов АнгII. Общеизвестно, что мочевая кислота при pH менее 5,5—5,4 частично переходит в неионизированную форму, которая плохо растворима в кислой среде. В этих условиях может легко возникнуть перенасыщение мочи в отношении мочевой кислоты, тем самым, способствуя пре-

ципитации ее в просвете канальцев с обструкцией последних, т.е. теоретически, при определенных условиях, возможно развитие уратной нефропатии, даже при отсутствии истинной гиперурикемии. В связи с этим, по-видимому, не лишним было бы мониторирование pH мочи (при необходимости подщелачивание мочи), а также рекомендации обильного питья при назначении лозартана для профилактики уратной нефропатии. С другой стороны, это же свойство лозартана может оказаться благом у лиц с гиперурикемией, практически неизменным спутником которых является артериальная гипертензия [1]. Вероятно данный вопрос требует специального изучения.

АНТАГОНИСТЫ AT_1 -РЕЦЕПТОРОВ И МИОКАРД

Согласно данным Фремингемской группы, АГ — основной фактор развития застойной сердечной недостаточности

Тканевому АнгII придается важная роль в патогенезе гипертрофии сердечной мышцы [45]. АнгII стимулирует выброс факторов роста (эндотелина-1 и TGF- β_1). АнгII оказывает положительное инотропное действие на миокард непосредственно (учитывая положительную инотропную активность его на денервированную мышцу сердца [17] и в условиях блокады β -адренорецепторов [40]) и опосредованно, воздействуя на миокардиальную иннервацию [23]. При этом происходит не только увеличение размеров миоцитов, но и рост немиеоцитов клеток, включая кардиальные фибробласты. Активация последних ответственна за накопление коллагена типов I и III, основных фибрилловых коллагенов миокардиального экстрацеллюлярного матрикса, в то время как рост гладкомышечных клеток сосудов миокарда обуславливает медиальное утолщение интрамиокардиальных коронарных артерий левого (с высоким давлением) и правого (с нормальным давлением) желудочков. Такая перестройка интерстиция сердечной мышцы, которая постоянно прогрессирует, в основном определяет патологическую гипертрофию миокарда, приводящую в конечном итоге к развитию застойной сердечной недостаточности. При использовании различных антагонистов АнгII-рецепторов экспериментально показано подавление усиленного синтеза коллагена, вызванного ангиотензином II. Это показано на примере лозартана, который уменьшает явления гипертрофии левого желудочка, что указывает на ответственность именно AT_1 -, но не AT_2 -рецепторов за гипертрофию миокарда [45].

АНТАГОНИСТЫ AT_1 -РЕЦЕПТОРОВ И ЗАСТОЙНАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Терапия сердечной недостаточности преследует две основные цели — повышение выживаемости пациентов и уменьшение симптомов. Современным «золотым стандартом» для лечения сердечной недостаточности считаются ингибиторы АКФ, которые в тщательных клинических испытаниях признаны препаратами выбора для улучшения как качества жизни, так и ее продолжительности при всех степенях сердечной недостаточности [35]. Справедливо было бы предположить, что антагонисты AT_1 -рецепторов должны быть сопоставимы или даже иметь преимущество по сравнению с ингибиторами АКФ в отношении одного или обоих показателей (качество жизни, продолжительность жизни) или быть значительно лучше переносимыми пациентами. Однако пока нам не известны большие контролируемые испытания по оценке эффективности антагонистов AT_1 -рецепторов в увеличении выживаемости при сердечной недостаточности из-за малых сроков внедрения данного класса препаратов. Существенное значение имеют и этические факторы — поскольку практически всем пациентам с сердечной недостаточностью показано назначение ингибиторов АКФ. Следовательно, антагонисты AT_1 -рецепторов должны подтвердить свое явное преимущество по сравнению с ингибиторами АКФ для успешного внедрения их в клиническую практику. Это требует включения в контролируемые клинические испытания очень большого числа пациентов и внушительных финансовых затрат.

Тем не менее первые исследования обнадеживают. В двух плацебо-контролируемых исследованиях у 66 и 134 пациентов был показан быстрый гемодинамический эффект лозартана. Лозартан снижал легочное капиллярное давление, улучшал сердечный выброс и приводил к ожидаемому повышению активности ренина плазмы и уровня АнгII [35]. После 12-недельного курса лечения отмечался переход в более низкий функциональный класс сердечной недостаточности по классификации NYHA и уменьшение размеров сердечной мышцы. Существенно, что у лиц с более выраженной сердечной недостаточностью положительный гемодинамический эффект был более значимым. При этом лозартан вызывал намного меньше побочных эффектов, чем ингибиторы АКФ (особенно это касается такого симптома как кашель) [16].

По данным R.Wolf [75], ирбесартан в однократной дозе также значительно снижает ка-

пиллярное давление в легких (максимально до $-7,6$ мм рт.ст. через 4 ч после приема) и среднее АД. При этом он снижал частоту сердечных сокращений, среднее давление в легочной артерии и в правых отделах сердца. Авторы не отметили ни одного более или менее значимого побочного действия препарата.

АНТАГОНИСТЫ AT_1 -РЕЦЕПТОРОВ И СОСУДЫ

Пролиферация гладкомышечных клеток в интима играет ключевую роль в возникновении окклюзии сосудов (атеросклероз и рестеноз после баллонной ангиопластики). Среди факторов, приводящих к развитию сосудистых повреждений, ряд авторов считают локальную тканевую ангиотензиновую систему, которая усиливает пролиферацию гладкомышечных клеток после повреждений артерий [55, 56]. Таким образом, АнгII возможно может быть причислен к вазоактивным пептидам, действующим как фактор роста сосудистой системы [11, 26], хотя другие авторы [4, 50], установив развитие гипертрофии гладкомышечных клеток в культивируемых гладкомышечных клетках сосудов крысы, тем не менее, не обнаружили митогенного действия АнгII. Ирбесартан предотвращает вызванную АнгII пролиферацию гладкомышечных клеток аорты человека, 10-кратно превышая способность лозартана конкурентно ингибировать соединение АнгII с соответствующим рецептором [29].

Ранее было показано, что АнгII вызывает увеличение содержания Ca^{++} в гладкомышечных клетках сосудов человека [27, 37]. Лозартан подавляет этот процесс, тогда как специфический ингибитор AT_2 -рецепторов — PD123177 лишен этого свойства. Ирбесартан же по способности подавлять вход Ca^{++} в гладкомышечные клетки сосудов человека оказался почти в 10 раз более активным, чем лозартан.

АНТАГОНИСТЫ AT_1 -РЕЦЕПТОРОВ И ПОЧКИ

Учитывая положительный опыт применения ингибиторов АКФ для замедления темпов прогрессирования диабетической нефропатии и хронической почечной недостаточности (ХПН) [32], к AT_1 -антагонистам АнгII проявляется повышенный интерес в плане воздействия на почечную гемодинамику, хотя раздаются и скептические высказывания в отношении препаратов данной группы. В частности, I. Ichikawa [34] считает, что ингибиторы АКФ могли бы воздействовать на почечные процессы альтернативными путями, например, влияя на деградацию белка экстрацеллюлярным матриксом и скорость развития гломерулосклероза. Ингибиторы АКФ оказывают также влияние на инфльтрацию макрофагов. Далее блокирование

АТ₁-рецепторов открывает короткие возвратные петли, приводя к выбросу ренина и увеличивая образование АнгII. Блокирование АТ₁-рецепторов может привести к активации АТ₂-рецепторов с неизвестными, но потенциально отрицательными последствиями. Но главный аргумент I. Ichikawa сводится к тому, что основной механизм коррекции почечной гемодинамики ингибиторами АКФ обусловлен брадикинин-зависимым расширением эфферентной артериолы, следовательно, кининазное действие ингибиторов АКФ имеет решающее значение в снижении внутриклубочкового давления, в то время как подавление образования АнгII менее значимо или даже несущественно. Однако выводы I. Ichikawa основаны на экспериментальном материале *in vitro* с использованием микропункционной техники [41]. Хорошо известно, что далеко не всегда реакция почек экспериментальных животных (в том числе и крыс) на различные фармакологические воздействия аналогична ответу человеческого организма [31]. Поэтому только серьезные клинические исследования могут подтвердить или опровергнуть данное предположение.

С другой стороны, удивительный факт влияния количества потребляемого натрия на сосудорасширяющий эффект ингибиторов АКФ подтверждает доминирующую роль АнгII в гемодинамических нарушениях в почках при ХПН. В изящных, тщательно продуманных исследованиях, предпринятых N.K. Hollenberg и его группой [31, 52, 53], было показано, что блокирование ренина его ингибитором (Enalkiren) приводит к большему сосудорасширяющему эффекту на почечные сосуды, чем ингибирование АКФ. В то же время антагонисты АТ₁-рецепторов — эпросартан и ирбесартан — вызывали вазодилатирующий эффект, сопоставимый или даже несколько превышающий ответ на ингибирование ренина у здоровых добровольцев, соблюдавших диету с низким содержанием натрия. Таким образом, данный феномен, вероятно, обусловлен первичным перерывом ренин-зависимого, но не АКФ-зависимого пути.

Почки являются основным органом, регулирующим баланс натрия и воды в организме. По этой причине они играют чрезвычайно важную роль в регулировании артериального давления и многие годы являются органом-мишенью для антигипертензивной терапии. Так, в настоящее время все гипотензивные препараты выбора для лечения эссенциальной гипертонии в какой-то степени воздействуют на почки.

Ингибиторы АКФ увеличивают почечный кровоток, не изменяя при этом скорость клубочковой фильтрации, что приводит к сниже-

нию фильтрационной фракции [8]. Они также повышают абсолютную и фракционную экскрецию натрия [9, 10]. Уже не вызывает сомнений подтвержденный в больших клинических испытаниях ренопротективный эффект препаратов данной группы у больных с хронической почечной недостаточностью и диабетической нефропатией за счет снижения внутриклубочковой гипертензии и гиперперфузии [2]. В большинстве клинических исследований и экспериментов на животных антагонисты АТ₁-рецепторов сопоставимы по эффекту с ингибиторами АКФ [7]. Но в некоторых отношениях антагонисты АТ₁-рецепторов имеют определенные отличия в эффектах, в части, касающейся влияния на брадикинин-кининовую систему [41, 61]. Те же авторы показали, что однократный прием лозартана вызывает возрастание экскреции натрия и значительное увеличение экскреции мочевой кислоты, без какого-либо изменения почечной гемодинамики [10]. Причем натрий-уретический эффект был более значимым при ограничении потребления натрия.

В отличие от лозартана, ирбесартан в дозе 50 мг незначимо увеличивал почечный кровоток и не изменял скорость клубочковой фильтрации на 1-й и 8-й день исследования. Но при этом отмечено существенное снижение фильтрационной фракции у здоровых добровольцев [8]. Дополнительно к этому ирбесартан вызывал дозозависимое увеличение экскреции ионов натрия и хлора и, в отличие от лозартана, не оказывал существенного влияния на калиурез и экскрецию мочевой кислоты.

В настоящее время предприняты исследования различных фирм производителей антагонистов АТ₁-рецепторов АнгII (BMS — ирбесартан, MSD — лозартан, Novartis — вальсартан) в отношении способности их, подобно ингибиторам АКФ, замедлять темпы прогрессирования ХПН и диабетической нефропатии [35, 65]. Результаты их позволят подтвердить или отвергнуть ренопротективный эффект препаратов данной группы и найти их место в арсенале практического врача.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Мухин Н.А., Балкаров М.В., Лебедева В.В. и др. Уратная нефропатия — от «бессимптомной» гиперурикозурии до хронического гемодиализа // Нефрология. — 1997. — Т. 1, № 3. — С. 7—10.
2. Ренц Д.Б., Андерсон Ш., Бреннер Б. Гемодинамические основы прогрессирования почечных заболеваний // Современная нефрология. Международный нефрологический семинар, II. — М., 1997. — С. 162—172.
3. Bjork S., Nyberg G., Mulec H. et al. Beneficial effects of angiotensin converting enzyme inhibition on renal function in patients with diabetic nephropathy // BMJ. — 1986. — Vol. 293. — P. 471—474.

4. Bobik A.S., Grinpuke S., Little P.G. et al. Angiotensin II and noradrenalin increase PDGF-BB receptors and potentiate PDGF-BB stimulated DNA synthesis in vascular smooth muscle // *Biochem. Biophys. Res. Commun.*—1990.—Vol. 166.—P. 580—587.
5. Brunner H.R. ACE inhibitors in renal disease // *Kidney Int.*—1992.—Vol. 42.—P. 463—479.
6. Bucknall C.E., Neilly J.B., Carter R. et al. Bronchial hyperactivity in patients who cough after receiving angiotensin-converting enzyme inhibitors // *BMJ.*—1988.—Vol. 296.—P. 86—88.
7. Burnier M., Brunner H.R. Angiotensin II receptor antagonists and kidney // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.*—1994.—Vol. 3.—P. 537—545.
8. Burnier H.R., Hagman M., Nussberger J. et al. Short-term and sustained renal effects of angiotensin II receptor blockade in healthy subjects // *Hypertension.*—1995.—Vol. 25 (part 1).—P. 602—609.
9. Burnier M., Nagmann M., Declacretaz E. et al. The angiotensin II antagonist SR47436 (BMS 186295) increases dose-dependently urinary sodium excretion but not uric acid in healthy normotensive volunteers // *J. Hypertens.*—1994.—Vol. 12 (Suppl. 3).—P. 98 (Abstr.).
10. Burnier M., Rutschman B., Nussberger J. et al. Salt-dependent renal effects of an angiotensin II antagonist in healthy subjects // *Hypertension.*—1993.—Vol. 22.—P. 339—347.
11. Campbell-Boswell M., Robertson Jr. Effects of angiotensin II and vasopressin on human smooth muscle cells in vitro // *Exp. Mol. Pathol.*—1981.—Vol. 35.—P. 265—269.
12. Captopril Multicenter Research Group. A placebo-controlled trial of captopril in refractory chronic congestive heart failure // *J. Amer. Coll. Cardiol.*—1983.—Vol. 2.—P. 755—763.
13. Case D.B., Atlas S.A., Marion R.M., Laragh J.H. Long-term efficacy of captopril in renovascular and essential hypertension // *Amer. J. Cardiol.*—1982.—Vol. 49.—P. 1440—1446.
14. Chiu A.T., McCall D.E., Price W.A. et al. Nonpeptide angiotensin II receptor antagonists. VII. Cellular and biochemical pharmacology of DuP753, an orally active antihypertensive agent // *J. Pharmacol. Exp. Ther.*—1990.—Vol. 252.—P. 711—718.
15. Chiu A.T., McCall D.E., Price W.A. et al. In vitro pharmacology of DuP753 // *Amer. J. Hypertens.*—1991.—Vol. 4.—P. 282—287S.
16. Crozier I., Ikram H., Awan N. et al. Losartan in heart failure. Hemodynamic effects and tolerability // *Circulation.*—1995.—Vol. 91, № 3.—P. 691—697.
17. Dempsey P.J., McCallum Z.T., Kent K.M., Cooper T. Direct myocardial effects of angiotensin II // *Amer. J. Physiol.*—1985.—Vol. 220.—P. 477—481.
18. Dunn F.G., Oigman W., Ventura H.O. et al. Enalapril improves systemic and renal hemodynamics and allows regression of left ventricular mass in essential hypertension // *Amer. J. Cardiol.*—1984.—Vol. 53.—P. 105—108.
19. Dzau V.J., Pratt R.E. Renin-angiotensin system: biology, physiology and pharmacology // *Handbook of experimental cardiology* / E.Haber, H.Morgan, A.Katz. — New-York: Raven Press, 1986.—P. 1631—1661.
20. Eberhard R.T., Kevak R.M., Kang P.M., Frishman W.H. Angiotensin II receptor blockade. An approach to cardiovascular pharmacotherapy // *J. Clin. Pharmacol.*—1993.—Vol. 33.—P. 1023—1038.
21. Fuller R.W., Choudry N.B. Increased cough reflex associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor // *BMJ.*—1987.—Vol. 295.—P. 1025—1026.
22. Furuta H., Guo D.F., Inagami T. Molecular cloning and sequencing of the gene encoding human angiotensin II type 1 receptor // *Biochem. Biophys. Res. Commun.*—1992.—Vol. 183, № 1.—P. 8—13.
23. Garcia-Sevilla J.A., Dubocovich M.L., Langer S.Z. Interaction between presynaptic facilitatory angiotensin II receptors and inhibitory muscarinic cholinergic receptors on 3H-noradrenaline release in the rabbit heart // *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*—1985.—Vol. 330, № 1.—P. 9—15.
24. Gavras H. The place of angiotensin-converting enzyme inhibition in the treatment of cardiovascular disease // *New Engl. J. Med.*—1988.—Vol. 319.—P. 1541—1543.
25. Gavras H., Faxon D.P., Berkoben J., Brunner H.R., Ryan T.J. Angiotensin converting enzyme inhibition in patients with congestive heart failure // *Circulation.*—1978.—Vol. 58.—P. 770—776.
26. Geisterfer A.A.T., Peach M.J., Owens G.K. Angiotensin II induces hypertrophy, not hyperplasia on cultured rat aortic smooth muscle cells // *Circ. Res.*—1988.—Vol. 62.—P. 749—756.
27. Hassid A., Atriopentin II decreases cytosolic free Calcium in cultured vascular smooth muscle cells // *Amer. J. Physiol.*—1986.—Vol. 251.—P. C681—688.
28. Havelka J., Vetter H., Studer A. et al. Acute and chronic effects of angiotensin-converting enzyme inhibitor captopril in severe hypertension // *Amer. J. Cardiol.*—1982.—Vol. 49.—P. 1467—1474.
29. Herbert J.-M., Delisee Ch., Dol F. et al. Effect of SR 47436, a novel angiotensin II AT1 receptor antagonist, on human vascular smooth muscle cells in vitro // *Eur. J. Pharmacol.*—1994.—Vol. 251.—P. 143—150.
30. Hollenberg N.K. ACE inhibitors, AT1 receptor blockers, and the kidney // *Nephrol. Dial. Transplant.*—1997.—Vol. 12, № 3.—P. 381—383.
31. Hollenberg N.K., Fisher N.K. Renal circulation and blockade of the renin-angiotensin system. Is angiotensin-converting enzyme inhibition the last word? // *Hypertension.*—1995.—Vol. 26.—P. 602—609.
32. Hollenberg N.K., Raji L. Angiotensin-converting enzyme inhibition and renal protection. An assessment of implication for therapy // *Arch. Int. Med.*—1993.—Vol. 153.—P. 2426—2435.
33. Hommel E., Parving H.H., Mathiesen E. et al. Effect of captopril on kidney function in insulin-dependent diabetic patients with nephropathy // *BMJ.*—1986.—Vol. 293.—P. 467—470.
34. Ichikawa I. Will angiotensin II receptor antagonists be renoprotective in humans // *Kidney Int.*—1996.—Vol. 50.—P. 684—692.
35. Ikram H. Angiotensin II receptor antagonists in heart failure // *Irbesartan update meeting (Abstract book)*, Washington.—1996.—P. 16.
36. Israil Z.H., Hall D. Cough and angioneurotic edema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy // *Ann. Int. Med.*—1992.—Vol. 117.—P. 234—242.
37. Johnson E.M., Theler J.M., Capponi A.M., Vallotton M.B. Characterisation of oscillation in cytosolic free Ca²⁺ concentration and measurement of cytosolic Na⁺ concentration changes evoked by angiotensin II and vasopressin in individual rat aortic smooth muscle cells // *J. Biol. Chem.*—Vol. 266.—P. 12618—12627.
38. Just P.M. The positive association of cough with angiotensin-converting enzyme inhibitors // *Pharmacotherapy.*—1989.—Vol. 9.—P. 82—87.
39. Kaufman J., Casanova J.E., Riendl P., Schlueter D. Bronchial hyperactivity and cough due to angiotensin-converting enzyme inhibitors // *Chest.*—1989.—Vol. 95.—P. 544—548.
40. Kobayashi M., Furukawa Y., Chiba S. Positive chronotropic effects of angiotensin II in the dog heart // *Eur. J. Pharmacol.*—1978.—Vol. 50, № 1.—P. 17—25.
41. Kon V., Fogo A., Ichikawa I. Bradykinin causes selective efferent arteriolar dilation during angiotensin II converting enzyme inhibition // *Kidney Int.*—1993.—Vol. 44.—P. 545—550.

42. Lacourciere Y., Brunner H., Irvin R. et al. Effects of modulators of the renin-angiotensin-aldosterone system on cough // *J. Hypertens.*—1994.—Vol. 12.—P. 1387—1393.
43. Lefebvre J., Poirier L., Lacourciere V., Prospective trial on captopril-related cough // *Ann. Pharmacother.*—1992.—Vol. 26.—P. 161—164.
44. Meiracker van den A.H., Admiraal P.J.J., Janssen J.A. et al. Hemodynamic and biochemical effects of the AT1 receptor antagonist irbesartan in hypertension // *Hypertension.*—1995.—Vol. 25, № 1.—P. 22—29.
45. Mizuno K., Tani M., Hashimoto S. et al. Effects of losartan, a nonpeptide angiotensin II receptor antagonist, on cardiac hypertrophy and the tissue angiotensin II content in spontaneously hypertensive rats // *Life Sci.*—1992.—Vol. 51.—P. 367—374.
46. Nakashima Y., Fouad F.M., Tarazi R.C. Regression of left ventricular hypertrophy from systemic hypertension by enalapril // *Amer. J. Cardiol.*—1984.—Vol. 53.—P. 1044—1049.
47. Ogiwara T., Mikami H., Katahira K., Otsuka A. Comparative study of the effects of three angiotensin-converting enzyme inhibitors on the cough reflex // *Amer. J. Hypertens.*—1991.—Vol. 4.—P. 465—515.
48. Pals D.T., Masucci F.E., Sipos F., Denning G.S.Jr. A specific competitive antagonist of the vascular action of angiotensin II // *Circ. Res.*—1971.—Vol. 29.—P. 662—672.
49. Panek R.L., Ryan M.J., Weishar R.E., Taylor D.G.Jr. Development of a high renin model of hypertension in the Cynomolgus monkey // *Clin. Exp. Hypertens. (A)*.—1991.—Vol. A13.—P. 1395—1414.
50. Parrot D.P., Lockey P.M., Bright C.P. Comparison of the mitogenic activity of angiotensin II and serotonin on porcine arterial smooth muscle cells // *Atherosclerosis.*—1991.—Vol. 88.—P. 213—216.
51. Physicians' Desk Reference // Oradell, New York: Medical Economics.—1991.—P. 1489, 2143, 1515.
52. Price D., DeOlivera J., Fisher N., Hollenberg N.K. Contribution of angiotensin II to renal hemodynamics in healthy men: the renal vascular response to eprosartan, an angiotensin II antagonist. ASN Program Abstract A1688 from 29th Annual Meeting in New Orleans, Nov. 3—6. // *J. Amer. Soc. Nephrol.*—1996.—Vol. 7.—P. 1587.
53. Price D., Porter L., DeOlivera J. et al. The paradox of low-renin state: hormonal and renal responses to an angiotensin II antagonist, Irbesartan, in diabetic nephropathy. ASN Program. Abstract A0591 from 29th Annual Meeting in New Orleans // *J. Amer. Soc. Nephrol.*—1996.—Vol. 7.—P. 163.
54. Rhaleb N.E., Rouissi N., Nantel F. et al. DuP 753 is a specific antagonist for the angiotensin receptor // *Hypertension.*—1991.—Vol. 17.—P. 480—484.
55. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis. An update // *New Engl. J. Med.*—Vol. 314.—P. 488—494.
56. Schwartz S.M., Campbell G.R., Campbell J.H. Replication of smooth muscle cells in vascular disease // *Circ. Res.*—1986.—Vol. 58.—P. 427.
57. Sealey J.E., Laragh J.H. The renin-angiotensin-aldosterone system for normal regulation of blood pressure and sodium and potassium homeostasis // *Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management* / J.H. Laragh, B.M. Brenner.—New-York: Raven Press, 1990.—P. 1287—1317.
58. Simon S.R., Black H.R., Moser M. et al. Cough and ACE inhibitors // *Arch. Int. Med.*—1992.—Vol. 152.—P. 1698—1700.
59. Streeten D.H., Anderson G.H., Freiberg J.M., Dalakas T.G. Use of angiotensin II antagonist (saralasin) in the recognition of «angiotensinogenic» hypertension // *New Engl. J. Med.*—1975.—Vol. 292.—P. 657—662.
60. Strocchi E., Malini P.L., Valtanculi G. et al. Cough during treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitors. Analysis of predisposing factors // *Drug Invest.*—1992.—Vol. 4.—P. 69—73.
61. Tanaka R., Kon V., Yoshioka T., Ichikawa I. Angiotensin converting enzyme inhibitor modulates glomerular function and structure by distinct mechanisms // *Kidney Int.*—1994.—Vol. 44.—P. 537—543.
62. The Consensus Trial Study Group. Effect of enalapril on mortality and severe congestive heart failure: results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study // *New Engl. J. Med.*—1987.—Vol. 316.—P. 1429—1435.
63. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with left ventricular ejection fraction and congestive heart failure // *New Engl. J. Med.*—1991.—Vol. 325.—P. 293—302.
64. The Treatment of Mild Hypertension Research Group. The treatment of mild hypertension study // *Arch. Int. Med.*—1991.—Vol. 151.—P. 1413—1423.
65. Thurmann P. Presented at the Novartis Satellite Symposium held in conjunction with the European Society of Hypertension Meeting // Milan, Italy.—1997.—June 13.
66. Timmermans P.B.M.W.M., Carini D.J., Chiu A.T. et al. Angiotensin II receptor antagonists: from discovery to antihypertensive drugs // *Hypertension.*—1991.—Vol. 18 (suppl.).—P. 136—142.
67. Timmermans P.B.M.W.M., Carini D.J., Chiu A.T. et al. The discovery of new class of highly specific nonpeptide angiotensin II receptor antagonists // *Amer. J. Hypertens.*—1991.—Vol. 4.—P. 275—281S.
68. Timmermans P.B.M.W.M., Smith R.D. Angiotensin II receptor subtypes: selective antagonists and functional correlates // *European Heart Journal.*—1994.—Vol. 15 Suppl. D.—P. 79—87.
69. Timmermans P.B.M.W.M., Wong P.C., Chiu A.T., Herblin W.F. Nonpeptide angiotensin II receptor antagonists // *Trends Pharmacol. Sci.*—1991.—Vol. 12.—P. 55—62.
70. Timmermans P.B.M.W.M., Wong P.C., Chiu A.T. et al. Angiotensin II receptors and Angiotensin II receptor antagonists // *Pharmacol. Rev.*—1993.—Vol. 45.—P. 205—251.
71. Town G.L., Hallwright G.P., Maling T.J.B., O'Donnell T.V. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and cough // *N.Z. Med.*—1987.—Vol. 100.—P. 161—163.
72. Tuguma Y., Kitamoto Y., Futaki G. et al. Effect of captopril on heavy proteinuria in azotemic diabetics // *New Engl. J. Med.*—1985.—Vol. 313.—P. 1617—1620.
73. Urata H., Hoffmann S., Ganten D. Tissue angiotensin II system in the human heart // *European Heart Journal.*—1994.—Vol. 15 (Suppl. D).—P. 68—78.
74. Valotton M.B. The renin-angiotensin system // *Trends Pharmacol. Sci.*—1987.—Vol. 8, № 1.—P. 69—84.
75. Wolf R. Acute hemodynamic effects of irbesartan in mild-moderate heart failure // Irbesartan update meeting (Abstract book), Washington, 1996.—P. 17.
76. Wong P.C., Price W.A.Jr., Chiu A.T., Toolen M.J.M.C. Nonpeptide angiotensin II receptor antagonist. IV. EXP 6155 and EXP 6803 // *Hypertens.*—1989.—Vol. 13.—P. 489—497.
77. Wong P.C., Price W.A.Jr., Chiu A.T. et al. Nonpeptide angiotensin II receptor antagonists. VIII. Characterisation of functional antagonism display by DuP 753, an orally active antihypertensive agent // *J. Pharmacol. Exp. Ther.*—1990.—Vol. 252.—P. 288—302S.
78. Woo J., Woo K.S., Kin T., Valance-Owen J. A single-blind, randomized, cross-over study of angiotensin-converting enzyme inhibitor and triamteren and hydrochlorothiazide in the treatment of mild to moderate hypertension in the elderly // *Arch. Intern. Med.*—1987.—Vol. 151.—P. 1413—1423.
79. Yeo Z.H., Hall W.D. Cough and angioneurotic edema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy. A review of the literature and pathophysiology // *Ann. Intern. Med.*—1992.—Vol. 117.—P. 234—242.
70. Yeo W.W., Ramsey L.E., Persistent dry cough with enalapril // *J. Hum. Hypertens.*—1990.—Vol. 4.—P. 517—520.

Поступила в редакцию 19.04.99 г.

© А.Л.Арьев. 1999
УДК 616.611-002-058

А.Л.Арьев

НОВЫЙ ПОДХОД К КЛАССИФИКАЦИИ УРОВНЕЙ ЖИЗНЕДЕЯТЕЛЬНОСТИ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ¹

A.L. Ariev

A NEW APPROACH TO CLASSIFICATION OF THE QUALITY OF LIFE OF PATIENTS WITH GLOMERULONEPHRITIS

Кафедра гериатрии Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования, Россия

Ключевые слова: классификация, адаптация, дизадаптация, гломерулонефрит, уровни жизнедеятельности, качество жизни.

Key words: classification, adaptation, disadaptation, glomerulonephritis, levels of life activity, quality of life.

Эффективность использования специально разработанных вопросников Karnofsky Scale (KS), Sickness Impact Profile (SIP), SF-36 Health Status Survey, характеризующих качество жизни (физический, эмоциональный и социальный статус) у больных с хроническим гломерулонефритом (ХГН) на стадии почечной недостаточности, хорошо известна. Использование этих вопросников, наряду с оценкой клинко-функциональных характеристик, дает возможность оценивать профессиональную пригодность и определять эффективную медико-социальную экспертизу (МСЭ) и реабилитацию конкретного больного.

Представляется, что не менее важным направлением является поиск новых подходов к оценке профессиональной пригодности, реабилитационного потенциала у больных с гломерулонефритом в доазотемической стадии болезни, поскольку эту группу чаще представляют люди подросткового, юношеского возраста и возрастной группы до 40 лет. У этой категории больных, помимо отсутствия зачастую жалоб, юношеского нигилистического отношения к имеющейся болезни и к жизни в целом, нередко формируется неправильная профессиональная ориентация, которая не согласуется с прогностически тяжелой почечной патологией, выявленной клинко-морфологическим исследованием. Многие больные уже на этапе постановки диагноза не могут считаться профессионально пригодными к выбранной ими профессии.

Проведенные исследования в СПБИЭТИН и СПБМАПО [1—3] показывают, что адекват-

ная реабилитация данной категории больных возможна при выполнении следующих условий.

1. Раннего проведения медико-социальной экспертизы на этапе постановки клинко-морфологического диагноза (еще в доазотемической стадии болезни).

2. Ранней адекватной профориентации и адекватного трудоустройства (переориентация больного, переобучение, создания оптимальных условий на рабочем месте и т.д.).

3. Интенсивного и раннего проведения психологической коррекции у больного и родственников.

4. Своевременного и адекватного патогенетического лечения гломерулонефрита.

5. Использования функциональных нагрузочных проб для своевременного выявления ранней стадии хронической почечной недостаточности.

6. Использования адаптированных вопросников KS, SIP, SF-36 на разных стадиях болезни в динамике.

Перечисленные пункты в совокупности определяют составление индивидуальных адекватных программ медико-социальной реабилитации, без которых невозможно эффективное трудоустройство больных в доазотемической стадии гломерулонефрита.

В связи с изменением подходов к медико-социальной экспертизе и реабилитации больных с ХГН, целесообразностью комплексного полифункционального подхода к определению медико-социального прогноза приобрели актуальность разработка и внедрение в практику

¹ Тезисный вариант работы опубликован в материалах XXXIV Конгресса ERA/EDTA, Женева, 1997 (Ariev A. New Approach to Classify The Quality of Life of Patients with Glomerulonephropathy // XXXIV ERA/EDTA Congress, Geneva, 21—24 Sept / Abstract book, 1997.—P.131).

новой классификации, пригодной для использования одновременно и в нефрологической клинике, и в практике МСЭ.

До настоящего времени критерием определения группы инвалидности у больных с ХГН являлось функциональное состояние почек. И совершенно оправдано в практике МСЭ было отдано предпочтение классификации С.И. Рябова, Б.Б. Бондаренко [4]. На наш взгляд, выделение по этой классификации, наряду со степенью (стадией) хронической почечной недостаточности (ХПН), фазы и формы ее, обеспечивает более объективную и полную оценку состояния больного. Особенно важным представляется выделение в I стадии фазы «А», которая характеризует уменьшение почечных резервов в условиях повышенных требований к почке, т. е. при предъявлении функциональных нагрузочных проб.

Действительно, обоснованный функциональный диагноз в практике МСЭ является ведущим в формировании клинического и трудового прогноза у конкретного больного. Между тем, значительное распространение хронической диффузной патологии почек среди молодого, наиболее работоспособного населения, определяет необходимость создания такой классификации, которая смогла бы охватить

контингент больных с самых начальных стадий болезни, при отсутствии еще признаков почечной недостаточности, до терминальной стадии ХПН. До сих пор нет официально опубликованных нормативных актов о влиянии на экспертное заключение вариантов агрессивной патогенетической терапии, верифицированного быстро прогрессирующего ХГН или определенной морфологической формы (например, фокально-сегментарный гломерулосклероз) и т.д.

Единственная классификация, которая максимально приближена к интересам МСЭ, была опубликована D.E.Oken [5]. В ней даны критерии оценки тяжести хронического заболевания почек. Однако эта классификация не нашла применения в нашей стране в практике МСЭ. Нам кажется, что подобная классификация, несмотря на громоздкость, заслуживает внимания и могла бы быть использована во врачебно-экспертной практике в ходе динамического наблюдения за больными с ХГН. При этом характеристика пациента могла бы даваться крайне сжато в виде набора цифр и букв, отражающих соответственные симптомы и клинико-функциональные проявления заболевания. В настоящее время это значительно упрощено вследствие широкого внедрения в практику компьютерной техники.

Критерии оценки тяжести хронического заболевания почек [5]

1. Клинические проявления (классификация симптомов)

Класс I:	а) симптомы, обусловленные заболеванием почек, отсутствуют; б) постоянная протеинурия (более 0,2 г/сут); в) патологический осадок мочи и бактериурия при повторных исследованиях; г) патология верхних отделов мочевыводящих путей по данным урографии; д) гипертензия почечного происхождения; е) поражение паренхимы почек, доказанное биопсией.	
Класс II:	а) симптомы поражения почек (гипопротеинемические отеки, дизурия, боли в пояснице, колики, никтурия и др.); б) рентгенологические признаки остеодистрофии; в) стойкая анемия почечного генеза; г) метаболический ацидоз почечного генеза; д) высокая гипертензия (АДд > 110 мм рт.ст.).	
Класс III:	а) клинические проявления остеодистрофии; б) клинические проявления периферической невропатии; в) тошнота, рвота (при отсутствии первичного заболевания ЖКТ); г) нарушение способности задерживать и экскретировать натрий и воду при обычном их потреблении с пищей; тенденция к потере натрия, дегидратации или сердечной недостаточности; д) изменения со стороны ЦНС.	
Класс IV:	а) уремический перикардит; б) уремический геморрагический диатез; в) asterixis, выраженные изменения со стороны ЦНС с судорогами или без них; г) гипокальциемическая тетания.	
Класс V:	КОМА	

2. Классификация функционального состояния почек

Класс	Клубочковая фильтрация Ccr	Креатинин плазмы
A	Нормальная	Нормальный
B	Снижение не более чем на 50%	До 2,4 мг%
C	В пределах 20—50 % должной	2,5—4,9 мг%
D	В пределах 10—20% должной	5,0—7,6 мг%
E	До 5—10 % должной	До 12 мг%
F	Менее 5% должной	Больше 12 мг%

3. Классификация изменений физического состояния больного

Класс 1 — физическая активность сохранена полностью.

Класс 2 — не способен к значительным нагрузкам, которые ранее переносил хорошо.

Класс 3 — не способен полностью выполнять повседневные нагрузки.

Класс 4 — необходимо значительное ограничение повседневной физической активности, нуждается в посторонней помощи.

Класс 5 — прекома, кома.

До настоящего времени в нашей стране в практике МСЭ подобные классификации для больных с ХГН не разрабатывались.

Последнее обстоятельство, так же как и осведомленность в целях и задачах отечественной МСЭ, побудила автора предложить новую классификацию, полагаясь также на высказывание великого ученого Addis (1948), что «каждый разрабатывает свою классификацию, исходя из собственных нужд и интересов».

Ориентиром предлагаемой классификации явилось несколько перефразированное высказывание Е.И. Удинцева (1985) — «классификация должна иметь физиологическое направление, предусматривающее оценку общественной и трудовой деятельности человека (больного с ХГН), его физического и психологического состояния, адаптационных и компенсаторных возможностей под воздействием трудовых и социальных факторов, подтвержденное проведением функциональных нагрузочных тестов, и на этой основе осуществляющее рациональное трудовое устройство и организацию быта больного».

Предлагаемая классификация ставит перед собой цель дифференцировать уровни жизнедеятельности больных с ХГН и базируется на комплексной полифункциональной оценке реактивности и адаптивности основных жизнеобеспечивающих систем организма, почечного гомеостаза на фоне предъявляемых функциональных нагрузочных тестов. Кроме того, она включает традиционные методы анкетирования, использование адаптированных вопросников KS, SIP и SF-36 на разных стадиях болезни и в динамике.

Ключевыми позициями в этой классификации должны быть адаптация или дизадаптация (таблица).

Классификация уровней жизнедеятельности больных с ХГН [1]

Стадия	Степень	Реабилитационный потенциал
I. Гомеостатической адаптации	А — полная Б — неполная	а — высокий б — удовлетворительный в — низкий
II. Гомеостатической дизадаптации	А — полная Б — неполная В — временная	а — высокий б — удовлетворительный в — низкий

Таким образом, при определении уровней жизнедеятельности или качества жизни больных с ХГН выделены 2 стадии: первая — гомеостатической адаптации, вторая — гомеостатической дизадаптации. Обе стадии подразделяются на степени А, Б, В (полная, неполная, временная, соответственно), характеризующие степень или полноту адаптации.

Адаптация может быть физиологическая (функциональная), когда больной не нуждается в какой-либо медико-социальной коррекции, и индуцированная функциональная, когда коррекция осуществляется диетотерапией, медикаментозно, с применением гемодиализа, трансплантации почки.

Третьей составляющей классификации является показатель уровня реабилитации, т.е. реабилитационный потенциал больного. Этот показатель кодируется строчными буквами: а) высокий уровень реабилитации; б) удовлетворительный; в) низкий.

В качестве примера использования и интерпретации предлагаемой классификации приводим полную медико-социальную характеристику выделенных стадий.

I стадия — гомеостатической адаптации, степень А — полная — больные с ХГН трудоспособны в полном объеме либо подлежат: профориентации, переводу на работу в соответствующей профессии, переобучению. Подобное заключение выносится с учетом отдаленного медико-социального прогноза и в первую очередь клинического. Функция почек не нарушена — ХПНО.

I стадия — гомеостатической адаптации, степень Б — неполная: больные трудоспособны с ограничениями — физической и/или нервно-психической деятельности (по степени напряженности профессиональной деятельности, по продолжительности рабочего дня, по объему производственной деятельности) на основании результатов проведенных функциональных нагрузочных проб. На этой стадии у больных с ХПН выявляется ХПН IA стадии.

II стадия — гомеостатической дизадаптации может быть полной — степень А — больные нетрудоспособны, неполной — сте-

пень Б — больные трудоспособны с ограничениями и временная — степень В — больные временно нетрудоспособны на период лечения (активная патогенетическая терапия, обострение ХГН, предгемодиализный период, вводный гемодиализ, трансплантационный период и др.).

Кроме этого, как уже отмечалось выше, на каждой стадии определяется показатель уровня реабилитации или реабилитационный потенциал.

Предлагаемая классификация, вероятно, не лишена недостатков, но, на наш взгляд, она достаточно проста и более удобна по сравнению с классификацией D.E.Oken [5]. А главное, что она является первой попыткой соединения интересов нефрологов клиницистов со специалистами по МСЭ, взаимопонимание которых может способствовать улучшению качества жизни больных с ХГН.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Арьев А.Л. Прогноз и медико-социальная экспертиза у молодых мужчин с первичным гломерулонефритом: Автореф. дис. ... докт. мед. наук.—СПб., 1998.—44 с.
2. Гончаренко О.Т. Медико-социальная экспертиза и реабилитация молодых мужчин с мезангиально-пролиферативным гломерулонефритом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.—СПб., 1994.—22 с.
3. Матвеева Л.В. Клинико-физиологическое обоснование доступности труда с нервно-психическим напряжением у больных хроническим гломерулонефритом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.—СПб., 1994.—22с.
4. Рябов С.И., Бондаренко Б.Б. О классификации хронической почечной недостаточности // Клини. мед. —1975.— № 10.—С.100—103.
5. Oken D.E. Criteria for the evaluation of the severity of established renal disease // Nephron.—1970.—Vol. 7, № 5.— P. 385—388.

Поступила в редакцию 14.02.99 г.

© А.А.Волощенко, С.В.Талалаев, 1999
УДК 612.465.1

А.А.Волощенко, С.В.Талалаев

НОВЫЙ ПОДХОД К ВЫЯСНЕНИЮ ГИСТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ В ПОЧЕЧНЫХ КЛУБОЧКАХ. СООБЩЕНИЕ I. ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ РОЛЬ КАПИЛЛЯРНОЙ СЕТИ

A.A.Voloshchenko, S.V.Talalaev

A NEW APPROACH TO UNDERSTANDING HISTOPHYSIOLOGICAL PROCESSES IN THE VASCULAR TUFTS OF KIDNEY. COMMUNICATION I. THE FUNCTIONAL ROLE OF THE CAPILLARY NETWORK

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

Ключевые слова: почка, клубочек, капиллярная сеть, фильтрация, регуляция.

Key words: kidney, vascular tuft, capillary network, filtration, regulation.

В двадцатом столетии существовали два взгляда на ангиоархитектонику почечных клубочков. Длительное время преобладало мнение, высказанное ещё Боуменом в 1842 г., что клубочек состоит из пучков капилляров, между которыми отсутствуют анастомозы [4, 8, 13]. Капиллярное русло подобного типа известно в литературе под названием магистрального [16]. До сегодняшнего дня многие расчёты и представления о процессах в почечном тельце базируются на данной модели гломерулярного сосудистого русла [10, 11, 17].

Во второй половине истекающего века доминирующим стало мнение, согласно которому клубочковые капилляры анастомозируют между собой, формируя русло сетевого типа. Этому способствовали исследования с применением методов реконструкции по данным световой микроскопии, а позже и выполненные с помощью сканирующего электронного микроскопа наблюдения коррозионных препаратов почки после предварительной наливки их сосудов синтетическими смолами [6, 12, 14, 18]. Большинство авторов констатируют наличие в составе клубочков двух типов капилляров: широких синусных, диаметром 15–30 мкм, расположенных поверхностно и обеспечивающих основную кровоток, а также узких, с поперечником в 3–10 мкм, лежащих в глубине гломерулярных долек. Последние анастомозируют между собой и синусными микрососудами [3, 5]. Поверхностные, по-видимому, несут основную фильтрационную нагрузку, а узкие — по отношению к ним играют вспомогательную, регуляторную роль.

Изменение представлений о морфологических особенностях клубочкового сосудистого

русла не повлекло за собой пересмотра представлений о тонких механизмах фильтрации, а между тем микрососудистое русло, устроенное по сетевому принципу, имеет ряд преимуществ перед магистральным, в том числе повышенную надёжность и высокую экономичность [7, 16].

При сетевой организации капиллярного русла обслуживаемая им часть органа разбивается посредством ячеек на множество участков — потребителей веществ, доставляемых кровью. Из-за способности сети к ауторегуляции приток крови к такому участку меняется в зависимости от его потребности на данный момент в кислороде и продуктах питания. Сегменты сосудистой сети при этом могут менять свой просвет от полного перекрытия до максимального расширения. Направление кровотока в отдельных звеньях сети может меняться на обратное. Сеть активно влияет на гематокрит в своих звеньях.

Надёжность сети проявляется, в частности, в том, что пережатие просвета в любом сегменте, благодаря анастомозам, не сказывается на доставке крови к примыкающим участкам — потребителям. Нарушение же проходимости магистрального капилляра лишает обслуживаемую им часть органа соединений, нужных для нормальной жизнедеятельности. Нехватка последних не может компенсироваться в полной мере соседними сосудами.

Все сказанное теоретически обосновано применительно к микроциркуляторным руслам, несущим обменные (трофические) функции. Хотя почечное тельце предназначено для иной цели, присутствие в его составе капиллярной сети уже само по себе свидетельствует о высоких требованиях, предъявляемых к клубочку.

В структуре клубочка прослеживаются детали, обеспечивающие его высокую надёжность. С одной стороны, это разделение клубочка на дольки, которые выступают как его своеобразные структурно-функциональные единицы; с другой, в любой дольке в составе капиллярной сети каждый её сегмент между анастомозами можно расценивать как структурно-функциональную единицу более низкого уровня, поскольку он может самостоятельно из спавшегося состояния переходить в состояние, обеспечивающее в нём максимальный кровоток и наоборот.

Жизнедеятельность любой живой системы протекает в ритме чередования фаз активности и физиологического покоя с оптимальной продолжительностью каждой из них. В фазе активности, когда осуществляется специфическая функция, в элементах происходит истощение биохимических механизмов, что сопровождается частичной морфологической деструкцией. В фазе физиологического покоя отправление специфической деятельности прекращается, а в элементах системы метаболизм направляется на устранение возникших дефектов, на биохимическую и морфологическую регенерацию, на подготовку к очередной фазе активности.

Наличие в гломерулярной сосудистой сети множества подобных элементов — сегментов даёт возможность поддерживать оптимальный по времени режим для каждого из них без прерывания работы сети в целом. Это явление, как и перемежающаяся активность долек, расширяет возможности адаптации клубочка к изменениям нагрузки. Подобной цели, но в масштабах почки, служит перемежающаяся деятельность почечных телец.

Повышенная надёжность и эффективность функционирования клубочка подкрепляется многоуровневым принципом саморегулирования. Таких уровней три: 1) внутритканевый — эндотелий, эпителий, мезангий; 2) межтканевый (эпителий — эндотелий, эндотелий — кровь, кровь — мезангий, мезангий — эндотелий, мезангий — юктагломерулярный аппарат); 3) нефронный (плотное пятно дистального отдела мочевого канальца — юктагломерулярный аппарат, прекапилляры — выносящая артериола). Сказанное дополняет анализ почки как биологической системы, проведённый одним из нас ранее [1].

Теперь рассмотрим вопрос о возможности сосудистой сети оказывать влияние на процесс фильтрации.

Как известно, уровень клубочковой фильтрации определяется эффективным фильтрационным давлением, величина которого зависит от разницы между гидростатическим давлением

крови, с одной стороны, и коллоидно-осмотическим давлением плазмы плюс давлением внутри капсулы клубочка, с другой [10, 16]. Для крыс эти показатели выглядят так: гидростатическое давление — 25 мм рт. ст., онкотическое — 20 мм рт. ст., внутрикапсулярное — 10 мм рт. ст., эффективное фильтрационное — 15 мм рт. ст. [15]. При расчётах условно принимается, что давление крови по ходу сосуда и давление в полости капсулы клубочка остаются постоянными.

Ситуация, которая складывается при этом в магистральном капилляре, описывается часто сходным образом в специальной и учебной литературе, поэтому позволим себе привести цитату из учебника [15]: «... если онкотическое давление в начале этих капилляров составляет всего около 20 мм рт. ст., то оно увеличивается по длине капилляра, достигая в конце 35 мм рт. ст.. Однако на концах капилляров, там, где онкотическое давление поднимается до 35 мм рт.ст., эффективное фильтрационное давление будет падать до нуля. Поэтому клубочковый фильтрат образуется в уменьшающихся количествах от начала клубочковых капилляров до их конца, где его выработка полностью прекращается». Обрисованная ситуация отражена на рис. 1.

На графике четко заметно неполное, неравномерное использование фильтрационной площади капилляра при условии одинаковой проницаемости его стенки по длине. В первой половине магистрального сосуда, судя по величине эффективного фильтрационного давления (ЭФД), производится $\frac{3}{4}$ всего объёма фильтрата, а во второй — только $\frac{1}{4}$.

Существуют и другие версии относительно того, как должна выглядеть динамика ЭФД. Так, сторонники одной из последних теорий, предполагая, что проницаемость клубочкового фильтра повышена, придерживаются мнения о более крутом падении ЭФД в первой половине капилляра [2], приводящему к прекращению фильтрации примерно в точке 5 нашей схемы на рис. 1. В этом случае нерациональное использование площади дистальной половины микрососуда выступает ещё более отчётливо, что ставит под сомнение достоверность подобных рассуждений. Поскольку онкотическое давление определяется белком плазмы, проследим за его динамикой (рис. 2, а). Для удобства арифметических выкладок объём притекающей в капилляр плазмы был принят за 1000 усл. ед. (УЕ), содержание в ней белка — 10%. При величине фильтрационной фракции 0,2 объём первичной мочи составит 200 УЕ. Объём плазмы на выходе сосуда равен 800 УЕ с концентрацией белка — 12,5% (белок не фильтруется). Эта концентрация является критической — фильтрация прекращается.

мм рт. ст.

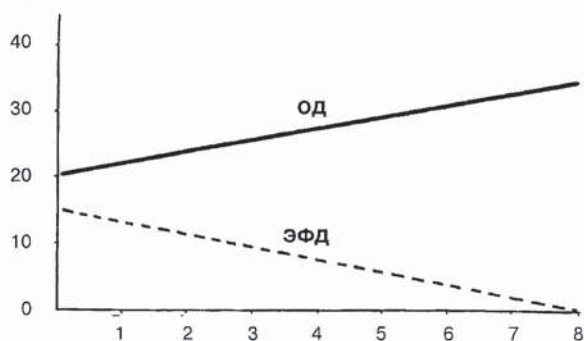


Рис. 1 Динамика онкотического давления (ОД) и эффективного фильтрационного давления (ЭФД) в капилляре магистрального типа.

По оси абсцисс — здесь и на рис. 2—4: длина капилляра, усл. ед.

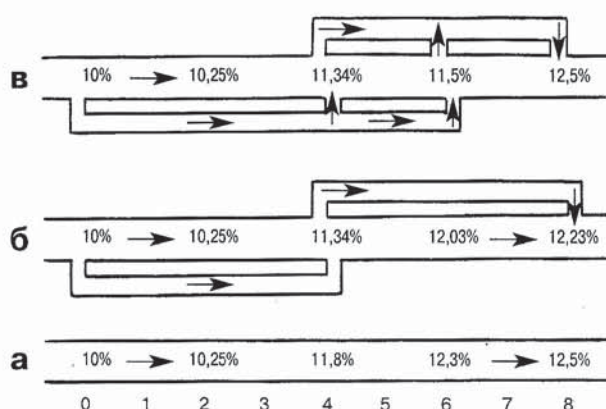


Рис. 2. Динамика концентраций белков плазмы.

а — в капилляре магистрального типа;
б — в синусном капилляре простой сосудистой сети при однократной обменной замене плазмы;
в — в синусной капиллярной сети при двукратной обменной замене плазмы.

мм рт. ст.

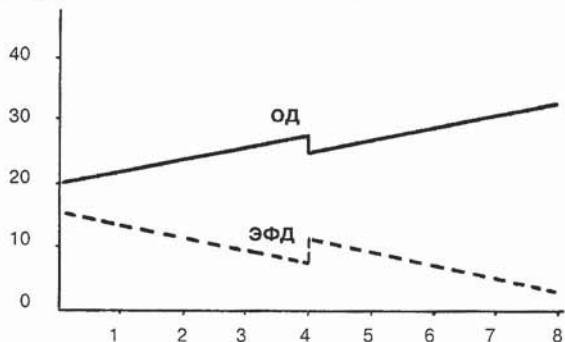


Рис. 3. Динамика ОД и ЭФД в синусном капилляре при однократной обменной замене плазмы по ходу сосуда.

К средней точке капилляра (цифра 4) объём фильтрата достигает 150 УЕ, а объём плазмы — 850 УЕ. Концентрация белка плазмы в данном месте возрастает до 11,8%.

Увеличить выход фильтрата в дистальной половине капилляра можно, снизив коллоидно-осмотическое давление путём изъятия части

белка плазмы, но для этого необходимо модернизировать кровеносное русло, введя в него, в дополнение к существующему капилляру, два регуляторных (см. рис. 2, б). Таким образом, получается элемент простейшего сетевого капиллярного русла, принцип работы которого будет понятным из следующих расчётов. По дополнительному капилляру из средней точки основного русла изымается 200 УЕ плазмы и перебрасывается в выносящую артериолу. Вместе с плазмой в неё уйдёт 23,8 УЕ. Одновременно к средней точке через второй вспомогательный сосуд от прекапилляра доставляется 200 УЕ плазмы, но с концентрацией белка 10%, т.е. 20 УЕ. В результате объём плазмы остаётся тем же 850 УЕ, но концентрация белка снизится до 11,34%. На рис. 3 показана динамика онкотического давления и ЭФД, которые приобретают иной вид, чем на рис. 1.

Как результат обменной замены плазмы ЭФД в конце основного, фильтрационного капилляра не падает до нуля, количество фильтрата во втором отрезке сосуда возрастает с 50 до 82 УЕ и тем самым улучшается использование площади фильтрации. Выход фильтрата увеличивается ещё больше, в случае повторной обменной замены плазмы в точке б (см. рис. 2, в). На этой схеме в отличие от схемы «2, б» оттекающая плазма по вспомогательному капилляру поступает в конечный сегмент фильтрационного. В итоге, в точке 8 конечная концентрация белка поднимается до 12,5%, что влечёт за собой остановку фильтрации.

Неоднократно используя процедуру по частичному извлечению из плазмы белка по ходу фильтрационного капилляра, можно обеспечить близкий к постоянному уровень онкотического давления, а значит и постоянный уровень ЭФД и примерно вдвое увеличить выход первичной мочи (рис. 4).

Механизм поддержания стабилизации онкотического давления начинает действовать только после предварительного роста концентрации белка в начальном сегменте фильтрационного капилляра. При его работе объём крови в фильтрационном сосуде по направлению к выносящей артериоле уменьшается.

Не исключено, что при некоторых ситуациях кровь с повышенным содержанием белка может транспортироваться из конечных участков клубочковой сети в начальные сегменты синусных капилляров, вследствие чего там снизится или прекратится процесс фильтрации.

Итак, из вышеизложенного вытекает, что клубочковая капиллярная сеть выступает как один из регуляторов уровня фильтрации, принцип работы которого основан на поддержании постоянства

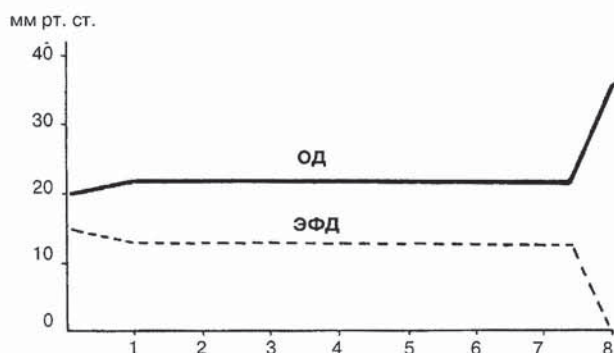


Рис. 4. Динамика ОД и ЭФД в синусном капилляре при многократной обменной замене плазмы по ходу сосуда.

концентрации белка в кровотоке синусных сосудов. Если само существование сосудистых клубочков расценивается как приспособление для увеличения площади контакта между стенкой сосудов и кровью [9], то наличие в гломерулах капиллярной сети направлено на повышение эффективности использования этой площади.

Мы будем благодарны читателям за любые замечания относительно выдвинутой нами концепции.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Волощенко А.А. Морфологические аспекты функциональной устойчивости почки // *Арх. анат.* — 1975. — Т. 69, вып. 11. — С. 84—93.
2. Гарт О. Функция почек // *Физиология человека: Пер. с англ.* / Под ред. Р.Шмидта, Г.Тевса. — М.: Мир, 1986. — Т. 4. — С. 145—197.
3. Жлабек К. Строение внутриклубочковых сосудов в почке человека // *Чехословацк. мед. обозр.* — 1957. — Т. 3, № 3. — С. 269—280.
4. Заварзин А.А., Румянцев А.В. Курс гистологии. — М.: Медгиз. 1946. — 723 с.
5. Зуфаров К.А., Гонтмахер В.М. Атлас. Электронная микроскопия почек. — Ташкент: Медицина, 1969. — 109 с.
6. Караганов Я.Л., Миронов В.А., Миронов А.А. Мочевые органы // *Атлас сканирующей электронной микроскопии клеток, тканей и органов.* — М.: Медицина, 1987. — С. 355—382.
7. Козлов В.И., Банник В.В. Анализ структурных параметров путей кровотока в системе микроциркуляции // *Арх. анат.* — 1975. — Т. 69, вып. 9. — С. 54—62.
8. Кравчинский Б.Д. Современные основы физиологии почек. — Л.: Медгиз, 1958. — 384 с.
9. Куприянов В.В., Караганов Я.Л., Козлов В.И. Микроциркуляторное русло. — М.: Медицина, 1975. — 216 с.
10. Наточин Ю.В. Основы физиологии почек. — М.: Медицина, 1982. — 208 с.
11. Наточин Ю.В. (отв. ред.). Физиология водно-солевого обмена и почки. — СПб.: Наука, 1993. — 576 с.
12. Повалий Т.М., Гусев С.А., Миронов В.А. Изучение инъекционных реплик кровеносных сосудов с помощью СЭМ // *Кровообращение.* — 1980. — Т. 13, вып. 3. — С. 3—7.
13. Серов В.В. Морфология почек // *Основы нефрологии* / Ред. Е.М.Тареев. — М.: Медицина, 1972. — Т. 1. — С. 5—26.
14. Форстер Р. Почечные клетки // *Функциональная морфология клетки: Пер. с англ.* — М.: Изд-во иностр. лит-ры, 1963. — С. 261—315.
15. Хем А., Кормак Д. Гистология: Пер. с англ. — М.: Мир, 1983. — Т. 5. — 294 с.
16. Шошенко К.А. Кровеносные капилляры. — Новосибирск: Наука, 1975. — 374 с.
17. Шюк О. Функциональное исследование почек. — Прага: Авиценум, 1975. — 331 с.
18. Eliás H.A. De structura glomeruli renalis // *Anat. Anz.* — 1957. — Vol. 104, № 1. — Р. 26—36.

Поступила в редакцию 01.04.99 г.

© А.А.Волощенко, С.В.Талалаев, 1999
УДК 612.465.1

А.А.Волощенко, С.В.Талалаев

НОВЫЙ ПОДХОД К ВЫЯСНЕНИЮ ГИСТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ В ПОЧЕЧНЫХ КЛУБОЧКАХ. СООБЩЕНИЕ II. ИЗВИЛИСТОСТЬ СОСУДОВ

A.A.Voloschenko, S.V.Talalaev

A NEW APPROACH TO UNDERSTANDING THE HISTOPHYSIOLOGICAL PROCESSES IN THE VASCULAR TUFTS OF KIDNEY. COMMUNICATION II. TORTUOUS VESSELS

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

Ключевые слова: почка, клубочек, капиллярная сеть, фильтрация, регуляция.

Key words: kidney, vascular tuft, capillary network, filtration, regulation.

О существовании извилистого хода капилляров в клубочке известно давно, однако до настоящего времени этот факт остаётся как бы в тени, без увязки с основным процессом, протекающим в почечном тельце.

На опубликованных электронных сканограммах коррозионных препаратов почечных клубочков [3] заметно, что по ходу синусных капилляров устья вспомогательных размещаются с интервалом, равным примерно 2,5–3 диаметрам широкого сосуда, т.е. около 40–50 мкм. Отрезок синусного сосуда между устьями вспомогательных выглядит в виде дуги. У одного и того же поверхностного капилляра эти изгибы лежат либо в плоскости, параллельной поверхности клубочка, но их вершины направлены в противоположные стороны, либо же верхушки дуг ориентированы в глубь дольки под разными углами к поверхности гломерулы. В синусных капиллярах встречаются извилины и более крупного порядка, в состав которых входят по несколько малых дуг.

Нетрудно убедиться, что при средней длине клубочкового капилляра 800 мкм и скорости кровотока у человека 3900 мкм/с [12], пространственная ориентация струи крови в нём меняется с частотой 160–200 раз в секунду или 36–40 раз за время пребывания в клубочке (0,2 с).

Извилистость, без сомнения, это приём, позволяющий компактно упаковать в ограниченном объёме почечного тельца сосудистую сеть, обеспечив капиллярам необходимую длину. Сказанное не противоречит взгляду, что извилистость сосудов, клубочки — суть приспособления для увеличения поверхностного контакта между кровью и сосудистым руслом [4].

Но только ли указанными целесообразностями ограничивается специфичность ангиоархитектоники почечных клубочков? По нашему мнению, есть основания допустить активное влияние клубочкового русла на характер гемодинамики в фильтрационных капиллярах.

При движении крови в микрососудах она, как известно, разделяется на два слоя: центральный — с высокой скоростью перемещения и пристеночный — менее подвижный слой [10, 11]. Хотя прямые наблюдения над клубочковыми сосудами млекопитающих в этом аспекте отсутствуют, но по аналогии с сосудами других органов, имеющих близкий диаметр и скорость кровотока, можно допустить существование в синусных капиллярах пристеночного слоя толщиной, близкой к 2–3 мкм.

До недавнего времени считалось, что для сосудов большого и малого круга кровообращения характерно ламинарное течение крови. Турбулентность допускалась как локальное, часто отрицательное, явление в местах выхода крови из узкой части артерии в широкую, в местах резкого изменения их хода, в местах с неровной внутренней поверхностью. Для капилляров признаётся только ламинарный кровоток [10, 11].

В последние десятилетия появились доказательства существования турбулентности на всём протяжении артериального русла, вплоть до артериол. Исходным пунктом их служит спиральный ход пучков гладких миоцитов в составе мышечной оболочки. Согласно новым представлениям, кровь в прямоидущих артериях перемещается винтообразно (по спирали), т.е. в виде вихря, ось которого совпадает с осью просвета сосуда. Подобный способ движения

крови, как показывают расчёты, выгоднее в смысле энергетических затрат, чем ламинарное течение [5, 6]. Некоторые авторы разделяют мнение, что турбулентное течение, перемешивая кровь, способствует интенсификации обмена веществ [9].

Имеются ли в клубочках детали и условия, которые могли бы способствовать возникновению турбулентности? Да, по крайней мере в синусных капиллярах они есть: 1) сужения в области прекапиллярных сфинктеров; 2) извилистость хода; 3) неравномерность диаметра по длине; 4) неровности на ламинарной поверхности эндотелия; 5) достаточно высокая скорость кровотока — 2—4 мм/с, против 0,2—0,5 мм/с в трофических сетях. Поскольку названные детали не одинаковы, то характер возмущений кровотока, обусловленные ими, следует ожидать различным.

По мнению В.В.Куприянова [5], винтообразное движение крови после прохождения артериол гасится высоким сопротивлением на уровне прекапиллярных сфинктеров и не распространяется на капилляры.

Клубочковые синусные капилляры, вероятно, представляют исключение и в них спиральное перемещение центрального слоя сохраняется (или возобновляется). Дело в том, что извилистость и её характер, наблюдаемые на препаратах, скорее всего служат отражением прижизненного спирального хода широких капилляров.

Косвенным подтверждением сказанного служат особенности строения почечных телец у голубя. Наряду с обычными, у них присутствуют две разновидности сильно редуцированных клубочков «пружиноподобного» типа [1], каждый из которых построен из одного капилляра в виде петли. В одном случае начальное колено имеет прямой ход, второй отрезок делает вокруг первого 4,5 завитка. Во втором случае оба колена петли имеют извитой ход, образуя двойную спираль. Ток крови в завитках должен приобрести спиралевидный характер. Поскольку в органах позвоночных, несущих одинаковую функцию, заложены общие принципы конструктивных решений, то можно думать, что и в клубочках млекопитающих спиральность капилляров имеет место и даже при наличии сети. Крутизна завитков синусных капилляров, видимо, в каких-то пределах варьирует. При укорочении капилляра, обусловленного сокращением миофиламентов эндотелиоцитов, она возрастает, при расслаблении, наоборот, становится пологой.

Вихреподобное движение центрального слоя кровотока даёт определённые выгоды для процесса фильтрации. Так, при условии, что

один завиток сосуда соответствует расстоянию между устьями двух соседних узких капилляров, то, по нашей оценке, частица на периферии винтообразного потока проделала бы путь в синусном капилляре более чем в два раза длиннее в сравнении с частицей в ламинарном потоке. Однако вихреобразный поток, осуществляя перемешивание крови вдоль сосуда, одновременно обеспечивает перемешивание собственных слоёв, в результате чего время пребывания частицы на верхней спиральной трассе сокращается, но создаются условия множеству других частиц (молекулы органических и неорганических соединений) для кратковременного и многократного появления на этой траектории (рисунок) и для их перехода в пристеночный слой. При этом возрастает вероятность попадания частиц в фильтрационные каналы (фенестры, микропиноцитозные пузырьки, межклеточные щели [2]). Однако прежде чем попасть в такие каналы, частицы должны освободиться от пут, удерживающих их в плазме в виде разнообразных по механизму и прочности межмолекулярных связей.

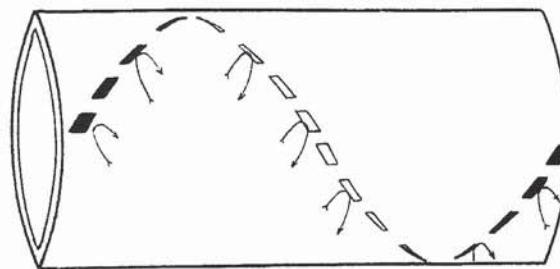


Схема винтообразного движения плазмы в синусном капилляре клубочка.
Штрихи условно соответствуют местам временного пребывания молекул вблизи гликокаликса эндотелиоцитов.
Стрелками показано направление движения этих молекул.

Неровности внутренней поверхности эндотелия высотой до 1—4 мкм (зона ядра, цитоплазматические гребни, группы микроворсинок, куполообразные возвышения, краевые валики [2, 13]) провоцируют появление небольших возмущений потока, что интенсифицирует перемешивание и обновление плазмы, непосредственно контактирующей с гликокаликсом. Подобная турбулентность, вероятно, не распространяется за пределы пристеночного слоя кровотока. Поскольку внутренняя поверхность эндотелиоцитов весьма динамична [7], то появляется причина думать об активном влиянии выстилки сосудов на степень выраженности турбулентности в этом слое.

И тот, и другой вид турбулентности кровотока следует расценивать как одну из сторон предварительной подготовки крови, направленной

на обособление фильтрационной фракции. Механическое перемешивание плазмы, как сложной коллоидной системы, ведёт к ослаблению и утрате межмолекулярных связей и тем самым облегчает, в частности, освобождение в первую очередь чужеродных органических молекул и собственных молекул с конформационными дефектами, возникающими из-за старения или по иным причинам. Оно же ускоряет захват свободных молекул рецепторами эндотелия и смещение их к фильтрационным каналам.

Вполне допустимо, что эффект ослабления или разрыва межмолекулярных связей в турбулентном потоке дополняется участием протеолитических ферментов, присутствующих в крови до поступления в клубочек (трипсин), секретируемых юкстагломерулярными клетками (ренин, урокиназа) и вырабатываемых эндотелием клубочковой сети (ангиотензины). Близкую точку зрения уже высказывали [10], предполагая, что полисахариды, заполняющие в эндотелии межклеточные щели, «обеспечивают отщепление молекул и ионов от белков плазмы, с которыми те связываются, попадая в кровь».

Кроме плазмы, перенос органических соединений в крови осуществляют и эритроциты. Возможно, механический и химический факторы, действуя совместно в синусных капиллярах клубочков, стимулируют отделение с поверхности красных телец, адсорбированных там и утративших свои свойства белков и иных соединений, их переход в плазму с последующим транспортом в первичную мочу.

Изложенные соображения в известной мере поясняют возможный механизм сепарации денатурированных органических соединений в клубочке, на существование которого указывалось ранее [8].

Все умозрительные построения, приведённые нами выше, конечно, требуют дополни-

тельных подтверждений. Авторы с благодарностью встретят критические замечания по поводу выдвинутых ими положений.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Валишин Э.С. Морфологические особенности адаптации сосудов клубочкового комплекса почек степной черепахи и сизого голубя // *Арх. анат.* — 1985. — Т. 89, вып. 12. — С. 60—67.
2. Караганов Я.Л. Ультраструктурный анализ фильтрационных барьеров почки // *Арх. анат.* — 1973. — Т. 75, вып. 8. — С. 25—36.
3. Караганов Я.Л., Миронов В.А., Миронов А.А. Мочевые органы // *Атлас сканирующей электронной микроскопии клеток, тканей и органов* / О.В.Волкова. — М.: Медицина, 1975. — С. 355—382.
4. Куприянов В.В., Караганов Я.Л., Козлов В.И. Микроциркуляторное русло. — М.: Медицина, 1975. — 216 с.
5. Куприянов В.В. Спиральное расположение мышечных элементов в стенке кровеносных сосудов и его значение для гемодинамики // *Арх. анат.* — 1983. — Т. 85, вып. 9. — С. 46—54.
6. Куприянов В.В., Ананин В.Ф. Биомеханика спирального расположения мышечных элементов сосудов и механизм её регуляции при гемодинамике // *Арх. анат.* — 1988. — Т. 95, вып. 12. — С. 27—35.
7. Мельман Е.П., Шутка Б.В. Морфология почки. — Киев: Здоровье, 1988. — 152 с.
8. Наточин Ю.В. Физиология водно-солевого обмена и почки. — СПб.: Наука, 1993. — 576 с.
9. Пшеничный А.Н. Взаимопреобразование D- и L-энантиоморфов мышц кровеносных сосудов // *Арх. анат.* — 1985. — Т. 88, вып. 5. — С. 37—43.
10. Чернух А.М., Александров П.Н., Алексеев О.В. Микроциркуляция. — Изд. 2-е. — М.: Медицина, 1984. — 428 с.
11. Фолков В., Нил Э. Кровообращение: Пер. с англ. — М.: Медицина, 1976. — 464 с.
12. Шошенко К.А. Кровеносные капилляры. — Новосибирск: Наука, 1975. — 374 с.
13. Fujita T., Tokunada J., Edanada M. Scanning electron microscopy of the glomerular filtration membrane in rat kidney // *Cell Tiss. Res.* — 1976. — Vol. 166, № 3. — p. 299—314.

© Коллектив авторов, 1999
УДК 614.2:616.61-08-053.2/.5

*В.В. Архипов, Н.С. Дикова, И.Г. Майзельс, М.П. Кучинский,
Р.К. Куаншкалиев, Т.А. Дурасова*

ПУТИ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПОЧЕК

*V.V. Arkhipov, N.S. Dikova, I.G. Maizels, M.P. Kuchinsky,
R.K. Kuanshkaliev, T.A. Durasova*

WAYS OF IMPROVEMENT OF EXPERT CARE FOR CHILDREN WITH RENAL DISEASES

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

Ключевые слова: болезни почек, дети, специализированная помощь.

Key words: kidney diseases, children, expert care.

Организация медицинского обслуживания больных с заболеваниями почек в крупных городах России строится на принципах многоэтапности и преемственности между отдельными элементами нефрологической службы [3].

Основное звено нефрологической службы — участковый врач детской поликлиники проводит диспансерное наблюдение, выявляет детей с нефрологической патологией, осуществляет срочную и плановую госпитализацию больных, наблюдает и оказывает лечебную помощь детям с первично выявленной патологией.

Последующие этапы оказания помощи детям с заболеваниями почек разнообразны по формам и поставленным перед ними задачам. В их реализации заняты районные нефрологи в структуре нефрологических кабинетов или диагностических отделений поликлиник, диагностические центры с консультативными приемами нефролога, уролога и гинеколога, нефрологические отделения детских больниц, стационары дневного, кратковременного и прерывистого пребывания.

Многообразие участников диагностического процесса, лечебных мероприятий и диспансерного наблюдения приводит к отсутствию у пациента «единого врача», который мог бы определять единую тактику ведения пациента на всех этапах наблюдения. Неблагоприятным моментом многоэтапности специализированной помощи является также дублирование дорогостоящих и порой небезопасных для пациента специальных методов исследования, принятых в нефрологии (урография, цистография, ренография, компьютерная томография и др.). Вероятно, по этим причинам в систему специализированной помощи детям с заболеваниями почек

вводятся межрайонные (окружные) нефрологические центры на базе детских клинических больниц, центры охраны здоровья детей и подростков, научно-диагностические консультативные центры [1, 2, 4], что отражает тенденцию к централизации специализированной медицинской помощи. В связи с этим представляется целесообразной 3-звеньевая схема оказания специализированной медицинской помощи.

I. Детская поликлиника — участковый врач.

II. Городской нефрологический центр на базе многопрофильной детской больницы.

III. Местный нефрологический санаторий.

В Санкт-Петербурге в режиме нефрологического центра работает многопрофильная Детская больница № 1 (ДГБ № 1). В ее состав входят следующие отделения: нефрологическое, урологическое, заместительной терапии, поликлиническое, функциональной диагностики, специальных методов исследования (рентгенологическое, ультразвуковое, компьютерная и ядерно-магнитная томография, ангиографии), а также клиническая, биохимическая и бактериологическая лаборатории (схема). Лечебные отделения являются клинической базой кафедры детских болезней № 2 с курсом нефрологии Педиатрической медицинской академии.

Участие в работе нефрологического центра подразделений больницы и кафедры обеспечивает наблюдение больных сплоченной «командой» специалистов с момента постановки диагноза. Врачи урологического отделения и врач-нефролог поликлинического отделения осуществляют не только лечебный процесс, но и диспансеризацию пациентов, требующих длительного наблюдения и амбулаторного лечения. Предполагается, что в дальнейшем врачи неф-



Структура нефрологического центра на базе многопрофильной больницы.

рологического отделения также будут вести работу в поликлинике, что позволит пациенту наблюдаться в системе «единого врача» на всех этапах болезни. Нефрологическое и урологическое отделения могут проводить работу в режиме не только многодневного, но и кратковременного, прерывистого и дневного пребывания. Выбор режима пребывания пациента должен определяться состоянием больного, объемом лечебных и диагностических исследований, желанием и возможностями родителей.

Основные показатели работы нефрологических отделений города и ДГБ № 1 представлены в табл. 1 и 2. Администрацией больницы был сокращен коечный фонд нефрологического отделения. Параллельно с этим снижалась средняя длительность пребывания больного на койке, но эти процессы не сопровождались уменьшением числа выписанных больных и показателя фактической работы койки. В течение 1996–1998 гг. уменьшилась средняя длительность пребывания на отделении пациентов с острым гломерулонефритом, липоидным нефрозом, острым и хроническим пиелонефритом. Положительную динамику в показателях работы отделения можно объяснить не только участием больницы в системе обязательного медицинского страхования, но и организацией поликлинического отделения. При существующем

кочном фонде потенциал нефрологического отделения по улучшению показателей работы далеко не исчерпан, но это возможно только при организации на базе больницы единой нефрологической службы в структуре нефрологического центра.

Нефролог поликлинического отделения в 1998 г. осуществил 2596 приемов. Текущая диспансеризация осуществлена у 871 пациента. В диспансерную группу вошли больные с острым гломерулонефритом, пороками развития почек и мочевыводящих путей, осложненных вторичным хроническим пиелонефритом, хроническим гломерулонефритом и нефротическим синдромом различной этиологии, острой и хронической почечной недостаточностью, тубулопатиями, наследственными заболеваниями почек (поликистоз, синдром Альпорта и др.),

интерстициальным нефритом, гематурией и протеинурией неясной этиологии.

В отделения больницы госпитализированы 287 детей (11,1%).

Среди пациентов нефролога поликлинического отделения самой многочисленной была группа больных с острой и хронической инфекцией почек и мочевыводящих путей (табл. 3). Пациенты с острым пиелонефритом посещали нефролога чаще, чем дети с хроническим течением заболевания. Активно наблюдались больные с острым и хроническим гломерулонефритом, острой и хронической почечной недостаточностью.

Таким образом, имела потребность в работе нефролога поликлиники, хотя он решал те же задачи, что и другие подразделения нефрологической службы города. Родители сделали свой выбор в пользу нефролога больницы, что было обусловлено желанием наблюдаться врачом более высокой квалификации. Эти данные получены

Таблица 1
Основные показатели работы детских нефрологических отделений города

Показатели	Год								
	1996			1997			1998		
	Нефрологические отделения*								
	1	2	3	1	2	3	1	2	3
Число коек	45	60	65	45	60	65	35	60	55
Выписано больных	783	1089	603	852	1086	508	809	1308	696
Фактическая работа койки, дни	249	296,6	272	257	294,8	280	256,2	331,6	290,7
Средняя длительность пребывания больного на койке, дни	14,6	17,3	25,8	13,1	16,3	27,4	11,4	16,3	25,1

Примечание. Нефрологические отделения* (здесь и в табл. 2): 1 – Детская городская больница № 1 (ДГБ № 1); 2 – Детская городская больница № 2 (ДГБ № 2); 3 – 1 факультетская клиника Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии.

Таблица 2

Распределение пациентов по основным нозологическим формам и средняя длительность пребывания больного на койке (койко-день) в нефрологических отделениях города

Нозологические формы	Год								
	1996			1997			1998		
	Нефрологические отделения*								
	1	2	3	1	2	3	1	2	3
Острый гломерулонефрит:									
число больных	27	58	19	24	48	17	18	27	22
койко-день	21,5	37	31,8	17	35,1	31,3	18,8	32,1	33,5
Липоидный нефроз:									
число больных	7	16	27	–	11	23	7	23	22
койко-день	43,6	33,9	35	–	34,1	21,6	14,2	42,6	23,6
Острый пиелонефрит:									
число больных	137	171	39	141	164	16	160	117	29
койко-день	12,1	14,3	16,2	11	14,4	19,8	10,8	14,3	18,5
Пиелонефрит вторичный:									
число больных	157	194	306	132	197	215	120	229	303
койко-день	14,1	15,4	22,8	14,7	15,2	27,6	10,7	14,9	24,3

Таблица 3

Распределение нефрологических больных по основным нозологическим формам, числу и кратности визитов (1998 г.)

Нозологические формы	Число пациентов	Число визитов	Кратность визитов
Аномалии почек и мочевыводящих путей	53	102	1,9
Острый гломерулонефрит	13	75	5,8
Хронический гломерулонефрит, нефротическая форма	7	125	17,9
Острый пиелонефрит	76	247	3,3
Хронический пиелонефрит, вторичный	163	421	2,6
Инфекция мочевыводящих путей	155	434	2,8
Реконвалесцент острой почечной недостаточности	7	33	4,7
Хроническая почечная недостаточность	10	33	3,3
Интерстициальный нефрит	14	33	2,4
Гематурия неясной этиологии	19	54	2,8
Протеинурия неясной этиологии	3	7	2,3
Тубулопатии	6	14	2,3
Дисплазии почек	12	28	2,3

Таблица 4

Основные показатели работы урологического отделения многопрофильной Детской больницы № 1

Показатели	Год		
	1996	1997	1998
Число коек	40	40	30
Выписано больных	1040	896	958
Фактическая работа койки, дни	236,9	213,7	274,7
Средняя длительность пребывания больного на койке, дни	9,2	9,2	8,7

ны в результате анкетирования, проведенного среди родителей больных детей.

В ДГБ № 1 развернуто урологическое отделение на 30 коек, основные показатели работы

которого представлены в табл. 4. В 1996–1998 гг. при уменьшении коечного фонда отделения снизились число выписанных больных и показатель средней длительности пребывания при увеличении фактической работы койки.

Распределение урологических больных по основным нозологическим формам представлено в табл. 5. В 1996–1998 гг. в отделении уменьшилось число больных с рефлюксами и мегауретером. Средняя длительность пребывания на койке больных с обструктивной патологией не имеет тенденции к снижению.

Оперативная деятельность урологического отделения в 1996–1998 гг. снизилась (табл. 6), что можно объяснить уменьшением коечного фонда. Вероятно, это положение можно изменить, используя возможности поликлинического отделения больницы.

В 1998 г. врачи урологического отделения провели в поликлинике 2347 приемов. Текущая диспансеризация была проведена у 38 пациентов (1,6%). Поликлиническое отделение во многом обеспечило загрузку урологического отделения — на госпитализацию направлены 992 ребенка. В то же время малая кратность визитов больных с урологической патологией характеризует недостаточную диспансеризацию основных нозологических групп: пузырно-мочеточниково-лоханочного рефлюкса, вторичного хронического пиелонефрита, дисфункций мочевого пузыря, энуреза (табл. 7).

В Санкт-Петербурге отделение заместительной терапии обеспечивает диализ детям с ОПН и терминальной стадией ХПН. В 1998 г. выполнены 3037 гемодиализов, из них острых — 35, хронических — 3002. Пяти больным с ОПН проводился перитонеальный диализ, а трем пациентам — продленная гемофильтрация и гемодиализация. Больные с додиализными стадиями ХПН и реконвалесценты с ОПН наблюдались поликлиническим отделением больницы, что обеспечивает контроль функций почек и своевременную подготовку к заместительной

Таблица 5
Распределение пациентов по основным
нозологическим формам и средняя длительность
пребывания больного (койко-день)
на урологическом отделении

Нозологические формы	Год		
	1996	1997	1998
Пузырно-мочеточниково- лоханочный рефлюкс:			
число больных	102	87	58
койко-день	8	12	9
Обструктивный мегауретер:			
число больных	46	30	31
койко-день	7	8	9
Гидронефроз:			
число больных	112	112	108
койко-день	9	8	8

Таблица 6
Показатели оперативной деятельности
урологического отделения

Показатели	Год		
	1996	1997	1998
Количество операций	610	480	453
Срочные операции	6	5	7
Плановые операции	604	475	446
Хирургическая активность, %	59	54	47,3

Таблица 7
Распределение урологических больных по основным
нозологическим формам, числу и кратности визитов
(1998 г.)

Нозологические формы	Число пациентов	Число визитов	Кратность визитов
Варикоцеле	446	446	1
Водянка яичек	104	126	1,2
Гипоспадия	106	138	1,3
Дисфункция мочевого пузыря	81	121	1,5
Нефроптоз	31	39	1,3
Пузырно-мочеточниково- лоханочный рефлюкс	11	14	1,3
Хронический пиелонефрит, вторичный	73	95	1,3
Синехии, меатостеноз	234	283	1,2
Энурез	48	71	1,5

терапии. К сожалению, по организационным, финансовым и юридическим причинам в городе не налажены хронический перитонеальный диализ и трансплантация почки, хотя эти методы заместительной терапии мог бы изменить судьбу многих пациентов с ХПН и уменьшить финансовые затраты на проведение гемодиализа. При организационной и финансовой помощи городской администрации эти проблемы можно решить на базе ДГБ № 1.

Санаторная помощь детям с заболеваниями почек оказывается в местных санаториях, обладающих значительным коечным фондом: «Солнечное» (200 коек для детей до 10 лет) и «Восход» (105 коек для пациентов до 14 лет). Перевод детей из нефрологических отделений города в санаторий после стихания острых явлений заболевания также способствует сокращению времени пребывания больных в стационарах города.

Анализ обращаемости к нефрологу и урологу поликлинического отделения ДГБ № 1 в зависимости от места проживания детей показал, что из близлежащих районов города (Кировского, Красносельского, Московского и Петродворцового) к нефрологу обратились 1246 (63,4%) пациентов, к урологу — 1111 (54,4 %). Поэтому формирование городских нефрологических центров на базе многопрофильных детских больниц целесообразно проводить по территориальному принципу. Этими центрами, наряду с ДГБ № 1, могут быть больницы, имеющие нефрологические и урологические отделения, — ДГБ № 2 и клиника Педиатрической медицинской академии.

Сокращение многоэтапности оказания медицинской помощи детям с заболеваниями почек позволит использовать возможности основных и вспомогательных служб многопрофильной детской больницы для оказания специализированной помощи на уровне современных стандартов лечения, диагностики и диспансеризации.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Архиреева В.А., Вялкова А.А., Свистуненко Л.Н. и др. Состояние и перспективы нефроурологической помощи детям в Оренбургской области // Современные методы скрининга в нефрологии детского возраста / Материалы областной научно-практической конференции 28–31 октября 1996 г. — М.: Мытищи, 1997. — С. 49–53.
2. Коровина Н.А., Игнатова М.С. Роль нефролога в системе поликлинического обслуживания детей с заболеваниями почек // Современные методы скрининга в нефрологии детского возраста: Материалы областной научно-практической конференции 28–31 октября 1996 г. — М.: Мытищи, 1997. — С. 29–31.
3. Папаян А.В., Дикова Н.С., Ходырева Г.А. Организация нефрологической службы Санкт-Петербурга. Структура и распространенность болезней органов мочевой системы у детей // Клиническая нефрология детского возраста / А.В. Папаян, Н.Д. Савенкова. — СПб.: СОТИС, 1997. — С. 123–135.
4. Петрушина А.Д., Лебедева К.А., Головина Ф.К. и др. Состояние оказания нефрологической помощи детям в г. Тюмени // Детская клиническая нефрология: Материалы II региональной научно-практической конференции «Актуальные проблемы детской уронефрологии». — Владивосток, 1998. — С. 65–68.

Поступила в редакцию 14.04.99 г.

© Коллектив авторов. 1999
УДК 616.15-008.83:616.61-008.64-036.12-085.38

А.В.Смирнов, Ф.А.Тугушева, И.М.Зубина, В.В.Козлов

ВЗАИМОСВЯЗЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ, ХАРАКТЕРИЗУЮЩИХ ЛИПИДНЫЙ МЕТАБОЛИЗМ, С ПРО- И АНТИОКСИДАНТНЫМИ ФАКТОРАМИ КРОВИ БОЛЬНЫХ НА ГЕМОДИАЛИЗЕ. СООБЩЕНИЕ I

A.V.Smirnov, F.A.Tugusheva, I.M.Zubina, V.V.Kozlov

THE INTERCONNECTIONS BETWEEN THE INDICES OF LIPID METABOLISM AND PRO- AND ANTIOXIDANT FACTORS OF BLOOD IN PATIENTS ON HEMODIALYSIS. COMMUNICATION I

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

РЕФЕРАТ

Целью работы было изучение основных параметров, характеризующих липидный метаболизм, и про- и антиоксидантные факторы крови 35 больных с терминальной почечной недостаточностью, получающих лечение хроническим бикарбонатным гемодиализом. Показано, что в плазме крови увеличено как суммарное содержание триглицеридов, так и их уровень во фракции липопротеидов очень низкой плотности, что сочеталось с почти двукратным уменьшением содержания холестерина фракции липопротеидов высокой плотности. Найдено накопление продуктов липопероксидации как в плазме (диеновые конъюгаты), так и в эритроцитах (малоновый диальдегид). Это происходит на фоне истощения уровня восстановленных тиолов в плазме и в красных кровяных клетках и снижения активности защитных антиоксидантных ферментов эритроцитов (каталазы и общей пероксидазной активности). Кроме того, найдены множество линейных и нелинейных корреляций между отдельными маркерами липопротеидных комплексов и про- и антиоксидантными параметрами крови. Обсуждаются возможные механизмы взаимосвязи между отдельными показателями двух систем.

Ключевые слова: гемодиализ, липопротеиды различной плотности, перекисное окисление липидов, система антиоксидантной защиты крови.

ABSTRACT

The aim of the investigation was to study the main parameters of lipid metabolism and the pro- and antioxidant factors of blood in 35 patients with the terminal renal insufficiency treated with the chronic bicarbonate hemodialysis. The high total levels of triglycerides and triglycerides in the fraction of lipoproteins of the very low density are associated with the lowering of the cholesterol of the high density lipoproteins. An increased amount of lipid peroxidation products was found both in plasma (diene conjugates) and erythrocytes (malone dialdehyde). It took place against the background of decreased levels of the reduced thiols in plasma and red blood cells and the decreased activity of the protective antioxidant enzymes (catalase and total peroxidase activities) in erythrocytes. Besides, multiple linear and nonlinear correlations were found between the lipoprotein markers and pro- and antioxidant parameters of blood. Possible mechanisms of interrelations between the indices of the two systems are discussed.

Key words: hemodialysis, lipoproteins of various density, lipoperoxidation, antioxidant system of blood.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время основной причиной смерти больных на хроническом гемодиализе являются сердечно-сосудистые заболевания и раннее развитие атеросклероза, а метаболические нарушения приобрели решающее прогностическое значение в отношении продолжительности жизни данной группы пациентов. При этом практически все исследователи считают, что ускоренному развитию атеросклероза способствует

уремическая дислипидопропротеидемия. При тщательном обследовании дислипидопропротеидемии выявляют уже при снижении скорости клубочковой фильтрации до 30–40 мл/мин, по мере ухудшения функции почек нарушения липидного обмена прогрессируют, и их можно обнаружить у 100% пациентов, причем гемодиализная терапия не ликвидирует нарушений липидного метаболизма [14]. Наиболее характерными липидными нарушениями в терминальной стадии

хронической почечной недостаточности (как при консервативном лечении, так и у пациентов, получающих регулярные сеансы гемодиализа) являются высокий суммарный уровень триглицеридов (ТГ) плазмы крови на фоне нормальной или даже пониженной концентрации общего холестерина (ХС). При более детальном исследовании с использованием метода ультрацентрифугирования в градиенте плотности выявляется повышение концентрации липопротеидов (ЛП) очень низкой плотности (ЛПОНП) и липопротеидов промежуточной плотности (ЛППП), нормальный уровень липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и низкое содержание липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) [12]. Эти изменения сочетаются с падением активности липопротеидлипазы и триглицеридлипазы и со значительными сдвигами в белковом составе липопротеидных комплексов [22]. Патогенез уремической дислипидемии является результатом совместного действия целого ряда факторов, обусловленных как самим патологическим процессом (почечной недостаточностью), так и имеющих ятрогенное происхождение (гемодиализ, медикаменты, диета и т.д.). Общим в патогенезе липидных нарушений является снижение периферической утилизации низкоплотных липопротеидов и в некоторых случаях увеличение синтеза липопротеидов в печени [14].

Возникновение гипер- и дислипидемий создает благоприятные условия для стимуляции перекисного окисления липидов (ПОЛ) и приводит к абсолютной или относительной недостаточности факторов системы антиоксидантной защиты (АОЗ), что было неоднократно отмечено многими исследователями, и в чем мы убедились, проводя собственные опыты. Так, в плазме крови больных на хроническом бикарбонатном гемодиализе мы нашли значительное уменьшение общего уровня восстановленных сульфгидрильных групп (Т-SHгр.) и двукратное накопление токоферол-подобных соединений (ТФ), а в эритроцитах — значительное повышение конечного метаболита ПОЛ — малонового диальдегида (МДА) в сочетании с падением на треть Т-SHгр., истощением общих липидных компонентов (ОЛ) и, как следствие, снижением величины суммарного антиоксидантного коэффициента (АОК) [18].

Стимуляция реакций ПОЛ и истощение компонентов системы АОЗ могут привести к окислительной модификации липопротеидных комплексов, вызывая изменения конформации белковой части и структуры частиц в целом, особенно во фракциях ЛПНП и ЛПОНП [13].

Задачей настоящей работы явилось изучение параметров, характеризующих состояние липидного метаболизма и системы ПОЛ—АОЗ,

в крови больных с терминальной стадией хронической почечной недостаточности, получающих лечение регулярным бикарбонатным гемодиализом.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследована кровь 35 больных с заболеваниями почек в стадии терминальной почечной недостаточности, получающих лечение с помощью регулярных сеансов бикарбонатного гемодиализа (19 мужчин и 16 женщин, средний возраст которых составил $37,2 \pm 2,5$ лет, уровень креатинина в междиализный период был равен $0,63 \pm 0,07$ ммоль/л, а мочевины — $17,12 \pm 1,48$ ммоль/л).

Для изучения показателей системы ПОЛ—АОЗ материалом исследования являлась свежесобранная венозная кровь, стабилизированная гепарином, которую получали при подключении больных к диализному аппарату. Кровь подвергали центрифугированию для разделения на плазму и эритроциты (3000 об/мин в течение 20 мин), удаляли лейкоцитарную пленку, после чего эритроциты три раза отмывали охлажденным физиологическим раствором. Об уровне ПОЛ судили по накоплению продуктов этого процесса: диеновым конъюгатам (ДК) в плазме и МДА в плазме и в эритроцитах. Состояние системы АОЗ оценивали по содержанию ТФ, общих и небелковых восстановленных сульфгидрильных групп (Т-SHгр. и NP-SHгр., соответственно), по величинам общей пероксидазной активности (ОПА) и активности каталазы (КАТ). Уровни общего белка (ОБ) и ОЛ служили в качестве вспомогательных показателей. Величины ОПА и КАТ определяли в цельной крови, остальные показатели измеряли отдельно в плазме и 10% эритроцитарной взвеси. Были использованы стандартные методики с незначительными модификациями [18, 19]. Содержание компонентов в плазме выражали в стандартных единицах в расчете на единицу объема, а в эритроцитах — в расчете на содержание в материале ОЛ (для МДА и ТФ) и в расчете на миллилитр взятого в анализ материала (для уровней Т-SHгр. и NP-SHгр.).

Для изучения параметров липидного метаболизма накануне исследования в 19 ч больной получал легкий ужин без содержания жиров. На следующий день в 9 ч производили забор крови (при подключении к диализному аппарату) в пробирку, содержащую ЭДТА (конечная концентрация — 1 мг/мл). Плазму отделяли от форменных элементов центрифугированием при 600 г в течение 3 мин и 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.Abel и соавт. в описании В.Г.Колба и В.С.Камышникова [8]. Для определения ТГ плазмы крови пользовались методом S.P.Gottfried и B.Rosenberg [24]. Для определения ХС в составе ЛПВП использовали методику в описании В.Н.Титова и соавт.[17]. Для определения содержания ЛПОНП и ЛПНП их выделяли из плазмы крови путем ультрацентрифугирования в градиенте плотности бромистого натрия [15]. В пробирку помещали 4 мл плазмы крови, добавляли сухой NaBr до плотности 1,055 г/мл (78 мг/мл). Сверху наслаивали 4 мл раствора NaBr с плотностью 1,040, а затем 3,5 мл раствора NaBr с плотностью 1,020 г/мл. Центрифугирование проводили в роторе SW 40 Ti при 35 000 об/мин, в течение 20 ч при температуре 15—18 °С. Для определения чистоты выделенной фракции материал из средней части пробирки подвергали электрофорезу на ацетат-целлюлозе. Содержание липидов во фракции ЛПНП и ЛПОНП определяли общепринятыми методами.

Полученные материалы были подвергнуты методам стандартной описательной статистики и корреляционного анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Как видно из приведенных в табл. 1 данных, в плазме крови больных на гемодиализе отмечается полуторакратное увеличение ($p<0,02$) суммарного содержания ТГ (ТГ ЛП) и еще более значительное повышение содержания ТГ во фракции ЛПОНП (175% от нормальных значений, $p<0,05$). Кроме того, найдены двукратное снижение уровня ХС ЛПВП ($p<0,001$) и тенденция к увеличению содержания ХС ЛПОНП (в среднем до 150% от нормы). При этом суммарный уровень ХС в плазме (ХС ЛП) достоверно не отличается от значений у доноров.

В системе ПОЛ—АОЗ также отмечены выраженные нарушения (табл. 2). Так, в плазме крови найдено увеличение в среднем на чет-

Таблица 1
Содержание холестерина и триглицеридов в плазме крови больных на гемодиализе и в отдельных фракциях липопротеидов различной плотности после процедуры ультрацентрифугирования ($\bar{X}\pm m$; в скобках указано число опытов)

Фракция	Холестерин, ммоль/л		Триглицериды, ммоль/л	
	Доноры	Больные	Доноры	Больные
Цельная плазма	4,93±0,22 (25)	6,03±0,57 (35)	1,29±0,13 (25)	1,93±0,20* (35)
ХС ЛПВП	1,33±0,05 (25)	0,698±0,057* (30)	—	—
ЛПНП	2,70±0,20 (25)	3,05±0,35 (33)	—	—
ЛПОНП	0,55±0,05 (25)	0,825±0,121 (34)	0,46±0,02	0,804±0,124* (34)

* Данные статистически отличаются от данных доноров.

верть продукта ПОЛ — ДК ($p<0,01$), ТФ (160% от нормальных значений, $p<0,001$) и ОЛ (114%, $p<0,05$), что сочетается с почти двукратным падением Т-SH-групп (59%, $p<0,001$). В эритроцитах накапливается конечный продукт ПОЛ — МДА (131%, $p<0,02$) и одновременно происходит снижение содержания Т-SH-групп (83%, $p<0,05$), активности каталазы (приблизительно на треть, составляя 68% от нормы, $p<0,01$) и ОПА (67%, $p<0,01$) и, как результат, падение АОКэр до 63% от нормальных значений ($p<0,001$).

Таблица 2
Содержание продуктов липопероксидации и факторов антиоксидантной защиты плазмы, эритроцитов и цельной крови больных на гемодиализе ($\bar{X}\pm m$)

Показатель	Доноры	Число опытов	Больные на гемодиализе	Число опытов
Плазма:				
ДК, ΔЕ/мл	1,913±0,073	114	2,374±0,223*	35
МДА, нмоль/мл	3,362±0,148	97	3,392±0,257	34
ТФ, мкмоль/мл	0,259±0,008	82	0,411±0,026*	35
Т-SHгp., мкмоль/мл	0,772±0,023	66	0,458±0,021*	31
ОБ, г/л	65,68±1,37	111	63,76±2,21	35
ОЛ, г/л	4,540±0,130	117	5,179±0,321*	35
АОК	1,070±0,052	59	1,132±0,060	30
Эритроциты:				
МДА, нмоль/мг ОЛ	22,92±1,24	68	30,12±3,21*	34
ТФ, мкмоль/мг ОЛ	2,154±0,125	77	2,037±0,141	35
Т-SHгp., мкмоль/мл	2,239±0,093	67	1,869±0,121*	31
NP-SHгp., мкмоль/мл	0,156±0,005	60	0,160±0,008	32
ОБ, г/л	36,21±1,01	101	34,76±1,58	35
ОЛ, г/л	0,516±0,019	89	0,509±0,032	35
АОК	3,542±0,245	53	2,250±0,184*	30
Кровь:				
каталаза, кмоль/(ч·л)	1,058±0,047	20	0,718±0,135*	5
ОПА, мкмоль/(мин·г) НВ	2,090±0,113	21	1,415±0,245*	13

* Данные статистически достоверно отличаются от данных доноров.

Таблица 3
Величины коэффициентов линейной корреляции (r) и нелинейной корреляции Спирмена (r_s) между содержанием про- и антиоксидантных факторов плазмы и эритроцитов больных на гемодиализе и содержанием холестерина и триглицеридов в плазме крови и отдельных фракциях липопротеидов, полученных с помощью ультрацентрифугирования

Показатели		$r(x, y)$	p	r_s	p	n
ДКпл	ХС ЛП	—	—	+0,35	0,042	35
	ХС ЛПОНП	+0,62	0,001	+0,60	0,001	34
	ТГ ЛП	+0,59	0,001	+0,58	0,001	35
	ТГ ЛПОНП	+0,52	0,001	+0,43	0,022	34
МДАпл	ХС ЛПОНП	—	—	-0,42	0,031	27
ТФпл	ХС ЛПНП	—	—	-0,44	0,023	27
ОЛпл	ХС ЛП	+0,52	0,001	+0,53	0,001	35
	ХС ЛПОНП	+0,67	0,001	—	—	34
	ТГ ЛП	+0,64	0,001	+0,51	0,002	35
ОПАкр	ТГ ЛП	+0,57	0,043	—	—	13
ОБэр	ХС ЛПНП	—	—	+0,43	0,028	27
ОЛэр	ХС ЛП	+0,36	0,033	—	—	35

Примечание. n - число пар сравнения; p - достоверность величины коэффициента корреляции.

Корреляционный анализ выявил множество линейных и нелинейных связей между параметрами двух изучаемых систем. Величины коэффициентов линейной корреляции (Пирсона) и непараметрической корреляции (Спирмена) между содержанием про- и антиоксидантных факторов плазмы и эритроцитов крови больных на гемодиализе и содержанием ТГ и ХС в плазме и отдельных фракциях липопротеидов, полученных с помощью ультрацентрифугирования, представлены в табл. 3.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные в данной работе результаты практически полностью совпадают с данными литературы и результатами собственных исследований. Это относится в первую очередь к параметрам, характеризующим состояние липидного метаболизма как при стандартном подходе (суммарные уровни ТГ и ХС), так и при более тонком анализе (содержание ТГ и ХС в липопротеидных комплексах различной плотности, полученных с помощью ультрацентрифугирования) [15, 23, 25, 26]. В крови больных, включенных в настоящее исследование, отмечены гипертриглицеридемия и гипоальфахолестеринемия на фоне нормального уровня общего ХС. В то же время ЛПОНП содержат избыточное количество ТГ и несколько более высокое содержание ХС.

Нарушения в системе ПОЛ—АОЗ также совпадают с отмеченными нами ранее [18]. Однако в крови данных 35 больных имеются до-

полнительные и более грубые нарушения. Так, в плазме этих пациентов на фоне умеренной гиперлипидемии найдено достоверное повышение содержания продукта ПОЛ — ДК. В то же время в эритроцитах больных, кроме уже описанных ранее нарушений, в среднем на треть снижены активности защитных антиоксидантных ферментов (КАТ и ОПА).

Таким образом, в данной группе гемодиализных больных найдены изменения параметров системы ПОЛ—АОЗ как плазмы, так и эритроцитов. Эти нарушения говорят о стимуляции ПОЛ в крови и о недостаточности компонентов АОЗ. Эти сдвиги происходят на фоне грубых нарушений липидного метаболизма, укладывающихся в рамки понятия об уремической дислипидопротеидемии.

С другой стороны, вполне логично предположение, что уремическая дислипидопротеидемия (в первую очередь гипертриглицеридемия, как суммарная, так и фракции ЛПОНП) поставляет субстраты для свободнорадикальных реакций ПОЛ. Косвенным доказательством тому служит обнаружение множественных положительных линейных и нелинейных связей между уровнями ДКпл и суммарным содержанием ТГ и ХС как в плазме, так и в составе ЛПОНП. Логика данного вывода нарушает только обнаружение отрицательной нелинейной взаимосвязи между МДАпл и ХС ЛПОНП. Наличие отрицательной корреляции между уровнями ТФ и ХС ЛПНП объясняется тем, что около 50% ТФ в плазме переносится фракцией ЛПВП и только 20% — фракцией низкоплотных ЛП [7]. Содержание ЛПВП у больных на гемодиализе уменьшено вдвое по сравнению со здоровыми лицами. Поэтому накопление в крови ЛПНП и ЛПОНП сочетается со снижением содержания фракции ЛПВП и, соответственно, приводит к относительной недостаточности ТФ в плазме.

Самая интересная находка, выявленная при анализе полученных данных, — это наличие корреляций между параметрами эритроцитов (ОПА, ОБэр и ОЛэр) и отдельными показателями липидного обмена (ТГ ЛП, ХС ЛП и ХС ЛПНП). Кроме того, что состояние компонентов эритроцитов зависит от особенностей липопротеидного спектра плазмы, также важна и положительная однонаправленность изменений параметров. Таким образом, увеличение суммарного уровня ТГ, ХС и ХС ЛПНП будет способствовать достаточному уровню ОПА, ОЛэр и ОБэр, соответственно, т.е. компонентов, которые прямо (ОПА) или косвенно (ОБэр и ОЛэр) повышают антиоксидантный потенциал клеток, способствуя их функциональной полноценности и, возможно, нормальной длительности жизни в кровяном русле.

Несомненно, что ограниченность контингента обследованных больных (35 пациентов) и характер их лечения (бикарбонатный гемодиализ) оказывают заметное влияние на характер выявленных закономерностей. В нашем более раннем исследовании была проанализирована связь параметров системы ПОЛ—АОЗ и суммарных уровней ТГ и ХС плазмы у значительно большего количества больных с заболеваниями почек (365 пациентов) [20]. Результаты этой работы имеют много общего с результатами настоящего исследования в отношении показателей плазмы. Настоящая работа несколько расширила наши представления, так как в ней показано, что и гиперлипидемия, и стимуляция реакций ПОЛ обусловлены в первую очередь накоплением в плазме крови больных фракции ЛПОНП.

Общепринято, что наиболее легко реакциям ПОЛ подвергаются полиненасыщенные жирные кислоты (ЖК), как свободные, так и входящие в состав фосфолипидов (ФЛ) и ТГ [1]. Липидный компонент фракции ЛПОНП представлен в первую очередь ТГ, в состав которых входят преимущественно насыщенные, моно- и диненасыщенные ЖК. Однако состав ЛПОНП характеризуется достаточно высоким уровнем ФЛ: содержание ФЛ в ЛПОНП составляет 18%, в ЛПНП — 22%, в ЛПВП — 29%. Наличие статистически значимых корреляций между уровнем ДК и маркерами ЛПОНП говорит о том, что в плазме больных на гемодиализе реакциям ПОЛ подвергаются в первую очередь липидные компоненты ЛПОНП. Кроме того, имеются данные, что для ФЛ спектра фракции ЛПОНП у больных с заболеваниями почек наиболее характерен фосфатидилэтаноламин, содержащий в своем составе наибольший процент полиненасыщенных ЖК [9].

Вместе с тем известно, что наиболее уязвимой для липопероксидации является фракция ЛПНП [3, 5]. Возможно, что от реакций ПОЛ ЛПНП «спасает» нормальное содержание в плазме витамина Е, которое в составе фракции достаточно для обрывания и торможения цепных реакций ПОЛ [4, 5]. Кроме того, показано, что хотя фракция ЛПНП наиболее подвержена ПОЛ, тем не менее исследователи пока не обнаружили в крови человека окисленные ЛПНП, что может быть связано с малым временем жизни продуктов ПОЛ, их высокой реакционной способностью, а также удалением их из ЛП-частицы в процессе выделения ЛПНП [11]. Однако показано, что в ЛПНП могут образовываться окисленные липидные производные, ковалентно связанные с белками ЛП-частиц [16].

Ранее [10, 20] мы уже показывали, что между суммарными уровнями ТГ и ХС плазмы, с

одной стороны, и показателями системы ПОЛ—АОЗ эритроцитов, в другой стороны, имеются взаимосвязи. Результаты этих исследований и настоящей работы показывают, что отдельные липидные маркеры плазмы положительно коррелируют с антиоксидантными факторами эритроцитов. Своего рода находкой этой работы можно считать выявление положительной корреляционной связи между ОПА и ТГ ЛП ($r=+0,57$). (Скорее всего это особенность данного контингента пациентов). Обнаружение взаимосвязи между величинами ОБэр и ХС ЛПНП, а также ОЛэр и ХС ЛП, на наш взгляд, имеет достаточно надежное и аргументированное объяснение. Известно, что при стимуляции ПОЛ в эритроцитах резко меняется ФЛ-состав мембран. Накопление продуктов липопероксидации приводит к увеличению гидрофильности мембран и, как следствие, к изменению их физико-химических свойств (эластичность, вязкость, жидкость). В ответ на это в мембранах эритроцитов возрастает содержание холестерина [2, 21]. Найденные нами корреляции, возможно, отражают процессы обмена холестерином между эритроцитарной мембраной и ЛП плазмы крови, что способствует сохранению в пределах нормальных значений величин ОБэр и ОЛэр.

Таким образом, между компонентами системы ПОЛ—АОЗ эритроцитов и показателями липидного метаболизма существует взаимосвязь. В условиях гиперлипидемии в красных кровяных клетках усиливаются процессы ПОЛ и снижается потенциал системы АОЗ. В ответ на это значительно изменяется липидный состав мембраны: она обогащается фракциями липидов, наиболее устойчивыми к окислению (холестерин, сфингомиелин) и усиливается обмен липидными компонентами между плазмой и эритроцитами. Замена окисленных молекул и перераспределение липидного спектра — это своего рода защита эритроцитов от ПОЛ. Однако изменение липидного спектра мембран клеток, которое носит явно компенсаторный характер и направлено на стабилизацию мембран в условиях патологии, не обеспечивает, тем не менее, полноценной защиты от ПОЛ, о чем свидетельствуют увеличение уровня МДАэр и резкое падение содержания Т-SHгp. красных кровяных клеток.

Линейные и нелинейные связи объединяют между собой систему ПОЛ—АОЗ и систему липопротеидных комплексов плазмы. В первой системе эти связи включают липидрастворимые компоненты плазмы и отдельные показатели эритроцитов, а во второй — все компоненты за исключением ХС ЛПВП. Это заставляет думать о некой особой роли ХС ЛПВП, который большинство исследователей оценивают как ос-

новой контратерогенный фактор крови. У фракции ЛПВП есть еще одна важная функция, непосредственно связанная с первой, — антиоксидантная [6], которая отчасти, как уже указывалось, связана с переносом фракцией ЛПВП токоферола. Двукратное уменьшение фракции ЛПВП резко нарушает антиоксидантный статус плазмы крови. Следует отметить, что увеличение содержания в плазме крови ТФ не противоречит данному утверждению, так как это связано с нарушением экскреции продуктов деградации ТФ с мочой по мере нарушения функции почек [18].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на данном этапе исследования нами выявлены типичные для регулярного гемодиализа нарушения липидного метаболизма и сдвиги в системе ПОЛ—АОЗ (с отдельными особенностями, характерными для анализируемого контингента больных). Кроме того, обнаружены множественные линейные и нелинейные взаимодействия между отдельными параметрами двух систем. Следующее сообщение будет посвящено более детальному анализу взаимоотношений между изучаемыми «родственными» по природе системами.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Владимиров Ю.А., Арчаков А.И. Перекисное окисление в биологических мембранах. — М.: Наука, 1972. — 252 с.
2. Гринштейн Ю.И., Терещенко В.П., Терещенко Ю.А., Романова В.Я. Нарушения обмена липидов и морфофункциональная нестабильность мембран эритроцитов у больных с терминальной почечной недостаточностью // Тер. арх. — 1990. — № 6. — С. 84—88.
3. Денисенко А.Д., Кузнецов А.С., Смирнов А.В. и др. Пероксидация апо-В содержащих липопротеидов как фактор аутоантигенности частиц этого класса у больных с хронической почечной недостаточностью на гемодиализе // Проблемы ХПН / Конференция нефрологов Северо-Запада России, 4-я: Материалы. — Импатра, 1995. — С. 100.
4. Дмитриев Л.Ф. Биохимические аспекты атерогенеза: роль антиоксидантов // Тер. арх. — 1995. — Т. 67, № 12. — С. 73—77.
5. Дмитриев Л.Ф., Иванова М.В. Аналог пробуккола защищает липопротеиды от окисления лучше, чем пробукол // Бюл. экспер. биол. — 1995. — № 5. — С. 491—493.
6. Климов А.Н., Гуревич В.С., Никифорова А.А. и др. Антиоксидантная активность липопротеидов высокой плотности in vivo // Бюл. экспер. биол. — 1992. — № 7. — С. 40—42.
7. Климов А.Н., Кожемякин Л.А., Плесков В.М., Андреева Л.И. Антиоксидантный эффект липопротеидов высокой плотности при перекисном окислении липидов низкой плотности // Бюл. экспер. биол. — 1987. — № 5. — С. 550—552.
8. Колб В.Г., Камышников В.С. Справочник по клинической химии. — Минск: Беларусь, 1982. — 366 с.
9. Куликова А.И., Митрофанова О.В., Козлов В.В. Изучение структурной организации фосфолипидов крови больных хроническим гломерулонефритом // Нефрология. — 1998. — Т. 2, № 47. — С. 43—49.
10. Куликова А.И., Тугушева Ф.А., Зубина И.М. и др. Взаимосвязь параметров липопероксидации и антиоксидантно-го статуса крови с уровнем триглицеридов сыворотки больных с заболеваниями почек // Нефрология. — 1998. — Т. 2, № 3. — С. 72—75.
11. Орехов А.Н., Тертов В.В., Назарова В.Л. Множественные модификации липопротеидов низкой плотности в крови больных атеросклерозом // Бюл. экспер. биол. — 1995. — № 8. — С. 118—121.
12. Смирнов А.В. Липидный метаболизм // Хроническая почечная недостаточность / С.И.Рябов. — Л.: Медицина, 1997. — С. 368—387.
13. Смирнов А.В. Дислипидопропротеидемия как один из неиммунных механизмов прогрессирования склеротических процессов в почечной паренхиме // Нефрология. — 1997. — Т. 1, № 2. — С. 7—12.
14. Смирнов А.В. Уремическая дислипидопропротеидемия // Нефрология. — 1998. — Т. 2, № 1. — С. 15—24.
15. Смирнов А.В. Характеристика дислипидопропротеидемий у больных гломерулонефритом // Нефрология. — 1998. — Т. 2, № 3. — С. 76—83.
16. Тертов В.В., Каплун В.В., Орехов А.Н. Белок-связанные липиды в липопротеидах низкой плотности человека // Бюл. экспер. биол. — 1995. — № 8. — С. 155—157.
17. Титов В.Н., Бреннер Е.Д., Халтаев Н.Г. и др. Метод и диагностическая значимость исследования содержания холестерина в альфа-липопротеидах // Лаб. дело. — 1979. — № 1. — С. 36—41.
18. Тугушева Ф.А. Перекисное окисление липидов и система антиоксидантной защиты в крови больных с заболеваниями почек при сочетанной терапии гемодиализом и эритропоэтином // Диализное лечение больных с ХПН / Рабочее совещание главных нефрологов и заведующих отделениями хронического гемодиализа: Материалы (Санкт-Петербург, 13—15 декабря 1995 г.). — СПб., 1995. — С. 58—65.
19. 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.
20. Тугушева Ф.А., Куликова А.И., Зубина И.М., Сазонец Г.И. Взаимосвязь липопероксидации с клинико-лабораторными показателями у больных с заболеваниями почек на фоне нефротического синдрома // Нефрология/Рабочее совещание нефрологов Северо-Запада России: Сборник материалов (Санкт-Петербург, 16 мая 1996 г.). — СПб., 1996. — С. 48—52.
21. Юданова Л.С., Яковлева Е.В., Захарова Н.Б., Чернева И.И. Роль нарушений структурно-функциональных свойств мембран и энергообмена эритроцитов в прогрессировании анемии у больных с терминальной почечной недостаточностью // Тер. арх. — 1992. — № 6. — С. 63—66.
22. Attman P.O. Hyperlipoproteinemia in renal failure: pathogenesis and perspectives for intervention // Nephrol. Dial. Transplant. — 1993. — Vol. 8. — P. 294—295.
23. Attman P.O., Alaupovic P., Tavella M., Knight-Gibson C. Abnormal lipid and apolipoprotein composition of major lipoprotein density classes in patients with chronic renal failure // Nephrol. Dial. Transplant. — 1996. — Vol. 11, № 1. — P. 63—69.
24. Gottfried R.J., Rosenberg B. Improved manual spectrophotometric procedure for determination of serum triglycerides // Clin. Chem. — 1973. — Vol. 19, № 9. — P. 1077—1078.
25. Joven J., Vilella E., Ahmad S. et al. Lipoprotein heterogeneity in end-stage renal disease // Kidney Int. — 1993. — Vol. 43, № 2. — P. 410—418.
26. Kaysen G.A. Hyperlipidemia of chronic renal failure // Blood Purific. — 1994. — Vol. 12, № 1. — P. 60—67.

Поступила в редакцию 24.03.99 г.

© Коллектив авторов. 1999
УДК 616.15-008.83:616.61-008.64-036.12-085.38

Ф.А.Тугушева, А.В.Смирнов, И.М.Зубина, В.В.Козлов

ВЗАИМОСВЯЗЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ, ХАРАКТЕРИЗУЮЩИХ ЛИПИДНЫЙ МЕТАБОЛИЗМ, С ПРО- И АНТИОКСИДАНТНЫМИ ФАКТОРАМИ КРОВИ БОЛЬНЫХ НА ГЕМОДИАЛИЗЕ. СООБЩЕНИЕ II

F.A.Tugusheva, A.V.Smirnov, I.M.Zubina, V.V.Kozlov

THE INTERCONNECTIONS BETWEEN THE INDICES OF LIPID METABOLISM AND PRO- AND ANTIOXIDANT FACTORS OF BLOOD IN PATIENTS ON HEMODIALYSIS. COMMUNICATION II

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

РЕФЕРАТ

В крови 35 больных с терминальной почечной недостаточностью, леченных с помощью хронического бикарбонатного гемодиализа, были определены уровни триглицеридов и холестерина (суммарно и во фракциях липопротеидов различной плотности, выделенных с помощью ультрацентрифугирования), а также содержание продуктов перекисного окисления липидов и факторов системы антиоксидантной защиты крови. Полученные результаты были подвергнуты обработке с помощью корреляционного и факторного анализов. В настоящем сообщении доказано, что между содержанием разных классов липопротеидов имеется множество корреляционных связей и все маркеры липопротеидного спектра объединены в единую систему, структурирование которой составляет 93%. Метод главных компонент, примененный в отношении всей совокупности изученных параметров, показал, что они также организованы в систему, состоящую из 5 факторов (степень структурирования — 67%). На основании всех полученных данных о множественности и многообразии связей между обеими системами, делается вывод о том, что при выборе способов и средств лечебного воздействия необходимо учитывать состояние как антиоксидантного потенциала крови, так и особенности нарушений липидного метаболизма.

Ключевые слова: гемодиализ, липопротеиды различной плотности, перекисное окисление липидов, система антиоксидантной защиты крови.

ABSTRACT

The levels of triglycerides and cholesterol (total and in the fractions of lipoproteins of different density), the contents of lipoperoxidation products and factors of the antioxidant system have been determined in blood of 35 patients with terminal renal insufficiency treated with the help of bicarbonate hemodialysis. The data obtained were subjected to the correlation and factor analyses. The present report reveals multiple correlations between different classes of lipoproteins. The latters are also associated into a system structurised to 93%. All the results were processed by the factor analysis. It showed that they formed a system consisting of 5 factors (the system is structurised to 67 %). On the basis of the data obtained a conclusion is made that when choosing the methods and means of treatment the state of both the antioxidant status and the character of the lipid metabolism disturbances should be taken into consideration.

Key words: hemodialysis, lipoproteins of various density, lipoperoxidation, antioxidant system of blood.

ВВЕДЕНИЕ

В нашем предыдущем сообщении мы привели собственные данные по изучению основных показателей липидного метаболизма, про- и антиоксидантных параметров крови 35 больных в стадии терминальной почечной недостаточности, получающих лечение с помощью хронического бикарбонатного гемодиализа. Мы нашли полуторакратное повышение суммарного уров-

ня триглицеридов (ТГ ЛП) на фоне практически нормального уровня общего холестерина (ХС ЛП). Уровень ХС во фракции липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) был снижен в 2 раза, что сочеталось с нормальным уровнем его во фракции липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) и несколько более высоким содержанием ХС во фракции липопротеидов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП). Кроме

того, найдено значительное увеличение содержания ТГ ЛПОНП (175% от нормы). Обнаружено также накопление продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в плазме (диеновые конъюгаты — ДК) и в эритроцитах (малоновый диальдегид — МДА), сочетающееся со снижением пула общих восстановленных сульфгидрильных групп (Т-SHgr.) и в плазме, и в красных кровяных клетках, значительным уменьшением величины расчетного антиоксидантного коэффициента (АОК) эритроцитов, и падением в среднем на треть активностей антиоксидантных ферментов эритроцитов — каталазы (КАТ) и общей пероксидазной активности (ОПА). Кроме того, были выявлены умеренное повышение уровня общих липидов (ОЛ) и накопление токоферол-подобных компонентов (ТФ) в плазме на фоне нормального содержания общего белка (ОБ) и в плазме, и в эритроцитах, и восстановленных небелковых сульфгидрильных групп (NP-SHgr.) в красных кровяных клетках.

Найденные нарушения в двух изучаемых системах полностью согласуются как с данными литературы, так и с полученными нами ранее результатами [6—8]. Получены данные, подтверждающие наличие у больных на гемодиализе уремической дислипидопротеидемии и стимуляцию реакций ПОЛ и несостоятельности системы антиоксидантной защиты (АОЗ). Кроме того, найдено множество линейных и нелинейных взаимосвязей между отдельными параметрами изученных систем.

Целью настоящего этапа исследований стало более детальное изучение взаимосвязей внутри каждой из систем, а также между ними.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Полученные на первом этапе данные (см. сообщение I) были подвергнуты обработке с помощью методов корреляционного анализа и факторного анализа (метод главных компонент).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Полученные результаты представлены в табл. 1—3 и схеме. Результаты табл. 1 свидетельствуют о том, что изученные маркеры отдельных фракций липопротеидов организованы в жесткую систему, состоящую из 4 факторов, а степень структурирования составляет величину 93,1%. Вклад первого фактора в структуру составляет 44,6%. Он объединяет суммарный уровень ТГ и ТГ ЛПОНП. Содержание ХС ЛП и ХС ЛПНП составили второй фактор (вклад в структуру 23,8%). В то же время уровни ХС ЛПВП и ХС ЛПОНП стоят несколько особняком, образуя свои собственные факторы.

Выявлены множественные линейные и нелинейные взаимосвязи между отдельными по-

Таблица 1
Результаты факторного анализа величин показателей-маркеров фракций липопротеидов различной плотности

№	Состав фактора	Факторная нагрузка	Вклад в структуру, %
I	ТГ ЛП	0,685	44,6
	ТГ ЛПОНП	0,957	
II	ХС ЛП	0,915	23,8
	ХС ЛПНП	0,945	
III	ХС ЛПВП	0,969	14,7
IV	ХС ЛПОНП	0,932	10,0

казателями липопротеидного спектра (см. табл. 2). Для большей наглядности данные таблицы представлены в виде схемы.

Таблица 2
Величины коэффициентов линейной корреляции (r) и нелинейной корреляции Спирмена (r_s) между содержанием холестерина и триглицеридов в цельной плазме и в отдельных фракциях липопротеидов, полученных после ультрацентрифугирования

Показатели		$r(x,y)$	p	r_s	p	n
ХС ЛП	ХС ЛПОНП	+0,36	0,036	+0,43	0,022	34
	ХС ЛПНП	+0,77	0,001	+0,59	0,001	33
ХС ЛПВП	ТГ ЛПОНП	—	—	-0,42	0,045	23
ТГ ЛП	ХС ЛП	—	—	+0,56	0,002	29
	ХС ЛПОНП	+0,65	0,001	+0,49	0,009	34
	ТГ ЛПОНП	+0,66	0,001	+0,53	0,003	34

Примечание. n - число пар сравнения; p - достоверность величины коэффициента корреляции.

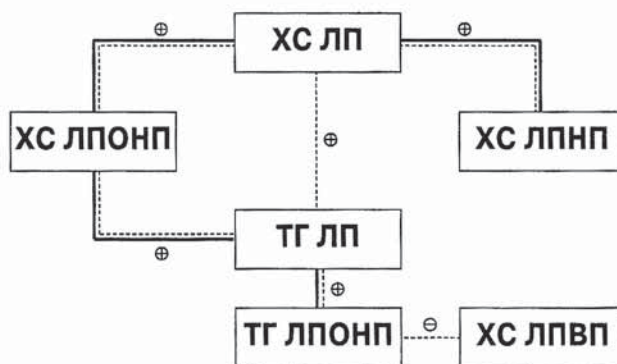


Схема взаимосвязей между отдельными маркерами липопротеидного спектра плазмы больных на гемодиализе (сплошная линия — наличие прямой корреляционной зависимости, пунктирная линия — наличие нелинейной зависимости; над линиями обозначен знак взаимосвязи).

В табл. 3 представлены результаты факторного анализа всех изученных в работе параметров за исключением величин КАТ и ОПА (из-

за малого количества наблюдений). Данные таблицы свидетельствуют, что большая часть показателей структурирована в единую систему на 67% и основу этой системы составляют 5 факторов.

Таблица 3
Результаты факторного анализа маркеров фракций
липопротеидов и про- и антиоксидантных факторов
крови больных на гемодиализе

№	Состав фактора	Факторная нагрузка	Вклад в структуру, %
I	ДКпл	0,9350	23,8
	ОЛпл	0,6609	
	АОКпл	-0,5788	
	ТГ ЛП	0,8273	
	ТГ ЛПОНП	0,5076	
	ХС ЛПОНП	0,8336	
II	ОЛпл	-0,5348	14,7
	МДАэр	0,8870	
	ТФэр	0,8624	
	ОЛэр	-0,8359	
	АОКэр	-0,5641	
III	ТФпл	0,8005	11,1
	Т-SHпл	-0,5039	
	Т-SHэр	-0,8190	
	NP-SHэр	-0,4527	
	АОКэр	-0,4354	
IV	ХС ЛП	0,8611	9,6
	ХС ЛПНП	0,8426	
V	ОБпл	0,6012	7,4
	ОБэр	0,5432	
	АОКэр	0,4719	
	ХС ЛПВП	-0,4929	
	ТГ ЛПОНП	0,6589	

ОБСУЖДЕНИЕ

Приступая к обсуждению полученных результатов, в первую очередь мы хотим обратить внимание на то, что все шесть маркеров ЛП-спектра объединены в единую систему, структурирование которой составляет 93%, что для биологических систем является очень высокой величиной. Наиболее жестко (на 44,6%) сцеплены по результатам факторного анализа уровни ТГ. Именно суммарная гипертриглицеридемия и значительное увеличение ТГ во фракции ЛПОНП являются самыми яркими нарушениями липидного спектра и наиболее неблагоприятными с прогностической точки зрения у больных с заболеваниями почек (в том числе — леченых с помощью гемодиализа).

Второй фактор, объединяющий ХС ЛП и ХС ЛПНП, значительно уступает первому по силе влияния (23,8%). Его состав подтверждает, что основную массу эфиров ХС плазмы крови переносит фракция ЛПНП и изменение содер-

жания ХС ЛПНП немедленно отражается на суммарном уровне ХС.

Фракция ЛПВП играет уникальную (контрагерогенную, антиоксидантную) роль в плазме крови [2]. Содержание именно этой фракции изменяется в первую очередь при нарушениях метаболизма липидов. Неудивительно поэтому обособленное положение ЛПВП в распределении отдельных маркеров по фракциям.

Самый низкий вклад в структуру вносит фактор IV (10%), состоящий, как и предыдущий, только из одного параметра — ХС ЛПОНП.

Кроме жесткого объединения в единую систему параметров ЛП-спектра, имеются множественные линейные и нелинейные взаимосвязи между отдельными маркерами липопротеидного спектра (см. табл. 2, схему). Обращают на себя внимание достаточно высокие абсолютные величины коэффициентов линейной и нелинейной корреляции и их знак: положительные во всех случаях за исключением одного — связи между величинами ТГ ЛПОНП и ХС ЛПВП. Гиперлипидемия у больных с хронической почечной недостаточностью (в том числе — и на гемодиализе) приводит в первую очередь к накоплению ЛПНП и ЛПОНП и, наоборот, снижению фракции ЛПВП [5]. Чем выше гиперлипидемия, тем выраженнее дислипидемия, что создает благоприятные условия для развития осложнений. Результаты, полученные в данной выборке пациентов, неопровержимо подтверждают это заключение. Во всех остальных случаях наличие только положительных корреляций говорит в пользу того, что нарушения в отдельных фракциях ЛП-спектра потенцируют неблагоприятные сдвиги в остальных, замыкая своего рода «порочный круг».

Гиперлипидемия создает также благоприятные условия для стимуляции реакций ПОЛ на фоне несостоятельности системы АОЗ. Причем субстратом для липопероксидации становятся не только полиненасыщенные жирные кислоты — свободные и в составе фосфолипидов, наибольшее содержание которых найдено во фракции ЛПНП, но и моно- и диненасыщенные жирные кислоты в составе ТГ, которые транспортируются фракцией ЛПОНП. На это мы обращали внимание в нашем первом сообщении, а на настоящем этапе исследований мы получили дополнительные доказательства с помощью факторного анализа всех изученных в исследовании показателей за исключением величин КАТ и ОПА.

Как уже указывалось, большая часть всех изученных параметров объединены в систему, степень структурирования которой составляет 67 %. Основной вклад в структуру всех изучен-

ных показателей (23,8%) вносит фактор I. В состав этого фактора входят ОЛпл и маркеры ЛП-спектра, содержание которых увеличено в плазме обследованных больных в самой значительной степени (ТГ ЛП, ТГ ЛПОНП и ХС ЛПОНП). С другой стороны, эти компоненты наиболее подвержены липопероксидации, о чем говорит включение в состав фактора уровня гидроперекисей липидов — ДКпл. Кроме того, в состав фактора вошел АОК, как показатель суммарного антиоксидантного потенциала плазмы крови больных. Этот фактор получил условное название «липидный фактор».

В состав следующих двух факторов входят только отдельные показатели системы ПОЛ—АОЗ, а в состав 4-го — только маркеры ЛП-спектра. Таким образом, происходит «расщепление» показателей по разным факторам.

Так, фактор II можно назвать «эритроцитарным», так как в него входят все липидрастворимые параметры красных кровяных клеток, а также уровень ОЛпл. Включение ОЛпл в состав этого фактора неслучайно: проведенный дополнительный корреляционный анализ (данные не приводятся) выявил, что величина ОЛпл взаимосвязана с большей частью показателей эритроцитов (за исключением ОБэр, КАТ и ОПА).

Фактор III объединил основные антиоксидантные показатели плазмы и эритроцитов за исключением ТФэр («антиоксидантный» фактор).

В факторе IV объединились суммарный уровень ХС плазмы и уровень ХС ЛПНП, т.е. фракции, которая является основным переносчиком эфиров ХС в организме («холестериновый» фактор).

В последнем, пятом факторе произошло объединение параметров двух изучаемых систем. В него вошли суммарные уровни белка плазмы и эритроцитов, самая богатая белком фракция ЛП — ЛПВП и фракция с одним из самых низких уровней белка в составе (ЛПОНП). Не удивляет и наличие в составе фактора уровня АОКэр. Ранее [9] нами были опубликованы данные о том, что имеются корреляции между уровнями ОБпл и ОБэр ($r=+0,35$; $R_s=+0,33$; $n=348$, $p<0,0001$). Но между уровнем ОБпл и АОКэр также имеется корреляционная связь ($r=+0,15$, $p<0,013$; $R_s=+0,18$, $p<0,0019$; $n=280$ в обоих случаях). Следовательно, объединение перечисленных параметров не носит случайного характера: данный фактор отражает связи в белковом метаболизме плазмы и клеточных элементов («белковый» фактор).

Таким образом, в настоящей работе была предпринята попытка найти взаимосвязи между системой маркеров ЛП-спектра и системой ПОЛ—АОЗ крови. Следует помнить, что данные системы очень разнородны по своему со-

ставу: они содержат компоненты липидной природы, продукты их модификации, а также факторы, препятствующие модификации липидов и не являющиеся липидными по природе. С другой стороны, очень сильно отличаются методические подходы к изучению этих двух систем. К настоящему времени накоплен достаточный объем данных, свидетельствующих о взаимосвязи и взаимовлиянии систем друг на друга. Мы предприняли самостоятельное исследование, используя в качестве материала кровь одной и той же группы пациентов на гемодиализе, подобно тому, как сделано в работе [3], в которой была изучена связь между маркерами ЛП-спектра и отдельными фракциями фосфолипидов плазмы и эритроцитов.

Суммарные результаты работы, изложенные в сообщении I и II, говорят в пользу того, что между системой отдельных фракций ЛП и системой показателей ПОЛ—АОЗ имеются множественные прямые и опосредованные взаимосвязи. В первую очередь это относится к показателям плазмы. Своего рода находкой настоящей работы стало обнаружение того, что субстратом для накопления в плазме крови данной группы больных продуктов липопероксидации являются в первую очередь ЛПОНП. Ранее нами было показано, что у больных с ХПН при лечении хроническим гемодиализом увеличено удельное содержание гидроперекисей липидов во фракции низкоплотных ЛП вне зависимости от уровня последних [3, 4]. Настоящее исследование внесло важное уточнение: из всех ЛП низкой плотности реакциям ПОЛ наиболее подвержены ЛПОНП.

Вторым важным результатом работы можно назвать обнаружение взаимосвязей между маркерами ЛП-спектра и показателями эритроцитов. Такого рода связи мы находили и ранее (например, корреляции между показателями эритроцитов и суммарными уровнями ТГ и ХС плазмы) [10]. Результаты настоящего исследования, с одной стороны, расширили наши представления об этих взаимоотношениях, с другой, доказали, что во многих случаях влияние показателей плазмы на параметры эритроцитов — опосредованное через пока еще не вполне понятные механизмы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Общий вывод работы нам представляется следующим. Обязательными спутниками заболеваний почек являются нарушения липидного метаболизма, которые проявляются уже на самых ранних этапах болезни. Гипер- и дислипидемии создают благоприятные условия для протекания реакций ПОЛ, чему способствуют постепенное истощение и дисбаланс в си-

системе АОЗ организма. Но эти системы не являются чем-то независимым друг от друга. Наоборот, они постоянно оказывают влияние одна на другую. Это относится в первую очередь к параметрам плазмы. Однако опосредованное влияние отдельных компонентов обеих систем проявляется и в отношении показателей клеточных элементов. Таким образом, при попытках медикаментозного или иного вмешательства для коррекции нарушений липидного метаболизма следует помнить о множественных и многообразных связях ЛП-спектра с системой ПОЛ—АОЗ и при назначении терапии оценивать состояние как одной, так и другой системы.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Денисенко А.Д., Кузнецов А.С., Смирнов А.В. и др. Пероксидация апо-В содержащих липопротеидов как фактор аутоантигенности частиц этого класса у больных с хронической почечной недостаточностью на гемодиализе // Проблемы ХПН / Конференция нефрологов Северо-Запада России, 4-я: Материалы.—Иматра, 1995.—С. 100.
2. Климов А.Н., Кожемякин Л.А., Плесков В.М., Андреева Л.И. Антиоксидантный эффект липопротеидов высокой плотности при перекисном окислении липидов низкой плотности // Бюл. exper. биол.—1987.—№ 5.—С. 550-552.
3. Куликова А.И., Митрофанова О.В., Козлов В.В. Изучение структурной организации фосфолипидов крови больных хроническим гломерулонефритом // Нефрология.—1998.—Т. 2, № 4.—С. 43-49.
4. Плавинский С.Л., Кузнецов А.С., Смирнов А.В., Сазо-нец Г.И. Гидроперекиси липидов в составе апо-В содержащих липопротеидов у больных с хронической почечной недостаточностью // Проблемы ХПН/Конференция нефрологов Северо-Запада России, 4-я: Материалы.—Иматра, 1995.—С. 109.
5. Смирнов А.В. Липидный метаболизм // Хроническая почечная недостаточность / С.И.Рябов.—Л.: Медицина, 1997.—С. 368—387.
6. Смирнов А.В. Уремическая дислипидемия // Нефрология.—1998.—Т. 2, № 1.—С. 15—24.
7. Смирнов А.В. Характеристика дислипидемий у больных гломерулонефритом // Нефрология.—1998.—Т. 2, № 3.—С. 76-83.
8. Тугушева Ф.А. Перекисное окисление липидов и система антиоксидантной защиты в крови больных с заболеваниями почек при сочетанной терапии гемодиализом и эритропоезином // Диализное лечение больных с ХПН / Рабочее совещание главных нефрологов и заведующих отделениями хронического гемодиализа: Материалы (Санкт-Петербург, 13—15 декабря 1995 г.).—СПб., 1995.—С. 58—65.
9. Тугушева Ф.А., Козлов В.В., Зубина И.М. Взаимосвязь между отдельными водорастворимыми компонентами системы антиоксидантной защиты крови больных с заболеваниями почек // Нефрология.—1998.—Т. 2, № 2.—С. 57—62.
10. Тугушева Ф.А., Куликова А.И., Зубина И.М., Сазо-нец Г.И. Взаимосвязь липопероксидации с клинико-лабораторными показателями у больных с заболеваниями почек на фоне нефротического синдрома // Нефрология / Рабочее совещание нефрологов Северо-Запада России: Сборник материалов (Санкт-Петербург, 16 мая 1996 г.).—СПб., 1996.—С. 48—52.

Поступила в редакцию 24.03.99 г.

© Коллектив авторов. 1999
УДК 616.61-008.6-085-06:616.613-002.1

С.Х.Аль-Шукри, В.Н.Ткачук, В.Я.Дубинский

ОСТРЫЙ ПИЕЛОНЕФРИТ У БОЛЬНЫХ НЕФРОЛИТИАЗОМ ПОСЛЕ ДИСТАНЦИОННОЙ УДАРНО-ВОЛНОВОЙ ЛИТОТРИПСИИ

S.Kh.Al-Shukri, V.N.Tkachuk, V.Ya.Dubinsky

ACUTE PYELONEPHRITIS IN NEPHROLITHIASIS PATIENTS AFTER EXTRACORPORAL SHOCK WAVE LITHOTRIPSY

Клиника урологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им.акад. И.П.Павлова, Россия

РЕФЕРАТ

В настоящее время самым эффективным методом лечения больных нефролитиазом является дистанционная ударно-волновая литотрипсия. Однако этот метод лечения сопровождается различными осложнениями, среди которых ведущее место занимает острый пиелонефрит, приводящий у некоторых больных к уросепсису. Анализ полученных данных свидетельствует о том, что частота острого пиелонефрита после дистанционной ударно-волновой литотрипсии зависит от клинической формы нефролитиаза и предшествующей этой процедуре антибиотикотерапии и иммунотерапии. К факторам риска развития острого пиелонефрита после дистанционной ударно-волновой литотрипсии авторы относят рецидивный нефролитиаз, активную фазу воспалительного процесса в почке перед процедурой, высокую мощность генератора ударных волн и суммарное число импульсов волны более 2500, а также нарушение уродинамики верхних мочевыводящих путей.

Ключевые слова: нефролитиаз, дистанционная ударно-волновая литотрипсия, острый пиелонефрит.

ABSTRACT

At the present time extracorporeal shock wave lithotripsy is considered to be the most effective method of treatment of nephrolithiasis patients. But this treatment is followed by different complications. The leading place among them is occupied by acute pyelonephritis resulting in urosepsis in some patients. An analysis of the data obtained shows that the incidence of acute pyelonephritis following extracorporeal shock wave lithotripsy depends on the clinical form of nephrolithiasis and on the preceding antibiotic treatment and immunotherapy. Risk factors of the development of acute pyelonephritis after extracorporeal shock wave lithotripsy are thought by the authors to be recurrent nephrolithiasis, active phase of the inflammatory process in the kidney before the procedure, high power of the shock wave generator and the total amount of shock wave impulses more than 2500, as well as the disturbed urodynamics of the upper urinary pathways.

Key words: nephrolithiasis, extracorporeal shock wave lithotripsy, acute pyelonephritis.

ВВЕДЕНИЕ

Прошло 19 лет с тех пор, как в феврале 1980 г. в урологической клинике Мюнхенского университета проф. Ch.Chussy и соавт.[12] была впервые в мире выполнена дистанционная ударно-волновая литотрипсия (ДУВЛ) больному, страдающему нефролитиазом. За прошедшие годы ДУВЛ в связи с ее высокой эффективностью и малой инвазивностью получила широкое распространение в клинической практике как в нашей стране, так и за рубежом [1—17], и было обосновано положение о том, что ДУВЛ является методом выбора при лечении больных нефролитиазом. В настоящее время доказаны преимущества ДУВЛ перед такими методами лечения нефролитиаза, как открытая

операция или чрескожная пункционная нефролитотрипсия [1, 7, 14]. Некоторые урологи [5, 10] используют этот метод лечения больных нефролитиазом даже в амбулаторных условиях. Если в первые годы ДУВЛ применяли лишь при солитарных камнях почек размером не более 15 мм, то в последующем показания к ней существенно расширились [2, 7, 11]. В настоящее время этот метод лечения применяют при лечении больных, имеющих коралловидные и множественные камни почек [4, 7, 10, 16], камни единственной почки [1], у детей [8, 10, 11], у больных нефролитиазом пожилого возраста [1, 8]. Все авторы отмечают высокую эффективность ДУВЛ, ибо в последние годы полной дезинтеграции камня при этом методе лечения

удается достигнуть у 90-95% больных нефролитиазом [2, 4, 6, 13, 14, 16, 17].

В то же время в литературе появились сообщения о побочных эффектах и осложнениях ДУВЛ, которые оказывают влияние как на ближайшие, так и на отдаленные результаты этого метода лечения нефролитиаза. Описано повреждающее действие ударных волн на ткани почки [4, 7, 15], что может в ближайшем послеоперационном периоде сопровождаться обострением воспалительного процесса в этом органе, а в отдаленном периоде вызывать склерозирование почечной ткани и снижение ренальной функции. На основании определения активизации перекисного окисления липидов, являющегося достоверным критерием повреждения клетки, была изучена степень повреждения биомембран почечной ткани после воздействия ударных волн во время ДУВЛ [2], при этом оказалось, что непосредственно после ДУВЛ имеет место активизация свободнорадикального окисления в клеточных мембранах почки, сохраняющаяся на протяжении 7—10 дней после процедуры.

Известно, что ДУВЛ приводит к повреждению биологического барьера эпителиальных клеток, что способствует быстрому внедрению возбудителей воспалительного процесса в почечную ткань [7, 13]. Помимо этого, в процессе разрушения камня могут высвободиться патогенные микроорганизмы, находившиеся до этого в матричной части конкремента [4].

После ДУВЛ возможна обструкция мочевыводящих путей фрагментами разрушенного камня [1, 9, 15], поэтому М.Ф.Трапезникова и соавт. [10] все осложнения ДУВЛ подразделяют на две группы: 1) связанные с прямым травматическим повреждением почечной паренхимы ударной волной; 2) связанные с нарушением уродинамики верхних мочевыводящих путей.

Повреждение почечной ткани во время ДУВЛ и обструкция мочевыводящих путей после этого вмешательства способствуют развитию острого или обострению хронического пиелонефрита [7, 10, 16]. По данным 10 ведущих центров литотрипсии в различных странах мира, в первые годы применения ДУВЛ на 11 940 процедур острый пиелонефрит был выявлен у 13,6% больных [11]. Однако в последние годы это осложнение после ДУВЛ стали наблюдать несколько реже — у 5—8,5% больных [4, 7]. Острый пиелонефрит является одним из грозных осложнений ДУВЛ и может привести к уросепсису, поэтому предупреждение и лечение являются актуальной проблемой современной урологии и нефрологии.

Задачей поставленного исследования было изучение факторов риска развития острого пи-

елонефрита после ДУВЛ у больных нефролитиазом и способов его предупреждения.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 665 больных в возрасте от 18 до 60 лет с различными клиническими формами нефролитиаза, которым в центре литотрипсии урологической клиники Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им.акад. И.П.Павлова была выполнена ДУВЛ. Мужчин было 307 (46,2%), женщин — 358 (53,8%).

С учетом клинических форм нефролитиаза наблюдаемые нами больные были распределены на 8 групп. В первую (352 человека) были включены больные с камнями почек размером до 2 см в диаметре. Во вторую группу (64 человека) вошли больные с размерами камня свыше 2 см в диаметре (так называемые крупные камни почек). Третью группу (55 человек) составили больные с частично коралловидными камнями почки. В четвертую группу (42 человека) вошли больные с камнями аномалийных почек. Пятую группу (36 человек) составили больные с двусторонним нефролитиазом. Шестую группу (35 человек) составили больные с камнем единственной почки. В седьмую группу (39 человек) вошли больные с множественными камнями почек. Восьмую группу (42 человека) составили пациенты с камнем прилоханочного отдела мочеточника. Рецидивные камни почек были выявлены перед сеансом ДУВЛ у 53 (8,0%) больных.

У 665 наблюдаемых нами больных ДУВЛ была выполнена по поводу 751 камня, так как у 36 пациентов имел место двусторонний нефролитиаз, а у 39 больных — множественные камни почки, в том числе два камня в почке были у 28 больных, а три камня — у 11 больных. Для разрушения 751 конкремента один сеанс ДУВЛ потребовался 499 (66,4%) раз, два сеанса — 157 (20,9%), три сеанса — 87 (11,6%) и четыре сеанса — 8 (1,1%) раз. Всего 665 больным нефролитиазом по поводу 751 камня было выполнено 1106 сеансов ДУВЛ на аппарате «Сонолит-3000» фирмы «Техномед» (Франция).

С учетом опубликованных сотрудниками урологической клиники Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им.акад. И.П.Павлова работ [1, 6—9], при определении показаний и противопоказаний к ДУВЛ мы учитывали клинические проявления заболевания, форму, плотность, локализацию и размеры камня, морфофункциональное состояние пораженной и противоположной почки, состояние уродинамики верхних мочевыводящих путей и обязательно — степень активности воспалительного процесса в пораженной неф-

ролитуазом почке. Обострение хронического воспалительного процесса (хронический пиелонефрит в фазе активного воспаления) или острый пиелонефрит мы относили к абсолютным противопоказаниям к ДУВЛ. Хронический пиелонефрит при поступлении пациентов в клинику был выявлен у всех больных, но у 240 (36,1%) из них — в фазе латентного воспалительного процесса и у 425 (63,9%) — в фазе ремиссии. При наличии латентной фазы хронического пиелонефрита у всех наблюдаемых больных перед ДУВЛ был проведен курс предоперационной антибактериальной терапии преимущественно препаратами хинолонового ряда (уротрактин и др.).

За один сеанс ДУВЛ больной получал от 950 до 2600 ударных импульсов с энергией ударной волны от 13 до 16 кВ. В табл. 1 приведено среднее число импульсов ударной волны в зависимости от количества сеансов ДУВЛ. Число импульсов для полного разрушения камня в значительной степени зависело от его размеров и плотности, а также и от мощности генератора ударных волн. Выполняя второй, третий и четвертый сеансы ДУВЛ мы максимально использовали только низкоэнергетические импульсы (13 кВ или 14 кВ), а суммарное число импульсов для повторного сеанса не превышало 1000. Это правило мы считали необходимым строго соблюдать для предупреждения необратимых травматических воздействий на паренхиму почки, ибо известно, что степень травматического повреждения ударной волной почечной ткани нарастает прямо пропорционально ее энергии.

Таблица 1
Среднее число импульсов ударной волны и число сеансов ДУВЛ у больных нефролитуазом

Количество сеансов	Число больных	Суммарное число импульсов ($\bar{X} \pm m$)
1	499	1505 $\pm$ 32
2	127	2236 $\pm$ 70
3	87	3044 $\pm$ 196
4	8	3766 $\pm$ 105

У больных с крупными, частично коралловыми и множественными камнями за 24–48 ч до ДУВЛ вводили в почку внутренний катетер — стент для предупреждения обтурации мочеточника фрагментами разрушенного камня во время литотрипсии. Всего стент был установлен у 138 больных.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Острый пиелонефрит в ближайшем периоде после ДУВЛ (в сроки от 2 до 7 дней после опе-

рации) мы наблюдали у 31 (4,7%) из 665 больных нефролитуазом. У 7 (22,6%) из 31 больного острый пиелонефрит потребовал выполнения срочного оперативного вмешательства с декапсуляцией почки из-за наличия апостематозного пиелонефрита, а у оставшихся 24 (77,4%) больных — был купирован консервативно. Частота острого пиелонефрита после ДУВЛ в зависимости от клинических форм нефролитуаза показана на рисунке. Не было этого осложнения после ДУВЛ при камнях аномалийных почек и камне единственной почки, оно имело место у 2,3% больных с камнями почки размерами до 2 см, у 4,8% больных — с камнями мочеточника, но у 16,0% больных — с крупными камнями почек и у 18,2% больных — частично коралловыми камнями почек.

В табл. 2 показано влияние различных факторов риска на развитие острого пиелонефрита после ДУВЛ у больных нефролитуазом. Значимость всех отраженных в таблице факторов риска развития острого пиелонефрита после ДУВЛ подтверждена статистически с высокой степенью достоверности.

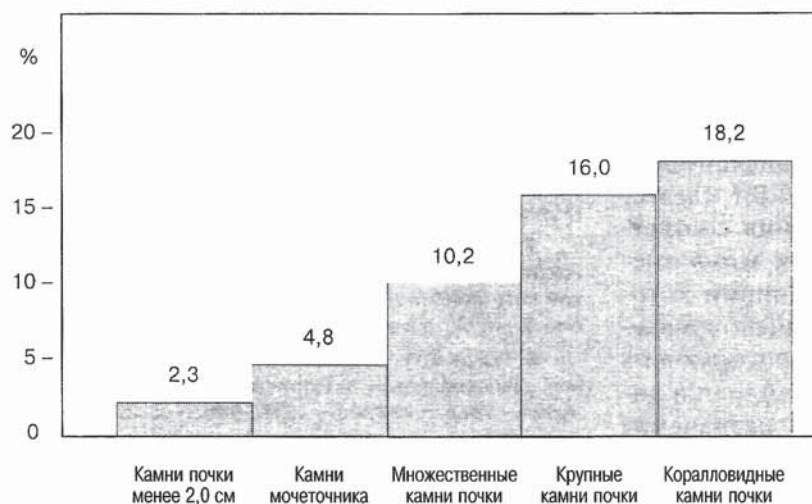
ОБСУЖДЕНИЕ

Из представленных в табл. 2 данных следует, что острый пиелонефрит после ДУВЛ был выявлен у 12 (22,6%) из 53 пациентов с предшествующим оперативным вмешательством на почке по поводу нефролитуаза, но только у 19 (3,1%) из 612 больных — с первичными камнями, т.е. в 7,3 раза реже ($p < 0,0001$). Выполненное ранее оперативное вмешательство на почке довольно часто приводит к стойкому нарушению пассажа мочи, что и является одним из факторов риска развития острого пиелонефрита после ДУВЛ.

Острый пиелонефрит после ДУВЛ был выявлен у 23 (9,9%) из 240 больных, имеющих латентную фазу хронического пиелонефрита перед литотрипсией, но только у 8 (1,9%) из 425 больных — с фазой ремиссии хронического пиелонефрита ($p < 0,0001$).

Частота острого пиелонефрита после ДУВЛ зависела и от размеров разрушаемого камня. При размерах камня до 1 см это осложнение имело место у 2 (0,8%) из 243 больных, при размерах камня от 1 до 2 см — у 8 (2,7%) из 291 больного ($p > 0,10$), а при размерах камня более 2 см — у 21 (16,0%) из 131 больного ($p < 0,0001$), что чаще всего было связано с обтурацией мочевыводящих путей фрагментами разрушенного камня.

При использовании низкоэнергетических импульсов ударной волны (13–14 кВ) острый пиелонефрит имел место у 11 (2,5%) из 442 больных, а при использовании среднеэнерге-



Частота острого пиелонефрита после ДУВЛ
в зависимости от клинических форм нефролитиаза.

Таблица 2
**Факторы риска развития острого пиелонефрита после ДУВЛ
у больных нефролитиазом**

Факторы риска	Всего больных	Острый пиелонефрит после ДУВЛ	
		Количество больных	%
Предшествующие операции на почке:			
рецидивные камни	53	12	22,6
первичные камни	612	19	3,1; $p < 0,0001$
Фаза активности хронического пиелонефрита перед ДУВЛ:			
латентная фаза	240	23	9,9
фаза ремиссии	425	8	1,0; $p < 0,0001$
Размеры камня:			
до 10 мм	243	2	0,8
10—20 мм	291	8	2,7; $p > 0,10$
более 20 мм	131	21	16,0; $p < 0,0001$
Мощность генератора:			
13—14 кВ	442	11	2,5
15—17 кВ	223	20	9,0; $p < 0,0002$
Состояние уродинамики верхних мочевыводящих путей:			
компенсированное	473	10	2,1
субкомпенсированное	152	21	10,9; $p < 0,0001$
Проведение антибактериальной терапии перед ДУВЛ:			
проводилось	388	5	1,3
не проводилось	277	26	9,4; $p < 0,0001$
Проведение иммунокорригирующей терапии перед ДУВЛ:			
проводилось	266	4	1,5
не проводилось	389	27	6,9; $p < 0,002$
Суммарное число импульсов ударной волны:			
до 2500	499	15	3,0
более 2500	166	16	9,6; $p < 0,0005$

тичных импульсов (15—17 кВ) — у 20 (9,0%) из 223 больных ($p < 0,0002$). Известно, что при использовании высокой энергии ударной волны нарастает ее повреждающее действие на паренхиму почки в виде разрывов венул, повреждения клубочков, отека и интерстициальных изменений медуллярного слоя почки, а последнее, в свою очередь, способствует обострению воспалительного процесса.

Существенное значение в развитии острого пиелонефрита после ДУВЛ имеет состояние уродинамики верхних мочевыводящих путей. Так, это осложнение имело место у 10 (2,1%) из 473 больных при компенсированном (первой и второй стадий по классификации М.Ф.Трапезниковой и соавт., 1980) нарушении уродинамики верхних мочевыводящих путей, но у 21 (10,9%) из 192 больных — с субкомпенсированным (третьей стадии) состоянием уродинамики верхних мочевыводящих путей ($p < 0,0001$).

Важное значение для предупреждения острого пиелонефрита после ДУВЛ имеет проведенная перед процедурой антибиотикотерапия. Если она была проведена, то острый пиелонефрит был диагностирован у 5 (1,3%) из 388 больных, а если не проводилась, то у 26 (9,4%) — из 277 пациентов ($p < 0,0001$). Это же положение следует отнести и к проведению иммунокорригирующей терапии. Если перед ДУВЛ была проведена иммунокоррекция, то после литотрипсии острый пиелонефрит был отмечен у 4 (1,5%) из

266 больных, а если не проводилась, то у 27 (6,9%) — из 389 ($p < 0,002$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для предупреждения острого пиелонефрита у больного нефролитиазом ДУВЛ следует выполнять только после проведения соответствующей подготовки пациентов к этому вмешательству, основными направлениями которой должны быть назначение антибактериальных препаратов и иммунокорректирующих средств, защита клеточных мембран почки антиоксидантными препаратами, назначение средств, улучшающих микроциркуляцию в почке, выполнение, по показаниям, предоперационного дренирования почки, а также строгое соблюдение методики литотрипсии и использование низкоэнергетичных импульсов ударной волны.

Острый пиелонефрит после ДУВЛ существенно снижает эффективность этого метода лечения не только в ближайшем, но и в отдаленном периоде, приводя к снижению функции почки, рецидивному камнеобразованию, склерозированию почечной ткани и почечной форме артериальной гипертензии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Аль-Шукри С.Х., Ткачук В.Н., Дубинский В.Я. Дистанционная ударноволновая литотрипсия при различных клинических формах нефролитиаза. — СПб. — 1998. — 190 с.
2. Дзеранов Н.К. Дистанционная ударноволновая литотрипсия в лечении мочекаменной болезни: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М., 1994. — 24 с.
3. Лопаткин Н.А., Дзеранов Н.К. Дистанционная литотрипсия — новое направление в лечении мочекаменной болезни // Клин. мед. — 1988. — № 8. — С. 3—7.
4. Лопаткин Н.А., Дзеранов Н.К., Голованов С.А. Дистанционная ударноволновая литотрипсия 5 лет спустя // Урол. и нефрол. — 1994. — № 1. — С. 8—10.
5. Лопаткин Н.А., Мартов А.Г., Дзеранов Н.К. Дистанционная ударноволновая литотрипсия в амбулаторных условиях // Всесоюзный съезд урологов, 4-й: Материалы. — М., 1990. — С. 26—27.
6. Ткачук В.Н., Аль-Шукри С.Х., Гноян С.В. Дистанционная ударноволновая литотрипсия у жителей Крайнего Севера // Пленум правления Российского общества урологов: Материалы. — М., 1998. — С. 333—334.
7. Ткачук В.Н., Аль-Шукри С.Х., Шарвадзе К.О. Профилактика и лечение осложнений дистанционной ударноволновой литотрипсии // Всероссийский симпозиум по литотрипсии, 2-й: Материалы. — Пермь, 1994. — С. 247—248.
8. Ткачук В.Н., Вероман В.Ю., Комяков Б.К. Дистанционная ударноволновая литотрипсия на аппарате «Сонолит-3000» // Урол. и нефрол. — 1991. — № 5. — С. 22—25.
9. Ткачук В.Н., Комяков Б.К., Сапелкин А.В., Банников В.В. Бесконтактная ударноволновая литотрипсия при лечении больных нефролитиазом // Актуальные вопросы урологии: Тезисы. — Алушка, 1989. — С. 33—34.
10. Трапезникова М.Ф., Дутов В.В., Мезенцев В.А. Некоторые аспекты дистанционной литотрипсии в лечении мочекаменной болезни // Урол. и нефрол. — 1995. — № 5. — С. 3—6.
11. Чарьев М. Дистанционная ударноволновая литотрипсия в лечении мочекаменной болезни у жителей аридной зоны: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — СПб., 1995. — 24 с.
12. Chaussy Ch., Brendel W., Schmiedt E. Extracorporeally induced destruction of kidney stone by shock waves // Lancet. — 1980. — Vol. 13. — P. 1265—1268.
13. Durrani A., Brown S., Murphy B. Assessment of free radical formation following shock wave lithotripsy // J. Urol. (Baltimore). — 1995. — Vol. 153, № 4. — P. 250—256.
14. Lechevallier E., Claude J., Bretheau D. Renal lesion after extracorporeal shock wave lithotripsy and percutaneous nephrolithotomy: comparison by spect // XI-th Congress of the European Association of Urology: Abstract. — Berlin, 1994. — P. 14.
15. Lingman J.E., Woods J., Toth P.D. et al. The role of lithotripsy and its side effects // J. Urol. (Baltimore). — 1986. — Vol. 141, № 3. — P. 793—797.
16. Murray M., Chandhoke P., Berman C. Result of ESWL monotherapy for the treatment of large renal calculi using stone // J. Urol. (Baltimore). — 1995. — Vol. 153, № 4. — P. 511—516.
17. Schmidt A., Eisenberger F. First clinical experience with the Dornier lithotripter U-30 // J. Urol. (Baltimore). — 1995. — Vol. 153, № 4. — P. 249.

Поступила в редакцию 12.03.99 г.

© Коллектив авторов, 1999
УДК 616.15-02.79:616.61-008-085

М.В.Дударев, Л.Т.Пименов, Л.А.Пислегина, О.В.Стрелкова

КОРРЕКЦИЯ ПОЧЕЧНЫХ ДИСФУНКЦИЙ ТРОКСЕВАЗИНОМ У БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ГЕМОРРАГИЧЕСКУЮ ЛИХОРАДКУ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ

V.V.Dudarev, L.T.Pimenov, L.A.Pislegina, O.V.Strelkova

CORRECTION OF RENAL DYSFUNCTIONS BY TROXEVASIN IN PATIENTS RECOVERING AFTER HEMORRHAGIC FEVER WITH RENAL SYNDROME

Кафедра внутренних болезней ФПК и ПП с курсом поликлинической терапии Ижевской государственной медицинской академии, поликлиника медико-санитарной части № 11 Управления здравоохранения, г. Ижевск, Удмуртия, Россия

РЕФЕРАТ

Цель исследования заключалась в обосновании и проведении лечебной коррекции ренальных дисфункций у перенесших геморрагическую лихорадку с почечным синдромом (ГЛПС) на поликлиническом этапе реабилитации препаратом «троксевазин».

Проведено обследование 123 реконвалесцентов с ГЛПС, включающее пробу с водной депривацией, определение клиренса мочевой кислоты (МК) и мочевую экскрецию β_2 -микроглобулина (β_2 -МГ); 58 пациентам проводилась курсовая терапия троксевазином. Исследование показало, что курсовое применение троксевазина у реконвалесцентов с ГЛПС оказывает достоверный положительный эффект на системную микрогемодиализацию, концентрационную способность почек и почечный транспорт МК. У леченных троксевазином установлено благоприятное влияние на динамику поясничных болей, полиурии, никтурии и АГ. Проведенное лечение не оказывает закономерного влияния на динамику скорости клубочковой фильтрации и канальцевую реабсорбцию (β_2 -МГ).

Ключевые слова: ГЛПС, нефропатия, реабилитация, троксевазин.

ABSTRACT

The aim of this investigation is to find the methods of medical treatment of renal dysfunction in patients recovering from hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) in an out-patient department.

An examination of 123 patients recovering after HFRS was performed. The investigation included the water deprivation test, determination of the uric acid clearance, and excretion of β_2 -microglobuline. Treatment with troxevasin was given to 58 patients.

Troxevasin used in patients recovering from HFRS was found to have an authentic positive effect on systemic microcirculation, concentrating renal ability and renal transport of uric acid. In patients treated with troxevasin favourable effects were noted on low back pain, polyuria, nicturia, arterial hypertension. This treatment had no regular influence on the glomerular filtration rate and tubular reabsorption (β_2 -microglobuline).

Key words: HFRS, nephropathy, rehabilitation, troxevasin.

ВВЕДЕНИЕ

Глубокие патологические изменения в почках, характерные для острого периода геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС), имеют специальное значение в плане изучения их обратимости, клинического и трудового прогноза у перенесших это тяжелое заболевание [5, 7]. Однако, если на необходимость длительного диспансерного наблюдения за перенесшими ГЛПС указывают большинство исследователей, то вопросы обоснования фармакологической коррекции почечных дисфункций и вторичной медикаментозной профилак-

тики почечной патологии у перенесших ГЛПС в настоящее время остаются не решенными. В литературе имеются лишь единичные и неоднозначные сообщения по этому крайне актуальному вопросу. На этапе диспансерного наблюдения реконвалесцентам тяжелой формы заболевания предлагается пролонгированное применение трентала [9] и дипиридамола [1].

Цель настоящего исследования заключалась в обосновании и проведении лечебной коррекции ренальных дисфункций у перенесших ГЛПС на поликлиническом этапе реабилитации препаратом «троксевазин».

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Проведено комплексное клинико-функциональное обследование 123 мужчин — реконвалесцентов среднетяжелой и тяжелой форм ГЛПС. Диагноз ГЛПС во всех случаях был подтвержден серологически. Пациенты 1-й клинической (контрольной) группы (65 человек) после выписки из клинического стационара находились на традиционном, принятом в нашем регионе, диспансерном наблюдении. Во 2-ю клиническую (основную) группу лечения были включены 58 человек. Реконвалесцентам, составившим основную группу, после выписки из стационара в течение 2 мес проводили терапию препаратом «троксевазин» (внутрь 600 мг/сут). В динамике наблюдения пациентам проводили пробы Реберга—Тареева и Зимницкого. О состоянии кальцевого транспорта судили по данным анализа экскретируемой фракции (ЕФ) β_2 -микроглобулина (β_2 -МГ) и расчета почечного клиренса мочевой кислоты (МК). Для оценки осморегулирующей функции почек выполняли пробу с 18-часовым периодом водной депривации и последующим расчетом значений максимальной осмолярности мочи ($U_{osm\ max}$) и реабсорбции осмотически свободной воды ($T_{H_2O}^c$) [3]. Микроциркуляцию изучали методом конъюнктивальной биомикроскопии. Учитывая тот факт, что в старших возрастных группах частота выявления некоторых признаков микроциркуляторных нарушений, по сравнению с лицами более молодого возраста, значительно возрастает, при анализе материала мы разделили обследуемых пациентов на две возрастные группы: до 40 лет и старше 40 лет. Статистическая обработка результатов исследования про-

ведена с использованием критерия t Стьюдента на ПЭВМ IBM PC AT.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В группе пациентов, прошедших курс лечения троксевазином, реже, чем при повторном, спустя 2 мес, обследовании в контрольной группе, отмечались жалобы на боли в поясничной области и фланках живота (в 28 ± 6 и $42 \pm 6\%$ случаев, соответственно, $0,1 > p > 0,05$). В группе лечения отмечено уменьшение, по сравнению с исходными данными, частоты выявления артериальной гипертонии (АГ) (в 38 ± 6 и $18 \pm 5\%$ случаев, соответственно, $p < 0,05$); в контрольной группе аналогичные изменения носили недостоверный характер.

В табл. 1 представлены результаты проведенного в динамике исследования системной микроциркуляции у реконвалесцентов сравниваемых групп. У реконвалесцентов обеих групп при 1-м обследовании выявлялись достоверно более высокие, по сравнению со здоровыми, значения общего общего и парциальных конъюнктивальных индексов (КИ). При повторном обследовании в группах сравнения отмечено достоверное уменьшение средних значений ОКИ. Однако снижение ОКИ у принимавших троксевазин было значительно более выраженным. У пациентов основной группы средние величины индексов сосудистых (КИ₁), внутрисосудистых (КИ₃) и периваскулярных изменений (КИ₂) уменьшаются в большей степени по сравнению с показателями в контрольной группе: значения КИ₁ и КИ₃ в группе пациентов, принимавших троксевазин, через 2 мес после выписки из стационара были достоверно ниже

Таблица 1

Значения конъюнктивальных индексов у реконвалесцентов сравниваемых групп

Сравниваемые параметры	Здоровые n=15 n=15	Контрольная группа		Основная группа		P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃	P ₁₋₄	P ₁₋₅	P ₂₋₄	P ₄₋₅	P ₃₋₅
		После выписки n=25 n=18	Через 2 мес n=25 n=25	После выписки n=20 n=16	Через 2 мес n=20 n=16								
КИ ₁ :													
<40 лет	1,3±0,1	3,9±0,2	3,3±0,2	3,9±0,3	2,5±0,1	***	***	*	***	***	НД	***	**
>40 лет	2,1±0,2***	5,2±0,2***	4,2±0,2**	5,3±0,4**	3,1±0,2**	***	***	**	***	**	НД	***	***
КИ ₂ :													
<40 лет	0	0,8±0,2	0,5±0,1	0,8±0,3	0,4±0,5	***	***	НД	*	НД	НД	НД	НД
>40 лет	0,5±0,1***	1,8±0,2***	0,8±0,1*	1,9±0,3*	0,6±0,3	***	*	***	***	НД	НД	**	НД
КИ ₃ :													
<40 лет	0,3±0,1	4,9±0,2	4,0±0,2	5,0±0,3	2,0±0,2	***	***	**	***	***	НД	***	***
>40 лет	1,4±0,2***	5,6±0,4	4,3±0,2	5,9±0,4	2,6±0,1*	***	***	**	***	***	НД	***	***
ОКИ:													
<40 лет	1,7±0,2	9,6±0,4	7,8±0,4	9,7±0,6	5,0±0,3	***	***	***	***	***	НД	***	***
>40 лет	3,9±0,4***	12,7±0,4***	9,3±0,4**	13,0±0,5***	6,4±0,5*	***	***	***	***	**	НД	***	***

Примечание. В числителе указано количество обследованных пациентов в возрасте до 40 лет, в знаменателе — старше 40. Звездочки — достоверность различий (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$). Здесь и табл. 2, 3: НД - различия недостоверны.

Таблица 2

Динамика показателей функционального состояния почек у реконвалесцентов сравниваемых групп

Сравниваемые параметры	Здоровые	Контрольная группа		Основная группа		p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₃	p ₁₋₄	p ₁₋₅	p ₂₋₄	p ₄₋₅	p ₃₋₅
		После выписки	Через 2 мес	После выписки	Через 2 мес								
СКФ, мл/(мин×1,73 м ²)	n=20 111,55± ±5,12	n=50 88,66± ±4,13	n=38 119,28± ±8,84	n=24 92,06± ±7,26	n=24 116,73± ±8,97	**	НД	**	*	НД	НД	*	НД
ОПМ _{max}	n=10 1022,50± ±1,15	n=28 1009,07± ±0,37	n=28 1013,86± ±0,87	n=16 1009,57± ±0,73	n=16 1016,69± ±1,10	***	***	***	***	***	НД	***	#
МД, мл/мин	n=20 0,65± ±0,06	n=50 1,59± ±0,06	n=38 1,36± ±0,06	n=24 1,52± ±0,13	n=24 0,86± ±0,09	***	***	***	***	НД	НД	***	***
TR _{H₂O} , %	n=20 99,42± ±0,08	n=50 98,18± ±0,08	n=38 98,91± ±0,07	n=24 98,30± ±0,09	n=24 99,19± ±0,08	***	***	***	***	*	НД	***	**
U _{osm max} , мосм/л	n=20 1117,54± ±34,63	n=29 656,92± ±26,29	n=36 915,14± ±23,77	n=20 707,11± ±20,96	n=20 1008,74± ±24,43	***	***	***	***	*	НД	***	*
T _{H₂O} ^c , мл/мин	n=20 1,52± ±0,07	n=29 1,16± ±0,07	n=36 1,24± ±0,06	n=20 1,15± ±0,08	n=20 1,49± ±0,09	***	**	НД	***	НД	НД	**	*
C _{мк} , мл/(мин×1,73 м ²)	n=18 9,33± ±0,13	n=21 6,37± ±0,62	n=32 6,63± ±0,66	n=20 7,07± ±0,80	n=20 9,57± ±0,92	***	***	НД	*	НД		*	*
МК крови, ммоль/л	n=18 0,218± ±0,036	n=21 0,393± ±0,037	n=32 0,354± ±0,023	n=20 0,409± ±0,035	n=20 0,318± ±0,034	**	**	НД	***	*	НД	#	НД
EF β ₂ -МГ×10 ⁻⁴	n=12 8,21± ±2,70	n=23 26,09± ±3,91	n=30 30,62± ±4,17	—	n=18 24,61± ±6,12	**	**	НД	—	*	—	—	НД

Примечание. # 0,1>p>0,05; * p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001; (—) — исследование не проводилось.

по сравнению с контролем. Значения КИ₂ у пациентов основной группы, по данным повторного обследования, достоверно не отличались от таковых у здоровых лиц.

Результаты исследования функционального состояния почек представлены в табл. 2. Видно, что как в контрольной, так и в основной группах через 2 мес после выписки из стационара отмечается достоверное увеличение исходно сниженной СКФ. При этом средние значения СКФ в обеих группах по прошествии 2 мес достоверно не отличались ни от показателей практически здоровых лиц, ни между собой.

Как следует из табл. 2, в первые дни после окончания госпитального этапа в обеих группах реконвалесцентов с ГЛПС отмечались признаки нарушения концентрационной способности почек. В исходном периоде средние значения максимальной относительной плотности мочи (ОПМ_{max}) в обеих группах наблюдения имели достоверно более низкие значения в сравнении с нормой: значения указанных показателей реконвалесцентов контрольной и основной группы достоверно не отличались друг от друга. Данные повторного обследования позволяют констатировать достоверное увеличение срав-

нимых значений в обеих группах. Значения исследуемого показателя у пациентов, леченных троксевазином, были с тенденцией к большему различию, чем в контрольной группе; ОПМ_{max} ≥ 1018 в группе лечения имели место у 43±13% обследованных, а в контрольной — только у 14±8% (0,1>p>0,05). Никтурия в группе лечения по прошествии 2 мес наблюдения встречались реже, чем в контрольной (12±8 и 32±10%, соответственно, 0,1>p>0,05). Для оценки влияния терапии на состояние почечной регуляции экскреции воды сравнивали средние значения показателей канальцевой реабсорбции воды (TR_{H₂O}) и минутного диуреза (МД) в контрольной и основной группе. К моменту выписки из стационара значения параметров достоверно отличались от таковых у здоровых лиц (см. табл. 2). При повторном обследовании у пациентов обеих групп произошло достоверное увеличение TR_{H₂O} и снижение МД. При этом TR_{H₂O} в основной группе было достоверно выше, чем в контрольной, а МД — достоверно ниже (среднее значение МД в группе лечения по прошествии 2 мес не отличалось от такового у здоровых). При повторном обследовании в группе лечения реже, по сравнению с контро-

лем, отмечалась полиурия (в 12 ± 6 и $32 \pm 8\%$ случаев, соответственно, $0,1 > p > 0,05$).

Из табл. 2 видно, что к концу 2-го месяца наблюдения в обеих группах происходит достоверное увеличение исходно сниженных средних значений $U_{\text{osm max}}$. При этом, хотя и сохранялись достоверные отличия параметров осмотического гомеостаза в обеих группах пациентов в сравнении со здоровыми, среднее значение $U_{\text{osm max}}$ в группе лечения было выше такового у лиц контрольной группы. Влияние терапии на состояние реабсорбции осмотически свободной воды проявляется более демонстративно: $T_{\text{H}_2\text{O}}$ в контрольной группе через 2 мес увеличивается незначительно, оставаясь достоверно ниже такового у здоровых лиц. В группе лечения этот показатель возрастает в большей степени, превышая таковой в контрольной группе и не отличался от $T_{\text{H}_2\text{O}}$ у здоровых лиц.

Результаты исследования канальцевого транспорта МК (см. табл. 2) показали, что сразу после окончания госпитального этапа у пациентов обеих групп значения клиренса МК ($C_{\text{МК}}$) были существенно ниже, чем у здоровых лиц. По данным 2-го обследования в группе лечения отмечено увеличение среднего значения $C_{\text{МК}}$. Полученная величина $C_{\text{МК}}$ оказалась явно выше таковой в контроле, не отличаясь от аналогичного показателя в группе здоровых лиц. Кроме того, у реконвалесцентов контрольной группы на момент выписки из стационара и через 2 мес наблюдения, наряду со снижением значения $C_{\text{МК}}$, установлена повышенная, по сравнению со здоровыми лицами, концентрация МК в крови. Более того у ряда пациентов контрольной группы при 1-м и 2-м обследовании выявлялась гиперурикемия (концентрация МК в крови больше 420 мкмоль/л); в динамике наблюдения в данной группе не отмечено уменьшения числа пациентов с гиперурикемией через 2 мес по сравнению с результатами 1-го обследования (43 ± 11 и $24 \pm 8\%$, $p > 0,1$). У пациентов группы лечения при 1-м обследовании также отмечены более высокие, по сравнению со здоровыми лицами, значения урикемии. По данным 2-го обследования, средняя концентрация МК в крови по-прежнему была выше, чем у здоровых. Однако в группе лечения, в отличие от контрольной, в динамике определяется тенденция к снижению средней урикемии. Более того, в группе лечения, спустя 2 мес, реже, чем при 1-м обследовании, регистрировалась истинная гиперурикемия (40 ± 11 и $15 \pm 8\%$, соответственно, $0,1 > p > 0,05$).

Проведено также исследование мочевой экскреции β_2 -МГ. У реконвалесцентов контрольной и основной группы в оба периода наблюде-

ния обнаружены достоверно более высокие средние значения $\text{EF } \beta_2\text{-МГ}$ по сравнению с показателем у здоровых (см. табл. 2). При этом различия значений показателей в сравниваемых группах оказались статистически не значимыми.

ОБСУЖДЕНИЕ

Лечебное применение троксевазина на этапе постгоспитальной реабилитации перенесших ГЛПС обосновано следующим. Во-первых, это данные литературы о решающей роли глубоких микроциркуляторных расстройств (преимущественно в венозно-капиллярном русле) в генезе поражения почек при ГЛПС [6]; во-вторых, известное положительное влияние троксевазина на систему микрогемодикуляции, состояние уродинамики верхних мочевыводящих путей, противовоспалительное и антиоксидантное действие флавоноидов [2, 10, 11]; и наконец, успешное использование троксевазина как препарата патогенетической терапии при хроническом пиелонефрите [4].

Как следует из представленного материала, в группе пациентов, прошедших курс лечения троксевазином, реже, чем в контроле, отмечались жалобы на боли в поясничной области и фланках живота, что можно объяснить противовоспалительным эффектом препарата, а также улучшением процессов венозного оттока из почки и интерстициального транспорта жидкости, вследствие чего уменьшался отек почечной ткани (и растяжение капсулы органа). Внимания заслуживает и тот факт, что после лечения троксевазином отмечено уменьшение, по сравнению с исходными данными, частоты выявления АГ; указанное обстоятельство согласуется с данными о положительном эффекте веноактивных препаратов в терапии АГ [8]. По-видимому, улучшение системной и почечной микроциркуляции, венозного оттока из органа (в связи с чем уменьшались явления отека почечного интерстиция) оказывало положительное влияние на функцию противоточно-поворотномножительной системы. Вероятно, вследствие этого в группе лечения параметры концентрационной способности почек были лучше. Исследование состояния проксимального канальцевого транспорта показало, что у пациентов, прошедших лечение, увеличивается исходно сниженный клиренс мочевой кислоты и, вероятно, как следствие этого — снижалась урикемия, уменьшалось число лиц с гиперурикемией.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Комплексный клинико-функциональный анализ состояния почек у переболевших ГЛПС в динамике 2-месячного диспансерного наблюдения указывает на определенную стойкость

исходных нарушений на всем протяжении нефрона на фоне выраженных расстройств системной микрогемоциркуляции.

2. Курсовое применение троксевазина оказывает достоверное положительное действие на системную микрогемоциркуляцию, концентрационную способность почек и почечный транспорт мочевой кислоты. У леченных троксевазином установлено благоприятное влияние на динамику поясничных болей, полиурии, никтурии и АГ. Проведенное лечение не оказывает закономерного влияния на динамику скорости клубочковой фильтрации и канальцевую реабсорбцию β_2 -МГ.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Гермаш Е.И., Тимохов В.С., Загидуллин Ш.З. и др. Патогенетическая терапия больных с тяжелой формой геморрагической лихорадки и острой почечной недостаточностью // Тер. арх.—1997.—№ 11.—С. 26—30.
2. Консервативная терапия больных хроническим пиелонефритом // Методические рекомендации (составители Ю.А.Пытель, И.И.Золотарев).—М., 1985.—24 с.
3. Кутырина И.М. Оценка функционального состояния почек // Нефрология: Руководство для врачей. В 2 т. Т.1 / Ред. И.Е.Тареева.—М.: Медицина, 1995.—С. 173—195.
4. Майданник В.Г. Возможности патогенетической терапии пиелонефрита // Врач. дело.—1996.—№ 3—4.—С. 13—18.
5. Сиротин Б.З. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом.—Хабаровск, 1994.—302 с.
6. Сиротин Б.З., Федорченко Ю.Л., Давыдович И.М. Вопросы патогенеза и патогенетической терапии геморрагической лихорадки с почечным синдромом // Тер. арх.—1995.—№ 11.—С. 30—33.
7. Фазлыева Р.М., Хунафина Д.Х., Камилов Ф.Х. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом в Республике Башкортостан.—Уфа: Отделение медицинских наук Академии наук РБ, Башкирский государственный медицинский университет, 1995.—242 с.
8. Хлынова О.В., Медина Т.Г., Блинова В.А. Венопротекторы в терапии артериальной гипертензии // 4-й Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»: Тез. докл.—М., 1997.—С. 137.
9. Хунафина Д.Х. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (клинико—патогенетические аспекты): Автореф. дис. д-ра. ...мед. наук.—СПб., 1995—37 с.
10. Damon M. Effect of chronic treatment with a purified flavonoid fraction on inflammatory granuloma in the rat. Study of prostaglandin E_2 and $F_{2\text{-}\alpha}$ and thromboxane B_2 release and histological changes // *Arzneimitt-Forsch.*—1987.—Vol. 37.—P. 1053—1149.
11. Jutean N., Bakri F., Pomies J.P. et al. The human saphenous vein in pharmacology: effect of a new micronized flavonoidic fraction (Daflon 500 mg) on norepinephrine induced contraction // *Int. Angiology.*—1995.—Vol. 14.—P. 8—14.

Поступила в редакцию 05.10.98 г.

© Г.Х. Мирсаева, 1999
УДК 616.15-02.79-074:616.61-008

Г.Х. Мирсаева

УРОВЕНЬ ПРОСТАНОИДОВ ПЛАЗМЫ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКОЙ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ

G.Kh. Mirsaeva

THE LEVEL OF PROSTANOIDS IN BLOOD SERUM OF PATIENTS WITH HEMORRHAGIC FEVER WITH RENAL SYNDROME

Кафедра внутренних болезней № 3 Башкирского государственного медицинского университета, г. Уфа, Башкортостан, Россия

РЕФЕРАТ

Сравнительное изучение содержания продуктов циклооксигеназного пути метаболизма арахидоновой кислоты — тромбоксана B_2 (TXB₂), 6-кето-простагландина $F_{1\alpha}$ (6-keto-PGF_{1 α}) и простагландина E_2 (ПГЕ₂) в плазме крови больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом (ГЛПС) выявило зависимость уровня их изменений от тяжести и периода заболевания.

Снижение концентраций ПГЕ₂ и 6-keto-PGF_{1 α} наблюдалось у всех пациентов с ГЛПС уже в конце лихорадочного периода. Средний уровень ПГЕ₂ при легкой, среднетяжелой и тяжелой формах заболевания был ниже, чем в контрольной группе в 1,3; 3,38 и 7,5 раза, а 6-keto-PGF_{1 α} — 1,2; 2,6; 7,1 раза, соответственно. В процессе развития болезни в полиурическом периоде отмечалось повышение содержания исследуемых данных простанойдов ($p < 0,001$). Однако даже при клиническом выздоровлении показатели эйкозаноидов были ниже контрольных значений в 2,3 и 2,0 раза, что свидетельствовало о незавершенности патологического процесса.

При изучении содержания TXB₂ в плазме крови больных с ГЛПС было обнаружено значительное его повышение в олигоанурическом периоде ($p < 0,001$) с тенденцией к снижению к периоду восстановительного диуреза.

Направленность изменений содержания ПГЕ₂, 6-keto-PGF_{1 α} и TXB₂ были у больных с тяжелой формой ГЛПС аналогичными среднетяжелой форме, но эти группы больных существенно отличались по уровню индекса TXB₂/6-keto-PGF_{1 α} .

Ключевые слова: геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, простагландин E_2 , 6-кето-простагландин $F_{1\alpha}$, тромбоксан B_2 .

ABSTRACT

The content of such products of cyclooxygenic way of arachidonic acid metabolism as thromboxane B_2 (TXB₂), 6-keto-prostaglandin $F_{1\alpha}$ (6-keto-PGF_{1 α}) and prostaglandin E_2 (PG E_2) in the blood serum of patients having hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) was comparatively studied.

Our analysis demonstrated the dependence of changes in their values upon the gravity of the disease and the period of its development.

The reduction of PG E_2 and 6-keto-PGF_{1 α} concentrations was observed in all patients with HFRS as early as at the end of the pyretic period. The mean level of PG E_2 was 1,3; 3,38 and 7,5 times lower in the mild, moderately severe and severe forms than that in the control group. The level of 6-keto-PGF_{1 α} was respectively 1,2; 2,6; 7,1 times lower. The increase of these prostanoids content ($p < 0,001$) was marked at the polyuric period. However, even in clinical convalescent periods the values of eicosanoids were 2,3 and 2,0 times lower as compared with the control values. This finding proved that the pathological process had not yet been completed.

The thromboxane B_2 (TXB₂) content in the blood serum of patients with HFRS was also studied and its value was found to be considerably increased at the oligoanuric period ($p < 0,001$). It tended to be decreased by the period of restored diuresis.

The tendencies to the changes of content of PG E_2 , 6-keto-PGF_{1 α} and TXB₂ in patients with a severe form of HFRS were similar to those of patients who had a moderately severe form, but the indices of TXB₂ and 6-keto-PGF_{1 α} in these patients substantially varied.

Key words: hemorrhagic fever with renal syndrome, prostaglandin E_2 , 6-keto-prostaglandin $F_{1\alpha}$, thromboxane B_2 .

ВВЕДЕНИЕ

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) является широко распространенным заболеванием с серьезной медицинской, социальной и экономической проблемой. На территории Республики Башкортостан расположен один из ее самых крупных и активных очагов в мире [13]. Заболеваемость не имеет тенденции к снижению, растет частота тяжелых клинических форм с развитием жизнеопасных осложнений. До сих пор не выяснены некоторые аспекты патогенеза заболевания, не разработаны специфическая профилактика и терапия.

Одно из центральных мест в клинической картине и исходах ГЛПС занимает острая почечная недостаточность (ОПН) [18, 26, 34]. Причины, ведущие к ОПН, остаются еще недостаточно выясненными. Некоторые авторы объясняют это тропностью вируса ГЛПС к почечной ткани, а также и тем, что почка является органом выделения и в силу этого подвергается значительному воздействию возбудителя [26]. В настоящее время, по мнению многих исследователей, механизм поражения почек связан с повреждением артерий, вен и капилляров [11, 26, 34, 48]. В развитии васкулярных нарушений имеют значение повреждение эндотелия и повышение проницаемости сосудов [10, 35], изменения в системе внутрисосудистого свертывания крови и иммунохимические сдвиги. Установлено, что вирусемия сопровождается агрегацией кровяных пластинок и реакцией высвобождения биологически активных веществ: серотонина, гистамина, катехоламинов, брадикинина [1, 25], которые, в свою очередь, могут способствовать повреждению эндотелия микрососудов и вызывать усиление коагулирующего потенциала крови [27].

Многие авторы указывают на участие биологически активных веществ в патогенезе ГЛПС [17, 21, 22, 29]. Так, было выявлено повышение активности калликреина, снижение содержания калликреиногена, активация кининазы [28]. Имеется прямая корреляционная зависимость между уровнем снижения серотонина и геморрагическим синдромом, увеличением концентрации гистамина и проницаемости сосудов, геморрагическим синдромом и почечной недостаточностью [26, 28].

Важным фактором нарушения функции почек при ГЛПС и ОПН является также и развитие гипоксии почек. Об этом свидетельствуют не только нарушения микроциркуляции, но и изменения содержания ряда окислительных ферментов в моче больных с ГЛПС [19, 26]. Вместе с тем, роль такой группы биологически активных веществ, как простагландины и тромбоксаны, имеющих важное значение в развитии сосудистых нарушений и тканевой гипоксии

[37—41] при ГЛПС, изучена недостаточно и требует уточнения.

Целью работы явилось изучение уровня простаноидов плазмы крови у больных с ГЛПС в зависимости от периода и тяжести клинического течения заболевания.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Проведено исследование системы простаноидов у 89 больных с ГЛПС (мужчин — 70, женщин — 19) в возрасте от 17 до 60 лет. Пациентов с легкой формой ГЛПС было 11, среднетяжелой — 40, тяжелой — 38. Контрольную группу составили 25 практически здоровых лиц. Диагноз ГЛПС верифицирован методом флюоресцирующих антител. При определении тяжести течения и стадии заболевания использовали классификацию Б.З.Сиротина [23, 24].

Нами проведено сравнительное изучение содержания продуктов циклооксигеназного пути метаболизма арахидоновой кислоты — тромбоксана B_2 (TXB_2) и 6-кето-простагландина $F_{1\alpha}$ (6-keto-PGF $_{1\alpha}$) стабильного аналога простациклина, а также простагландина E_2 (PGE_2) в плазме крови больных с ГЛПС.

Уровни TXB_2 , 6-keto-PGF $_{1\alpha}$ и PGE_2 определяли радиоиммунологическим методом, используя наборы ^{125}I Thromboxane B_2 RIA Kit (г. Будапешт, Венгрия), 6-keto-Prostaglandin $F_{1\alpha}$ ^{125}I RIA Kit и PGE_2 ^{125}I RIA Kit производства США согласно инструкциям, приложенным к ним.

Показатели определяли в зависимости от тяжести течения заболевания в различные периоды: в лихорадочном, олигоанурическом, полиурическом периодах и периоде восстановленного диуреза.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У всех пациентов было острое начало заболевания с выраженной интоксикацией (головная боль, слабость, мышечные боли, тошнота, рвота), лихорадкой, нарушением функции сердечно-сосудистой и нервной систем. Подавляющее большинство (89,6%) госпитализированы в лихорадочном периоде заболевания.

В клинической картине прослеживалась смена периодов болезни, хотя иногда и без четкой грани между ними.

При первом обследовании после госпитализации выявлялся геморрагический синдром: кровоизлияния в склеры — у 54% больных, гиперемия лица и верхней половины туловища — у 81%, мелкоточечная сыпь на теле — у 43%, кровоизлияния в местах инъекций — у 56%, носовые кровотечения — у 7%. Геморрагическая сыпь на коже у большинства обследованных была групповой, чаще всего локализовалась в области передней подмышечной линии, больших грудных мышц, при тяжелом течении забо-

Содержание вазоактивных простаноидов в плазме крови у больных с ГЛПС (пг/мл) ($\bar{X} \pm m$)

Показатели	Здоровые	Среднетяжелая форма				Тяжелая форма			
		Лихора- дочный	Олиго- анури- ческий	Поли- урический	Период восстанов- ленного диуреза	Лихора- дочный	Олиго- анури- ческий	Поли- урический	Период восстанов- ленного диуреза
ПГ E ₂ , пг/мл	148,0±8,7	43,76±1,3*	23,4±1,99*	57,25±1,47*	63,21±4,08*	23,67±0,98**	18,19±1,09**	26,18±0,28**	41,1±2,42**
6-keto-PGF _{1α} , пг/мл	133,0±6,4	51,2±2,1*	37,5±1,88*	55,5±2,1*	65,4±3,5*	26,83±3,74**	18,85±1,57**	43,69±1,94**	102,67±11,19**
ТХВ ₂ , пг/мл	103,1±4,7	194,7±3,2*	296,2±6,3*	208,0±7,8*	130,1±5,4*	345±9,8**	686,1±21,6**	465,4±41,7**	202,4±24,4**
ТХВ ₂ /6-keto-PGF _{1α}	0,78±0,07	3,8±0,12*	6,95±0,27*	3,94±0,05*	1,90±0,02*	12,86±1,04**	31,79±0,54**	11,23±0,71**	3,76±0,06**

* Различия достоверны по сравнению с контролем ($p < 0,01$).** Различия достоверны по сравнению с показателями группы среднетяжелых больных ($p < 0,05$).

левания — напоминала следы ударов плетью или ссадину. У большинства больных отмечались гематурия, чаще микрогематурия (87%).

При изучении показателей системы простаноидов была выявлена их зависимость от тяжести и периода заболевания. Так, снижение уровней ПГЕ₂ и 6-keto-PGF_{1α} наблюдалось у всех пациентов с ГЛПС уже в конце лихорадочного периода (таблица). Средний уровень ПГЕ₂ при легкой, среднетяжелой и тяжелой формах заболевания был ниже, чем в контрольной группе в 1,3; 3,38 и 7,8 раза, а 6-keto-PGF_{1α} — 1,2; 2,6; 7,1 раза, соответственно. Анализ результатов исследования показал, что при среднетяжелой форме ГЛПС показатели ПГЕ₂ и 6-keto-PGF_{1α} плазмы крови в олигоанурическом периоде были достоверно ниже нормальных значений ($p < 0,001$). В процессе развития болезни в полиурическом периоде отмечалось повышение уровня данных простаноидов ($p < 0,001$), однако даже при клиническом выздоровлении показатели их содержания отставали от контрольных в 2,3 и 2,0 раза, что свидетельствовало о незавершенности патологического процесса.

Известно, что простагландины принимают участие в регуляции функции почек по поддержанию почечного кровотока и клубочковой фильтрации на фоне активации вазоактивных систем [36, 37, 43]; повышают экскрецию воды вследствие их антагонистического влияния на эффекты антидиуретического гормона на фоне собирательных трубочек [36]; проявляют натрийуретический эффект за счет увеличения почечного кровотока и торможения канальцевой реабсорбции натрия [12, 44]; а также оказывают вазодилататорное действие как физиологические антагонисты катехоламинов и ренин-ангиотензиновой системы [16]; повышают продукцию ренина путем непосредственного стимулирующего воздействия на клетки юкстагломерулярного аппарата [36]; влияют на уровень системного артериального давления [7, 8, 20] в результате участия в регуляции водно-электролитного баланса, тонуса сосудов почек,

биосинтеза ренина; изменяют процессы гемокоагуляции [3, 6, 36].

Корреляционный анализ, проведенный между уровнем ПГЕ₂/креатинина и ПГЕ₂/мочевины, показал наличие сильной отрицательной связи ($r = -0,79$). Изучение корреляции между уровнем ПГЕ₂ и фибронектином показало наличие положительной связи средней силы ($r = +0,51$). Таким образом, снижение уровня ПГЕ₂ может служить показателем степени нарушения функции почек и поражения почечной паренхимы, с одной стороны, а с другой, — развития у больных с ГЛПС ДВС-синдрома и, тем самым, быть дополнительным критерием, позволяющим судить о тяжести течения болезни.

При изучении содержания ТХВ₂ в плазме крови больных с ГЛПС было обнаружено значительное его повышение в олигоанурическом периоде ($p < 0,001$) с тенденцией к снижению к периоду восстановленного диуреза.

У больных с тяжелой формой ГЛПС направленность изменений содержания ПГЕ₂, 6-keto-PGF_{1α} и ТХВ₂ была аналогичной среднетяжелой форме. При этом уровень ПГЕ₂ и 6-keto-PGF_{1α} в олигоанурическом и полиурическом периодах были статистически достоверно ниже по сравнению со среднетяжелой формой ($p < 0,01$), а ТХВ₂ — был значительно выше ($p < 0,001$). Резкое снижение количества ПГЕ₂ и 6-keto-PGF_{1α} со значительным подъемом концентрации ТХВ₂ в олигоанурическом периоде наблюдалось при явлениях ОПН и выраженного геморрагического синдрома. Однако состояние тонуса сосудистых мышц как в норме, так и в условиях патологии определяется не этими минорными ПГ, а соотношением между простациклином и ТХ, оказывающими противоположно направленное и практически не зависящее от вида сосуда действие [5]. Так, повышение индекса соотношения ТХВ₂/6-keto-PGF_{1α} у больных со среднетяжелой и тяжелой формами ГЛПС констатировало преобладание сосудосуживающих простаноидов в плазме крови, причем наиболее ярко выраженное в разгаре заболевания.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты нашего исследования позволяют предположить, что дисбаланс в содержании вазоактивных простаноидов имеет важное значение в генезе ряда нарушений, развивающихся у больных с ГЛПС, например, развития диссеминированного внутрисосудистого свёртывания, острой почечной недостаточности, вазоконстрикции, ишемии и гипоксии органов.

Предыдущие наши исследования показали, что в патогенезе ГЛПС ведущее место занимают нарушения внутрисосудистого свертывания крови, приводящие к развитию различных осложнений, в частности, ДВС-крови, кровотечений, ОПН [14, 15]. В эксперименте установлен ускоренный синтез TXB_2 при ДВС крови [33], стимуляция образования TXB_2 происходит при агрегации тромбоцитов [33], тромбин и адреналин также ускоряют синтез этого простаноида. К активации системы простаноидов при ГЛПС могут приводить вазотропное действие самого вируса лихорадки, увеличение содержания биологически активных веществ, повышение проницаемости сосудистой стенки. В литературе имеются сведения, что активация системы простаидов носит характер саногенеза [31]. Видимо, PGE_2 , воздействуя на область *macula densa*, препятствует снижению почечного кровотока и клубочковой фильтрации, нивелируя сосудосуживающее действие ренина, ангиотензина II, катехоламинов [47].

Вазотропное действие вируса, активация калликреин — кининовой системы, увеличение выработки ПГ приводят к повышению сосудистой проницаемости [2, 3, 40].

В процессе развития ГЛПС, характеризующейся венозным застоем как в корковом, так и в мозговом слое почек [11], по-видимому, нарушается высвобождение ПГЕ из мозгового слоя в корковый. Экспериментальные данные показывают, что в механизме действия любого представителя класса простагландинов принимает участие система аденилатциклаза — циклический аденозинмонофосфат (цАМФ) [42, 46, 49]. При действии простагландинов на клетки происходит параллельное изменение уровня цАМФ [31]. Вместе с тем, в крови у больных с ГЛПС установлено значительное снижение уровня цАМФ [32]. Установленные нами нарушения высвобождения PGE_2 у больных с ГЛПС не противоречат данному факту. Местное воздействие PGE_2 , вероятно, усиливает полнокровие пирамид, повышает активность ренин-ангиотензин II — альдостероновой системы, развивается ишемия коры почек, происходит падение клубочковой фильтрации, уменьшается диурез.

Дальнейшее усиление сосудистой проницаемости, венозно-геморрагический отек интерстиция почек, приводящие к некрозу пирамид

[11, 30], вызывают нарушение синтеза ПГ групп Е, еще более усугубляя течение болезни.

В то же время замедление почечного кровотока, повышенная агрегация тромбоцитов, микротромбозы капилляров приводят к повышению уровня тромбоксанов и усилению процессов вазоконстрикции. Как известно, одним из ведущих механизмов патогенеза ГЛПС являются повреждение мелких сосудов с нарушением их проницаемости и целостности эндотелиального покрова [9, 22]. Данные изменения касаются и артериол — основных источников поступления простагландинов в плазму крови. Видимо, повреждение артериол и приводит к падению уровня $\text{PGF}_{1\alpha}$ у больных с ГЛПС. Снижение простагландинов при одновременном увеличении содержания TXB_2 может явиться причиной развития ДВС-синдрома [4, 33, 45].

Таким образом, полученные данные указывают на участие вазоактивных простаноидов в патогенезе ГЛПС. Важнейшую роль при этом играет дисбаланс в их соотношении. Результаты наших исследований могут служить патогенетическим обоснованием для применения в комплексной терапии больных с ГЛПС лекарственных средств, оказывающих корригирующее действие на состояние вазоактивных простаноидов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В патогенезе ГЛПС важное место занимает дисфункция простагландиновой системы.

У больных с ГЛПС выявлено снижение содержания простагландина E_2 , 6-кето-простагландина $\text{F}_{1\alpha}$ и повышение уровня тромбоксана B_2 при всех формах тяжести течения заболевания.

Выраженность нарушений вазоактивных простаноидов отражает тяжесть течения болезни, что может быть использовано для её оценки, а также для определения прогноза болезни.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Абдурашитов Р.Ф. Некоторые показатели функциональных свойств тромбоцитов у больных ГЛПС // Сов. мед. — 1976. — № 5. — С. 131—133.
2. Ажгихин И.И. Простагландины. — М.: Медицина, 1976. — 415 с.
3. Александров П.Н., Сперанская Т.В. Влияние ПГ E_2 на микрососудистые и клеточные реакции при воспалении // Пат. физиол. — 1985. — № 4. — С. 55—57.
4. Балуда В.П., Сушкевич Г.Н., Лукьянова Т.И. Роль простагландинов, тромбоксана и простагландина в регуляции процесса агрегации и реакции освобождения тромбоцитов в норме и патологии // Пат. физиол. — 1980. — № 4. — С. 80—85.
5. Биленко М.В. Ишемические и реперфузионные повреждения органов. — М.: Медицина, 1989. — 368 с.
6. Варфоломеев С.Д., Мевх А.Т. Простагландины — молекулярные биорегуляторы: Биокинетика, биохимия, медицина. — М., 1985.
7. Вихерт А.М., Соколова Р.И. Ренин-ангиотензиновая система в условиях изменений синтеза простагландинов // Бюл. экпер. биол. — 1976. — Т. 82, № 9. — С. 1034—1036.

8. Водно-электролитный обмен, почечная гемодинамика и состояние факторов их регуляции у больных хроническим гломерулонефритом гипертонического типа // V Все-союзная конференция по физиологии почек и водно-солевого обмена, посв. 90-летию со дня рожд. А.Г.Гиниевского: Тез. докл.—Чернигов, 1985.—С. 115.
9. Давидович И.М., Паршина Т.А., Уткин В.Н. Фактор Виллебранда, антитромбин-III, 5-нуклеотидаза крови и атромбогенные свойства сосудистой системы у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом // Тер. арх.—1993.—№ 11.—С. 22—25.
10. Давидович И.М., Федорченко Ю.Л. Сосудистая проницаемость и эритроцитарный гемостаз у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом // Клин. мед.—1988.—№ 11.—С. 102—104.
11. Зеленский А.И., Ковальский Г.С., Константинов А.А. и др. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом на Дальнем Востоке СССР.—Хабаровск, 1979.—110 с.
12. Кузьмин О.Б., Михайленко Г.Б. Роль почечных простагландинов, кининов и дофаминовых рецепторов в натрийуретическом эффекте этакриновой кислоты // Фармакол. и токсикол.—1987.—Т. 50, № 5.—С. 39—42.
13. Магазов Р.Ш., Кулагин В.Ф., Хайбуллина С.Ф. ГЛПС — некоторые современные аспекты лечения и профилактики // Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом — пути решения проблемы: Сб. статей.—Уфа: НПО «Иммунопрепарат», 1995.—С. 5—9.
14. Мирсаева Г.Х. Коррекция внутрисосудистого свертывания крови в комплексном лечении геморрагической лихорадки с почечным синдромом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.—Уфа, 1992.—20 с.
15. Мирсаева Г.Х., Фазлыева Р.М., Хусаинова Ф.С. Внутрисосудистое свертывание крови у больных ГЛПС // Здравоохр. Башкортостана.—1993.—№ 1.—С. 33—35.
16. Небольсина Л.И., Полищук В.С., Марков Х.С. О взаимодействии простагландинов и симпатико-адреналовой системы // Пат. физиол.—1982.—Вып. 6.—С. 48—50.
17. Обухова Г.Г. Компоненты кининовой системы и ингибиторы протеиназ сыворотки крови при геморрагической лихорадке с почечным синдромом // Вопр. мед. химии.—1980.—№ 1.—С. 18—120.
18. Олофинский Л.А. Острая почечная недостаточность при геморрагической лихорадке с почечным синдромом.—Владивосток: Изд-во Дальневосточн. ун-та, 1987.—97 с.
19. Пиотрович А.К., Сиротина З.В. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом у детей.—М.: Медицина, 1988.
20. Радионов Ю.Я. Патолофизиологические аспекты пресорно-депрессорной функции почек: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.—М., 1980.—48 с.
21. Сидельников Ю.Н. Динамика содержания гистамина и серотонина в крови у больных ГЛПС // Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом.—Хабаровск, 1987.—С. 48—50.
22. Сидельников Ю.Н., Обухова Г.Г. Роль некоторых веществ в изменениях проницаемости кровеносных сосудов у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом // Тер. арх.—1990.—№ 6.—С. 66—68.
23. Сиротин Б.З. О клинической классификации геморрагической лихорадки с почечным синдромом // Материалы юбил. конф.—Хабаровск, 1975.—С. 115—117.
24. Сиротин Б.З. Вопросы классификации геморрагической лихорадки с почечным синдромом // Клин. мед.—1977.—№ 2.—С. 117—122.
25. Сиротин Б.З. Вопросы патогенеза геморрагической лихорадки с почечным синдромом // Тер. арх.—1979.—№ 6.—С. 61—66.
26. Сиротин Б.З. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом.—Хабаровск, 1994.—300 с.
27. Сиротин Б.З., Обухова Г.Г., Могила Т.В. Состояние калликреин-кининовой, свертывающей и фибринолитической систем у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом // Тер. арх.—1981.—№ 9.—С. 84—87.
28. Сиротин Б.З., Федорченко Ю.Л., Давидович И.М. Вопросы патогенеза и патогенетической терапии геморрагической лихорадки с почечным синдромом // Тер. арх.—1995.—№ 11.—С. 30—33.
29. Степанов В.П. Калликреин-кининовая система крови при геморрагической лихорадке с почечным синдромом // Казанск. мед. журн.—1982.—№ 4.—С. 24—26.
30. Стер А. Патогенез изменений почек при эпидемиологической геморрагической лихорадке // Почка.—М.: Медицина, 1972.—С. 436—450.
31. Стребкова Е.А. Динамика простагландинов и тромбоксана в оценке тяжести и прогноза ОПН у больных ГЛПС: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.—СПб., 1996.—18 с.
32. Суздальцев А.А. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (современные критерии оценки тяжести течения, эффективности лечения и прогноза): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.—Л., 1992.—27 с.
33. Тромбоциты (состав, функции, биомедицинское значение) / А.Ш.Бышевский, С.Л.Галаян, И.А.Дементьева и др.—Тюмень, 1996—249 с.
34. Фазлыева Р.М., Хунафина Д.Х., Камиллов Ф.Х. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом в Республике Башкортостан.—Уфа, 1995.—343 с.
35. Федорченко Ю.Л. Проницаемость сосудов и микроциркуляция у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом // Тер. арх.—1989.—№ 6.—С. 75—78.
36. Цыгин А.Н. Простагландиновая система почек при нефрологической патологии // Педиатрия.—1989.—№ 3.—С. 97—101.
37. Цыгин А.Н., Кучаренко А.Г. Почечные простагландины при гломерулонефрите у детей // Педиатрия.—1990.—№ 9.—С. 27—30.
38. Aiktn S.W., Vane S.R. Intrarenal prostaglandin release attenuates the renal vasoconstrictor activity of angiotensin // J. Pharmacol. Experim. Ther.—1973.—Vol. 184, № 3.—P. 678—687.
39. Berl T., Raz A., Wald H. et al. Prostaglandin synthesis inhibition and the actions of vasopressin: studies in man and rat // Amer J. Physiol.—1977.—Vol. 232.—P. 529—537.
40. Goodwin I.S. Are prostaglandins proinflammatory, anti-inflammatory, both or neither // Int. J. Rheumatol.—1991.—Vol. 28.—P. 26—29.
41. Hamberg M., Svensson J., Samuelsson B. Novel transformation of prostaglandin endoperoxides: formation of thromboxanes // Advances in Prostaglandin and Thromboxane Research.—New York, 1976.—P. 29—27.
42. Herman C.A., Zenser T.V., Davis B.B. Comparison of the effects of prostaglandin I₂ and prostaglandin E₂ stimulation of the rat kidney, adenylate cyclase/cyclic AMP systems // Biochim. Biophys. Acta.—1979.—Vol. 582.—P. 496—503.
43. Larsson C., Weber P.C. Renal prostaglandins and renin release // Acta Biol. Med. Germ.—1978.—Vol. 37, № 5/6.—P. 857—862.
44. Lee J.B. The renal prostaglandins // Intern. Conf. on Prostaglandins. — Florence, 1975.—P. 89.
45. Monkada S., Gryglevski R., Bunting S. et al. An enzyme isolated from arteries transforms prostaglandin endoperoxides to an unstable substance that inhibits platelet aggregation // Nature.—1976.—Vol. 263.—P. 663—665.
46. Morel F., Imbert — Teuboul M., Chabardes D. Cyclic nucleotides and tubule function // Adv. Cyclic Nucleotide Res.—1980.—Vol.—№ 12.—P. 301—308.
47. Oliver J.A. Renal vasodilatation by converting enzyme inhibition. Role of renal prostaglandins // Hypertension.—1983.—Vol 2, № 5.—P. 166—171.
48. Steer A. Pathogenesis of renal change in epidemic hemorrhagic fever / The Kidney — Baltimore, 1966.—P. 486—587.
49. Toricai S., Kurokawa K. Distribution of prostaglandin E₂ — sensitive adenylate cyclase along the rat nephron // Prostaglandins.—1981.—Vol. 21.—P. 427—438.

Поступила в редакцию 11.11. 98 г.

© Г.Х.Мирсаева, 1999
УДК 616.15-02.79:616.61-008-085

Г.Х.Мирсаева

КОЭНЗИМ Q₁₀ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКОЙ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ

G.Kh.Mirsaeva

COENZYME Q₁₀ IN COMBINED THERAPY OF PATIENTS WITH HEMORRHAGIC FEVER WITH RENAL SYNDROME

Кафедра внутренних болезней № 3 Башкирского государственного медицинского университета, г.Уфа, Башкортостан, Россия

РЕФЕРАТ

Целью работы явилось изучение влияния сочетанного применения коэнзима Q₁₀ с витамином Е и β-каротином на перекисное окисление липидов, внутрисосудистое свертывание крови и клиническое течение геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС).

Результаты исследования показали, что коэнзим Q₁₀ в комплексной терапии больных с ГЛПС существенно снижает активность перекисного окисления липидов: в процессе лечения происходило уменьшение концентрации продуктов пероксидации на всех стадиях перекисного каскада. При изучении антиоксидантной защиты отмечались рост антиокислительной активности крови и повышение каталазы крови.

В то же время коэнзим Q₁₀ корригировал нарушенный гемостаз: нормализовал его сосудисто-тромбоцитарное звено, активировал фибринолиз и снижал активность внутрисосудистого свертывания крови.

Положительное действие препарата на клиническое течение заболевания проявлялось быстрой регрессией интоксикационного синдрома и восстановлением азотовыделительной функции почек, а также предупреждением развития таких осложнений, как кровотечения, тромбогеморрагический синдром. На фоне комплексной терапии с включением коэнзима Q₁₀ с витамином Е и β-каротином реже встречался и легче протекал инфекционно-токсический шок.

Таким образом, антиоксидантные, гипокоагуляционные, фибринолитические механизмы действия коэнзима Q₁₀ оправдывают его применение в комплексном лечении больных с ГЛПС.

Ключевые слова: геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, перекисное окисление липидов, внутрисосудистое свертывание крови, коэнзим Q₁₀.

ABSTRACT

The aim of the study was to investigate the effect of a combination of coenzyme Q₁₀ with vitamin E and β-carotene on lipid peroxidation, intravascular blood coagulation and the clinical course of hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS).

It was shown that coenzyme Q₁₀ in the combined therapy of patients with HFRS considerably reduced the activity of lipid peroxidation. During the course of treatment the decreased concentration of peroxide oxidation products was marked at all stages of the peroxidation process. The enhanced antioxidant blood activity and the increase of blood catalase were observed when the anti-oxidant protection was studied.

At the same time it was noted that coenzyme Q₁₀ corrected disturbed hemostasis: it normalized its vascular-thrombocytic chain, enhanced fibrinolysis and reduced intravascular blood coagulation.

The positive effect of the agent on the clinical course of the disease was manifested as rapid regression of the intoxication syndrome and restoration of nitrogen producing renal function as well as by the prevention of such complications as bleeding and thrombohemorrhagic syndrome. The toxicoinfective shock occurred less frequently and its course was milder when a combination of coenzyme Q₁₀ with vitamin E and β-carotene was used.

Thus, antioxidant, hypocoagulative and fibrinolytic mechanisms of the coenzyme Q₁₀ action prove its value in the combined therapy of patients with HFRS.

Key words: hemorrhagic fever with renal syndrome, lipid peroxidation, intravascular blood coagulation, coenzyme Q₁₀.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС) обусловлена широким распространением этого заболевания в Республике Башкортостан, преимущественным поражением людей наиболее трудоспособного возраста, ростом тяжелых форм заболевания с развитием жизнеопасных осложнений, сохраняющейся летальностью.

Однако до сих пор не разработаны методы этиотропной терапии, практически нет специфической профилактики. Все это требует поиска новых средств и методов патогенетически обоснованной терапии ГЛПС.

Нами установлено, что в патогенезе ГЛПС существенное место занимают нарушения тромбоцитарного звена гемостаза, приводящие к развитию различных осложнений, в частности, диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) крови, кровотечений, острой почечной недостаточности, вызывающей необходимость гемодиализа [20, 23]. Дальнейшие наши исследования показали усиление процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) с резким падением активности системы антиоксидантной (АОЗ) защиты [21, 22, 34].

Анализ этих результатов и литературных данных [16] позволяет считать, что интенсификация процессов ПОЛ имеет важное значение в генезе ряда нарушений, развивающихся у больных с ГЛПС.

В ряде работ экспериментального и клинического характера установлена взаимозависимость между усилением процессов ПОЛ и развитием проявлений ДВС-синдрома [4, 13, 19, 23, 26].

Отсюда следует, что лечебные мероприятия, направленные на снижение интенсивности ПОЛ у больных с ГЛПС, в определенной мере могут способствовать уменьшению внутрисосудистого свертывания крови у них.

Многие зарубежные исследователи в качестве антиоксидантной терапии в кардиологической и токсикологической практики использовали коэнзим Q_{10} [6, 30, 35, 36]. В эксперименте было показано, что коэнзим Q_{10} оказывает положительное влияние на подопытных животных при Е-авитаминозе [1], инфекциях [29]. При этом особенно эффективно комплексное применение коэнзима Q_{10} с другими антиоксидантами.

В доступной литературе мы не встретили сведений о применении коэнзима Q_{10} для лечения вирусных заболеваний, геморрагических диатезов, в том числе геморрагической лихорадки с почечным синдромом.

Целью работы явилось изучение влияния сочетанного применения коэнзима Q_{10} с вита-

мином Е и β -каротином на перекисное окисление липидов, внутрисосудистое свертывание крови и клиническое течение ГЛПС.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 100 больных с ГЛПС в возрасте от 16 до 49 лет, которые были распределены на 2 группы по 50 пациентов в каждой (20 — с тяжелой и 30 — со среднетяжелой формой заболевания). В группе сравнения (1-я группа) проводили общепринятую лекарственную терапию (дезинтоксикационная, гипосенсибилизирующая, симптоматическая), 2-я опытная группа дополнительно получала коэнзим Q_{10} с витамином Е и β -каротином. Препарат назначали в 1-й же день поступления (в лихорадочном или в 1-2-й день олигоанурического периода) по 1 капсуле 3 раза в день в течение 20 дней при среднетяжелой и 25 дней — при тяжелой формах заболевания. Каждая капсула содержала Q_{10} — 10 мг, витамин Е — 8 мг, провитамин А (β -каротин) — 1 мг, витамин B_2 — 1 мг.

Диагноз у всех обследуемых верифицировался серологически методом флюоресцирующих антител. Диагноз считался достоверным при 4-кратном и более возрастании титра антител во втором образце сыворотки.

Контрольную группу составили 30 практически здоровых лиц того же возраста и пола.

Эффективность применения препарата коэнзима Q_{10} оценивали по влиянию на клиническое течение ГЛПС, а также состояние внутрисосудистого свертывания крови, перекисного окисления липидов и антиокислительной системы.

Показатели ПОЛ и АОЗ изучали в плазме крови путем определения в гептан-изопропанольном экстракте концентрации гидроперекисей, диеновых конъюгатов, кетодиенов по методу И.А.Волчегорского и соавт. [9], содержания ТБК-реагирующих веществ (МДА) по методу И.Д.Стальной, Т.Г.Гаришвили [28], активность каталазы по М.А.Королюк, Л.И.Ивановой [17], общей антиокислительной активности (АОА) по Е.Б.Спектор, А.А.Ананенко [27].

Для оценки состояния системы гемостаза определяли количество тромбоцитов аппаратом «Cobas micros», спонтанную агрегацию тромбоцитов (СПАТР) по методу В.Х.Лапотникова, Л.М.Хараш [18], активность 4-го фактора плазминов (Р4) по методу Л.А.Матвиенко и М.А.Котовшиковой [15], фактор Виллебранда (ФВ) по методу С.И.Моисеева [24], растворимые фибринмономерные комплексы и ранние продукты деградации фибриногена (РФМК и РПДФ) по методу З.С.Баркагана и соавт. [3], а также суммарную фибринолитическую активность крови по методу В.А.Монастырского и соавт. [25].

Забор крови проводили утром натощак после 12-часового перерыва в приеме пищи. В работе применяли реактивы отечественного производства.

Статистическую обработку материала проводили на ЭВМ по специально разработанной программе с применением критерия (t) Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследование системы гемостаза и ПОЛ у больных 1-й и 2-й группы до назначения лечения выявило отсутствие статистических различий между показателями, что делало возможным проводить последующую сравнительную оценку влияния препарата коэнзима Q_{10} на процессы пероксидации и внутрисосудистое свертывание крови.

Применение коэнзима Q_{10} в сочетании с витаминами Е и β -каротином в комплексной терапии больных с ГЛПС оказывало положительное действие на клиническое течение болезни. Так, быстро регрессировали проявления интоксикационного синдрома. Больные отмечали улучшение самочувствия, уменьшение головных болей. Суточный диурез увеличивался и на 3–4-е сутки существенно не отличался от величин у здоровых людей, а развитие полиурии начиналось с 5-х суток лечения. Это свидетельст-

вовало о более быстром восстановлении азото-выделительной функции почек. В длительности же лихорадочного периода каких-либо различий не выявлялось ($p > 0,5$). Продолжительность болевого синдрома в поясничной области у больных опытной группы была существенно короче, чем в группе сравнения ($10,0 \pm 0,7$ и $13,3 \pm 0,6$ дней, $p < 0,001$).

Креатининемия у больных с тяжелой формой ГЛПС в олигоанурическом периоде на фоне лечения препаратом коэнзима Q_{10} составила $395,81 \pm 43,71$ мкмоль/л против $765,0 \pm 31,51$ мкмоль/л ($p < 0,001$) у больных 1-й группы, мочевины — $10,5 \pm 2,31$ ммоль/л против $16,20 \pm 0,77$ ($p < 0,05$). При этом важно отметить, что наблюдалось прогрессивное снижение указанных азотистых шлаков крови, которые, начиная с 5-го дня лечения у больных со среднетяжелой, 10-го дня — с тяжелой формой ГЛПС и до конца наблюдения, достоверно не отличались от такового у здоровых людей ($p > 0,05$). Положительным являлся и тот факт, что гораздо реже встречались инфекционно-токсический шок (в 1,1% против 4,3% в группе сравнения), острая почечная недостаточность, вызывавшая необходимость гемодиализа (в 1 случае против 4). Развития таких осложнений, как кровотечения, тромбгеморрагический синдром, разрывы почек у больных опытной груп-

Таблица 1

Показатели ПОЛ у больных со среднетяжелой формой ГЛПС на фоне общепринятой лекарственной терапии (группа сравнения) и лечения коэнзимом Q_{10} (опытная группа; $\bar{X} \pm m$)

Показатели	Фазы липидного экстракта	Контрольная группа (здоровые)	Группа сравнения			Опытная группа		
			Олигоанурический период	Полиурический период	Период восстановленного диуреза	Олигоанурический период	Полиурический период	Период восстановленного диуреза
Диеновые конъюгаты, ед./мл	Гептан	$0,84 \pm 0,03$	$0,94 \pm 0,05^*$	$0,98 \pm 0,01^*$	$0,95 \pm 0,02$	$0,92 \pm 0,005^*$	$0,86 \pm 0,007^{**}$	$0,86 \pm 0,01^{**}$
	Изопропанол	$0,68 \pm 0,01$	$0,83 \pm 0,02^*$	$0,77 \pm 0,01^*$	$0,71 \pm 0,005^*$	$0,82 \pm 0,02^*$	$0,71 \pm 0,01^{***}$	$0,69 \pm 0,01^{**}$
Гидроперекиси, ед./мл	Гептан	$1,44 \pm 0,321$	$2,248 \pm 0,072^*$	$2,282 \pm 0,088^*$	$2,368 \pm 0,064^*$	$2,024 \pm 0,054^{***}$	$1,982 \pm 0,048^{***}$	$1,892 \pm 0,057^{**}$
	Изопропанол	$4,99 \pm 0,252$	$5,24 \pm 0,192^*$	$5,11 \pm 0,048$	$5,576 \pm 0,0132$	$5,19 \pm 0,113$	$5,09 \pm 0,092$	$5,01 \pm 0,173^*$
Кетодиены и сопряженные триены, ед./мл	Гептан	$0,12 \pm 0,02$	$0,16 \pm 0,03$	$0,24 \pm 0,03^*$	$0,22 \pm 0,01^*$	$0,16 \pm 0,002^{**}$	$0,19 \pm 0,01^{**}$	$0,15 \pm 0,02^{**}$
	Изопропанол	$0,31 \pm 0,02$	$0,33 \pm 0,03$	$0,32 \pm 0,02$	$0,31 \pm 0,009$	$0,32 \pm 0,01$	$0,31 \pm 0,02$	$0,31 \pm 0,02$
МДА, мкмоль/(мг·мл)	—	$0,44 \pm 0,042$	$0,52 \pm 0,034^*$	$0,82 \pm 0,039^*$	$0,61 \pm 0,051^*$	$0,51 \pm 0,051^*$	$0,45 \pm 0,029^{***}$	$0,44 \pm 0,033^{**}$
Каталаза, мкмоль/(мл·мин)	—	$2,05 \pm 0,154$	$1,35 \pm 0,15^*$	$1,47 \pm 0,18$	$1,84 \pm 0,24$	$1,36 \pm 0,13^*$	$1,94 \pm 0,22^{***}$	$2,82 \pm 0,13^{**}$
Общая анти-окислительная активность, %	—	$42,1 \pm 1,2$	$34,1 \pm 0,45^*$	$35,2 \pm 2,2^*$	$38,2 \pm 1,3$	$34,4 \pm 0,9^*$	$39,9 \pm 1,1^{**}$	$44,7 \pm 1,3^{**}$

* Различия достоверны по сравнению с контролем ($p < 0,001$).

** Различия достоверны по сравнению с группой сравнения ($p < 0,01$), но не достоверны с контрольной группой ($p > 0,05$).

*** Различия достоверны по сравнению с группой сравнения ($p < 0,01$) и с контрольной группой ($p < 0,001$).

Таблица 2

Показатели свертывающей и фибринолитической систем крови у больных со среднетяжелой формой ГЛПС на фоне терапии коэнзимом Q₁₀ ($\bar{X} \pm m$)

Показатели	Контрольная группа (здоровые)	Группа сравнения			Опытная группа		
		Олигоанурический период	Полиурический период	Период восстановленного диуреза	Олигоанурический период	Полиурический период	Период восстановленного диуреза
Количество тромбоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	236,0 $\pm$ 7,5	180,2 $\pm$ 8,1	190,3 $\pm$ 7,5	200,4 $\pm$ 5,8	220,0 $\pm$ 9,7**	228,3 $\pm$ 10,8**	242,3 $\pm$ 10,8**
СПАТР, %	11,06 $\pm$ 1,40	35,0 $\pm$ 0,22	26,7 $\pm$ 2,2	18,2 $\pm$ 1,1	24,4 $\pm$ 0,9**	15,7 $\pm$ 1,8**	11,1 $\pm$ 0,5**
4-й фактор тромбоцитов, %	37,0 $\pm$ 2,0	74,3 $\pm$ 0,7	63,8 $\pm$ 1,0	52,8 $\pm$ 0,6	63,1 $\pm$ 0,4*	53,4 $\pm$ 0,9	39,8 $\pm$ 0,2**
Фактор Виллебранда, ед./экс.	0,069 $\pm$ 0,008	0,260 $\pm$ 0,017	0,202 $\pm$ 0,017	0,154 $\pm$ 0,015	0,181 $\pm$ 0,011*	0,119 $\pm$ 0,025*	0,072 $\pm$ 0,004**
РФМК и РПДФ, мкг/мл	5,0 $\pm$ 1,0	53,6 $\pm$ 4,5	25,5 $\pm$ 2,7	21,3 $\pm$ 4,8	26,8 $\pm$ 0,9**	12,9 $\pm$ 1,0*	6,4 $\pm$ 0,2**
ФАК, %	96,0 $\pm$ 10,0	31,2 $\pm$ 1,5	41,4 $\pm$ 2,9	64,3 $\pm$ 1,9	46,04 $\pm$ 1,96*	64,22 $\pm$ 1,94*	82,78 $\pm$ 1,8**

* Статистически достоверно отличается от результатов группы сравнения ($p < 0,001$).

** Различия достоверны по сравнению с группой сравнения, но не достоверны с данными здоровых.

пы не наблюдались, в то время как в группе сравнения кровотечения различной интенсивности имели место в 7,5%, разрыв почек — у 1 пациента.

При изучении показателей ПОЛ было установлено повышение концентрации продуктов перекисидации (табл. 1) на всех стадиях перекисного каскада: гидроперекисей, диеновых конъюгатов, сопряженных триенов и кетодиенов, МДА.

Прослеживая антиокислительную активность крови от одного периода ГЛПС к другому на фоне терапии препаратом коэнзима Q₁₀, можно отметить ее значительную активацию с достижением нормальных значений к выписке из стационара ($p > 0,05$).

В то же время нами впервые выявлено положительное влияние применения препарата коэнзима Q₁₀ на состояние системы гемостаза. Об этом свидетельствовали достоверное снижение спонтанной агрегации тромбоцитов, уровней 4-го фактора пластинок и фактора Виллебранда (табл. 2). К концу лечения в стационаре наблюдали нормализующее влияние препарата на сосудисто-тромбоцитарный гемостаз.

Применение коэнзима Q₁₀ в сочетании с витамином Е и β-каротином в комплексном лечении больных с ГЛПС ускорило также восстановление нормального количества тромбоцитов в крови.

Нами было установлено отчетливое снижение интенсивности внутрисосудистого свертывания крови, о чем можно было судить по уровню РФМК и РПДФ плазмы. Так, зарегистрированная в олигоанурическом периоде высокая

концентрация РФМК и РПДФ ($p < 0,05$) в периоде восстановленного диуреза приближалась к показателям здоровых у больных со среднетяжелой формой ($p > 0,05$), а у пациентов с тяжелой формой нормализация не наступала, но значение было достоверно ниже, чем у больных в группе сравнения ($13,0 \pm 1,5$ мкг/мл, $p < 0,001$).

Наряду с этим применение препарата коэнзима Q₁₀ в комплексной терапии больных с ГЛПС сопровождалось активацией системы фибринолиза. С первых дней лечения имела тенденцию к повышению фибринолитическая активность крови, в дальнейшем ее рост продолжался и к концу лечения достигал нормальных величин ($83,0 \pm 1,8\%$, $p > 0,05$).

Таким образом, на фоне терапии больных с ГЛПС с применением коэнзима Q₁₀ в сочетании с витамином Е и β-каротином происходит изменение течения патологического процесса, что проявляется быстрой положительной динамикой клинических симптомов, уменьшением интоксикации, а также показателей, характеризующих функциональную способность почек. В то же время препарат коэнзима Q₁₀ блокирует ведущие патогенетические звенья ГЛПС, отражением чего является стабилизация сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза, фибринолитической активности крови; подавление ПОЛ и активация антиоксидантной системы.

Полученные данные служат достаточным основанием для включения коэнзима Q₁₀ в сочетании с витамином Е и β-каротином в комплексную терапию больных с ГЛПС в ранние сроки заболевания.

ОБСУЖДЕНИЕ

Механизм антиоксидантного действия коэнзима Q_{10} полностью не раскрыт. В литературе широко обсуждается биологическая эффективность коэнзима Q_{10} (убихинона) и его производных. Биологическое действие основано на способности к обратимым окислительно-восстановительным реакциям, в том числе и одно-электронным, с образованием семихинонов [1]. Существуют сведения о том, что Q обладает свойствами поверхностно-активных веществ [11]. Установлено также участие Q в энергетическом обмене путем его непосредственного взаимодействия с митохондриальной АТФазой по типу физиологического модулятора ее активности [31]. Регуляторный эффект Q может проявляться и путем взаимодействия между QH и кислородом. Электрон QH может передаваться на кислород через свободный Q с образованием супероксиданиона, который, в свою очередь, с помощью супероксиддисмутазы превращается в пероксид [32]. Участие супероксиддисмутазы важно, поскольку она препятствует накоплению токсических супероксиданионов и повреждению структуры мембраны и мембранно-связанных комплексов транспорта электронов [5]. Предполагают, что по своему механизму коэнзим Q_{10} — это антирадикальный ингибитор фенольного типа, химизм действия которого состоит в отдаче подвижного водорода свободному радикалу [1]. Следовательно, коэнзим Q_{10} непосредственно реагирует с перекисными радикалами на стадии отрыва цепей, уменьшая их концентрацию в мембранах, т.е. участвует на более глубоких стадиях процесса перекисидации. Как свидетельствуют данные литературы, убихинон-9 при экспериментальном токсическом гепатите резко снижает уровень диеновых конъюгатов [8], увеличивает количество природных антиоксидантов в липидах печени, повышая их АОА [14]. При лечении ИБС установлено снижение оксидантной активности крови и АОА [12]. Показано антимуtagenное действие коэнзима Q_{10} , обусловленное его антиоксидантной активностью, — снижением активности процессов ПОЛ и активацией АОА [10]. Антиоксидантная активность убихинона оказалась в эксперименте сопоставимой с активностью токоферола, в особенности по свойству блокировать перекисные соединения. Тем самым, убихинон, как и токоферол, участвует в процессе стабилизации митохондриальных липидов, а его количество в мембранах митохондрий на целый порядок превышает количество токоферола [1].

Известно, что убихинон оказывает влияние на процессы гемокоагуляции у крыс при однократном его введении [7]. Использование ди-

бунола как антиоксиданта при лечении хронической пневмонии и бронхиальной астмы [2] показало антикоагулянтные свойства препарата. Аналогичные результаты получены при вскармливании животным ионола [2].

По нашему мнению, нормализующее влияние коэнзима Q_{10} на состояние системы гемостаза (замедление коагулирующего потенциала крови и активация системы фибринолиза) у больных с ГЛПС связано с его антиоксидантной активностью.

Возможно, что корректирующий эффект коэнзима Q_{10} на внутрисосудистое свертывание крови связан с воздействием на мембраны кровяных клеток: он ослабляет их взаимосвязь между собой (агрегацию) и способствует уменьшению освобождения факторов свертывания, тем самым улучшая также и реологические свойства крови.

Благодаря этому влиянию улучшается микроциркуляция в тканях и органах, нарушения которой имеют место при ГЛПС.

Применение коэнзима Q_{10} в комплексной терапии больных с ГЛПС, обладающего сочетанным антиоксидантным и антикоагулянтным свойством, является патогенетически обоснованным, так как ГЛПС протекает с явлениями активации перекисного окисления липидов, депрессией антиоксидантной системы и нарушениями внутрисосудистого свертывания крови. Кроме того, положительный клинический эффект коэнзима Q_{10} , отсутствие осложнений также оправдывает включение его в арсенал лечебных мероприятий ГЛПС.

Таким образом, антиоксидантные, гипокоагуляционные, фибринолитические механизмы действия коэнзима Q_{10} оправдывают его применение в комплексном лечении больных с ГЛПС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. У больных с ГЛПС коэнзим Q_{10} существенно снижает активность перекисного окисления липидов, способствует активации антиоксидантной защиты.

2. Коэнзим Q_{10} в комплексной терапии больных с ГЛПС корректирует нарушенный гемостаз: нормализует его сосудисто-тромбоцитарное звено, активирует фибринолиз и снижает активность внутрисосудистого свертывания крови.

3. Коэнзим Q_{10} дает выраженный клинический эффект: способствует более быстрому восстановлению азотовыделительной функции почек у больных с ГЛПС, предупреждает развитие таких осложнений, как кровотечения, тромбогеморрагический синдром, способствует более легкому течению инфекционно-токсического шока.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Абрамова Ж.И., Оксенгендлер Г.И. Человек и про-
воокислительные вещества.—Л.: Наука, 1985.—228 с.
2. Актуальные проблемы гемостазиологии / Б.В.Петров-
ский, Е.И.Чазов, С.В.Андреев.—М.: Наука, 1981.—С. 153—157.
3. Баркаган З.С., Момон А.П., Черкашин Г.В., Лычев Д.П.
Методика, толкование и клиническое значение теста склеи-
вания стафилококков // Лаб.дело.—1980.—№ 11.—С. 7—11.
4. Безрукова Г.А., Рубин В.И. Активация процессов пере-
кисного окисления липидов в эритроцитах при свертывании
крови in vitro // Гематол. и трансфузиол.—1990.—№ 7.—
С. 8—9.
5. Березов Т.Т., Коровкин Б.Ф. Биологическая химия.—
М.: Медицина, 1990.—С. 166.
6. Бирюков В.С. Антиоксиданты — универсальный ком-
понент медикаментозного лечения токсических состояний
различной этиологии // Мед.реф.журн.—1984.—разд. V,
№ 3.—реф. № 584.—С. 4.
7. Виноградова Л.Ф., Харницкая Е.В., Авакумов М.В.
и др. Влияние убихинона-9 на свертывающую систему крови
// Фармакол. и токсикол.—1986.—№ 3.—С. 52—54.
8. Виноградова Л.Ф., Харницкая Е.В., Мирзаян Ж.А. Ан-
тиоксидантная активность убихинона-9 и его комбинация с
витамином Е и селенитом Na при токсическом поражении
печени // Фармакол. и токсикол.—1989.—Т. 52, № 1.—
С. 53—56.
9. Волчегорский И.А., Налимов А.Г., Яровинский Б.Г.,
Лифшиц Р.И. Сопоставление различных подходов к опреде-
лению продуктов ПОЛ в гептан-изопропаноловых экстрактах
крови // Вопр.мед.химии.—1989.—№ 1.—С. 127—131.
10. Георгиева В.И. Фармакологическое изучение анти-
мутагенных свойств убихинона-10 (Q₁₀): Автореф.дис. ...
канд.мед.наук.—М., 1994.
11. Донченко Г.А. Биохимия убихинона.—Киев: На-
ук.думка, 1988.—С. 76.
12. Дудаев В.А., Бородин В.В., Аббуд А. и др. Примене-
ние антиоксиданта убихинона в комплексном лечении больных
ишемической болезнью сердца // Вопр.мед.химии.—
1994.—№ 1.—С. 127—131.
13. Ельдецова С.Н. Гемоагуляционные сдвиги и актив-
ность радикальных процессов в плазме и эритроцитах при
экстремальных воздействиях в эксперименте: Автореф. дис.
... канд.биол.наук.—Челябинск, 1990.—24 с.
14. Заславский Ю.А., Храпова Н.Г., Терехова С.Ф. и др.
Вклад убихинона в антирадикальные и антиокислительные
свойства липидов // Биофизика.—1977.—Т. 22, № 2.—С.
359—361.
15. Иванов Е.П. Диагностика нарушений гемостаза.—
Минск: Беларусь, 1983.—С. 118—119.
16. Ковальский Ю.Г. Основные показатели обмена ли-
пидов и их перекисного окисления у больных геморрагичес-
кой лихорадкой с почечным синдромом: дис. ... канд.мед.на-
ук.—Л., 1988.
17. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова К.М., Тока-
рев В.Е. Метод определения активности каталазы // Лаб.де-
ло.—1988.—№ 1.—С. 16—19.
18. Лапотников В.А., Хараш Л.М. Возможности метода
спонтанной агрегации тромбоцитов // Воен.—мед. журн.—
1982.—№ 6.—С. 66—67.
19. Лобань-Черета Г.А. Роль перекисного окисления ли-
пидов в регуляции агрегатного состояния крови: Авто-
реф.дис. ... д-ра мед.наук.—Харьков, 1992.—33 с.
20. Мирсаева Г.Х. Коррекция внутрисосудистого свер-
тывания крови в комплексном лечении геморрагической ли-
хорадки с почечным синдромом: Автореф. дис. ...
канд.мед.наук.—Уфа, 1992.—20 с.
21. Мирсаева Г.Х., Фазлыева Р.М., Байгильдина А.А. и
др. К патогенезу ГЛПС // Современные проблемы физиоло-
гии и медицины: Сб.науч.трудов.—Уфа, 1997.—С. 63—66.
22. Мирсаева Г.Х., Фазлыева Р.М., Камилов Ф.Х., Исла-
мова А.А. Состояние перекисного окисления липидов у
больных ГЛПС // Int.J.Immunorehabilit.—1997.—№ 4.—Р. 44.
23. Мищенко В.П. Перекисное окисление липидов, анти-
оксиданты и свертываемость крови // Актуальные проблемы
гемостазиологии.—М.: Наука, 1981.—С. 153—157.
24. Моисеев С.И. Особенности изменений микроцирку-
ляторного гемостаза при коронарном атеросклерозе (сте-
нокардия напряжения) и основных факторах риска: Дис-
канд.мед.наук.—Л., 1987.—С. 57—59.
25. Монастырский В.А., Гайда А.В., Даныш Т.В., Маге-
ровский Ю.И. Новые методы исследования системы плазми-
на с использованием азофирина // Лаб.дело.—1988.—
№ 10.—С. 49—53.
26. Полякова В.А. Патогенетическое обоснование при-
менения антиоксидантов для профилактики тромбгемор-
рагических нарушений при беременности, родах, в послеро-
довом и послеоперационном периодах: Автореф.дис. ...
д-ра мед.наук.—М., 1994.—43 с.
27. Спектор Е.Б., Ананенко А.А., Политов Л.И. Определе-
ние общей антиокислительной активности плазмы крови и
ликвора // Лаб.дело.—1984.—№ 1.—С. 26—28.
28. Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г. / Современные мето-
ды в биохимии.—М.: Медицина, 1977.—С. 66—68.
29. Тромбоциты (состав, функции, биомедицинское
значение) / А.Ш.Бышевский, С.Л.Галаян, И.А.Дементьева
и др.—Тюмень, 1996.—250 с.
30. Bliznakov E.G. Coenzyme Q in experimental infections
and neoplasma. Biomedical and clinical aspects of coenzyme Q
// North-Holland, Biomedical Press Amsterdam.—1977.—
P. 73—83.
31. Digiesi V., Cantini F., Brodbeck B. Clinical use of
coenzyme Q₁₀ in essential arterial hypertension highlights in
ubiquinone research.—London: Taylor & Francis Ltd.—1990.—
P. 280—283.
32. Ernster L., Nelson D.B. Functions of coenzyme Q.
Biomedical and clinical aspects of coenzyme Q // Elsevier /
North-Holland, Biomedical Press Amsterdam, 1981.—Vol. 3.—
P. 159—167.
33. Ernster L. Ubiquinone: Redox Coenzyme, Hedrogen
Carrier, Antioxidant. Biomedical and Clinical Aspect of
Coenzyme Q₁₀ // Amsterdam: Elsevier Science Publishers B.V.,
1984.—Vol. 4.—P. 3—13.
34. Fazlyeva R.M., Mirsaeva G.Kh., Amirova G.F. Hemor-
rhagic fever with renal syndrome. The mechanism of intravascu-
lar coagulation and fibrinolysis // 3rd International Conference
on HFRS and Hantaviruses, May 31—June 3, 1995, Helsinki,
Finland.—P. 72.
35. Fokers K., Vadhanavikit S., Mortensen S. Biochemical
rationale and myocardial tissue data on the effective therapy of
cardiomyopathy with coenzyme Q₁₀ // Proceedings of the
Natural Academy of Sciences.—1985.—Vol. 62.—P. 901—902.
36. Mirsaeva G.Kh., Fazlyeva R.M., Camilov F.Ch., Amiro-
va G.F. The Role of Peroxid Oxygenation of Lipids in
Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome Pathogenesis // The
Fourth International Conference on HFRS and Hantaviruses.
March 5—7, 1998. Atlanta, Georgia USA.—P. 40.
37. Nakamura Y., Takahashi M., Hayashi J. et al. Protection
of ischemic myocardium with coenzyme Q₁₀ // Cardiovascular
Research, 1982.—Vol. 16, № 3.—P. 132—137.

Поступила в редакцию 05.11.98 г.

© Коллектив авторов. 1999
УДК 615.25.015.3:616.61-008.61-036.12-092.9

*А.М. Есаян, В.В. Барабанова, В.А. Титова, И.Г. Каюков,
И.К. Клемина, О.Н. Береснева, Н.А. Пенчул, С.Г. Чефу*

ВЛИЯНИЕ ФУРОСЕМИДА НА ТЕЧЕНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

*A.M.Essaian, V.V.Barabanova, V.A.Titova, I.G.Kaykov,
I.K.Klemina, O.N.Beresneva, N.A.Penchul, S.G.Chefu*

THE INFLUENCE OF FUROSEMIDE DURING THE DEVELOPMENT OF CHRONIC RENAL FAILURE IN EXPERIMENT

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

РЕФЕРАТ

Исследовали влияние фуросемида на развитие хронической почечной недостаточности у крыс с субтотальной резекцией почки. Фуросемид применяли спустя 7 нед после операции в дозах 20, 60, и 120 мг на 1 кг массы тела. Спустя 8 нед крысы были забиты.

Малые дозы фуросемида (20 и 60 мг) оказались эффективными в отношении развития азотемии в отличие от дозы 120 мг. Фуросемид во всех дозах оказал превентивное влияние в отношении начальных склеротических изменений клубочка, однако в дозе 120 мг вызвал усиление дистрофических изменений в дистальных канальцах.

Обсуждается неоднозначный эффект применения фуросемида в связи с неспецифичностью его действия на ионные транспортные механизмы.

Ключевые слова: экспериментальная хроническая почечная недостаточность, фуросемид.

ABSTRACT

Under investigation was the effect of furosemide on the development of chronic renal failure in rats subjected to renal mass ablation. The rats received 20, 60, 120 mg per kg furosemide daily through 7 week after operation. After the 8th week the rats were decapitated.

Furosemide 20 and 60 mg/kg prevented the development of uremia, but furosemide in dosage 120 mg did not have this effect. Furosemide in any dosage caused preventive action on initial sclerotic glomerular changes, but in dosage 120mg furosemide increased the dystrophic process in distal tubules.

The effect of furosemide is discussed in connection with its influence on the ionic transport mechanisms.

Key words: experimental chronic renal insufficiency, furosemid.

ВВЕДЕНИЕ

Петлевой диуретик фуросемид достаточно широко применяется в нефрологической практике для коррекции водно-электролитных нарушений, а также для потенцирования эффекта ингибиторов АПФ, особенно при скорости клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин. С другой стороны, фуросемид, подавляя активность канальцево-клубочкового механизма обратной связи, может вызвать гиперфильтрацию в функционирующих нефронах, что является неблагоприятным гемодинамическим фактором прогрессирования почечного заболевания [7, 13].

Целью работы было изучение влияния различных доз фуросемида на течение экспериментальной почечной недостаточности и степень структурных повреждений почек у крыс линии Вистар.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Использовали крыс-самцов линии Вистар массой 180—220 г. Модель почечной недостаточности создавали посредством поэтапной субтотальной нефрэктомии, описанной ранее [2]. Животные содержались на стандартной диете (8 г белка в сутки) при свободном доступе к воде.

Через 8 дней после второго этапа операции крысы были разделены на 4 группы. Крысы 1-, 2-, 3-й группы получали фуросемид per os в дозе 20, 60 и 120 мг на 1 кг массы тела, соответственно, контрольная группа (К) препарат не получала. Количество животных в контрольной группе — 18, в 1-й — 9, во 2-й — 8, в 3-й — 7. В конце 1-, 2-, 5-й и 7-й недели животных помещали в метаболическую камеру для определения объема мочи и содержания в ней креатинина, мочевины, электролитов рутинными методами.

Накануне проведения первого этапа операции и перед забоем те же показатели определяли в сыворотке крови, взятой из хвостовой вены.

Забой производили через 7 нед после второго этапа операции под эфирным наркозом. Измеряли массу оставшейся почки, легких, печени, селезенки, миокарда.

Оставшуюся ткань почки фиксировали в 10% нейтральном формалине с последующей

парафиновой заливкой. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином, хромотропом и окраской PAS. Изменения структуры оставшейся почки оценивали два независимых исследователя полуколичественным методом, выражая результаты оценки в баллах (0, 1, 2, 3). Анализировали 20 морфологических показателей, отражающих начальные изменения в клубочках, а также состояние канальцев и интерстиция.

Оценивали степень ранних изменений в клубочках: пролиферацию клеток мезангия, увеличение мезангиального матрикса, утолщение базальной мембраны, сегментарный склероз, наличие в капиллярах фибрина, эритроцитарных тромбов, сращений капилляров клубочков с капсулой. В проксимальных канальцах оценивали изменения щеточной каймы, степень выраженности зернистой и гиалиново-капельной дистрофии, субатрофии и атрофии. В дистальных канальцах — дистрофию и субатрофию, наличие белковых цилиндров с фибрином и эритроцитарных тромбов. В интерстиции — фиброз, а также степень развития послеоперационного рубца и инфильтрации рубца. В сосудах — состояние сосудистой стенки.

Для статистической обработки использовали взвешенный критерий Смирнова, критерии Уилкоксона, Стьюдента, Уэлча при уровне значимости $p < 0,05$ (табл. 1–3).

РЕЗУЛЬТАТЫ

При анализе изменений клубочков выявлено, что увеличение мезангиального матрикса было достоверно

Таблица 1
Изменение массы органов у животных с ХПН и у животных с ХПН, получавших фуросемид ($\bar{X} \pm m$)

Показатели	Группа крыс			
	К	1-я	2-я	3-я
Прирост массы крысы, г	+40	+56	+20,4	+26,6
Процент удаления массы почек	78,79±3,82	78,22±6,78	73,65±2,93	78,49±3,89
Процент регенерации почек	5,17	12,98*	33,74*	10,74*
Индекс гипертрофии миокарда	0,53±0,10	0,34±0,04*	0,42±0,09	0,34±0,02*
Масса легких, г	2,44±0,60	2,25±0,34	2,19±0,67	2,17±0,4
Масса печени, г	9,65±2,50	10,6±1,6	6,18±1,29	10,7±1,4
Масса селезенки, г	1,14±0,3	1,42±0,27	0,73±0,08	1,23±0,27

* Разница достоверна относительно контроля, $p < 0,01$

Таблица 2
Биохимические показатели крови крыс с ХПН и крыс с ХПН, получавших фуросемид ($\bar{X} \pm m$)

Показатели	Группа крыс			
	К	1-я	2-я	3-я
Сг, ммоль/л	0,12±0,01	0,10±0,02	0,11±0,03	0,12±0,33
Ur, ммоль/л	13,9±1,5(**)	8,9±1,8(**)	8,9±0,7(**)	12,9±2,5(**)
K ⁺ , ммоль/л	7,5±0,4	7,83±0,48	7,23±0,53	7,37±0,28
Na ⁺ , ммоль/л	143,0±3,2	145,2±4,4	140,9±4,4	138,8±2,5
Ca ²⁺ , ммоль/л	—	0,62±0,18	—	0,66±0,06
Ca общ., ммоль/л	2,8±0,1	2,67±0,22	2,33±0,07	2,68±0,18
P, ммоль/л	3,0±0,5	2,54±0,35	2,75±1,04	2,44±0,81

* Различия достоверны относительно контроля, $p < 0,05$.

** Различия достоверны между группами.

Таблица 3
Биохимические показатели мочи крыс с ХПН и крыс с ХПН, получавших фуросемид ($\bar{X} \pm m$)

Показатели	Группа крыс			
	К	1-я	2-я	3-я
Диурез, мл	9,88±3,63	11,3±3,4	20,0±6,0 *	14,6±6,8
Сг, ммоль/л	9,98±3,45	7,1±0,8	3,45±0,91 *	5,7±1,5
Ur, ммоль/л	539,1±222,9	505,0±145,4	116,3±107,6*	4,46±145,1
K ⁺ , ммоль/л	73,70±30,44	—	28,50±7,32*	—
Na ⁺ , ммоль/л	70,11±18,32	—	155,66±38,70 *	—
Ca, ммоль/л	1,54±0,53	0,61±0,10(**)	1,7±0,8(**)	1,04±0,46
P, ммоль/л	56,3±27,7	62,8±13,0	35,82±25,27	47,8±14,8
Cl, ммоль/л	110,60±59,25	—	167,16±41,45	—
Суточная потеря белка	3,36±3,26	2,6±2,3	2,09±1,76	3,5±2,9

* Различия достоверны относительно контроля, $p < 0,05$.

** Различия достоверны между группами.

меньше выражено в группах крыс, получавших фуросемид в дозах 20 и 120 мг/кг, в то время как по этому показателю не было достоверных различий между К и 2-й группами ($p < 0,05$). Степень утолщения базальной мембраны была достоверно выше в К группе в сравнении со всеми группами, получавшими фуросемид ($p < 0,05$). Отложение фибрина в капиллярах клубочка было достоверно больше выражено в К группе, чем в 1-й и 2-й группах, получавших 20 и 60 мг препарата ($p < 0,05$). Группа 3 не имела достоверных различий с контрольной группой по этому параметру. По наличию эритроцитарных тромбов достоверно отличалась от контроля только 3-я группа, получавшая максимальную дозу фуросемида ($p < 0,05$).

Различия в выраженности сращений капилляров клубочка с капсулой получены только во 2-й группе. Зернистая дистрофия была меньше выражена в сравнении с контролем в 3-й группе, в то время как гиалиново-капельная дистрофия была меньше выражена в 1-й и 2-й группах и больше в 3-й группе ($p < 0,05$).

Достоверные различия по степени повреждения щеточной каймы наблюдались только между К и 1-й группой, при этом в К группе повреждение щеточной каймы было выражено существенно больше ($p < 0,01$). Степень развития послеоперационного рубца была в К группе выше, чем в 1-й, в то время как степень его инфильтрации была ниже в К группе в сравнении с 1-й и 3-й ($p < 0,05$). Белковые цилиндры с фибрином чаще встречались в К группе в сравнении с 1-й. Субатрофия дистальных канальцев была достоверно ниже в К группе в сравнении с группами 1 и 3 ($p < 0,01$).

Помимо сравнения с контролем, был проведен межгрупповой анализ выраженности структурных изменений у крыс, получавших фуросемид. При этом было выявлено, что степень выраженности отложения фибрина в капиллярах, наличие эритроцитарных тромбов и сращений с капсулой капилляров возрастает в прямой зависимости от дозы фуросемида: от группы 1 к группе 3. Парное сравнение показало, что наличие эритроцитарных тромбов было больше выражено в 3-й группе в сравнении с 1-й, а повреждение щеточной каймы во 2-й группе выше, чем в 1-й. Субатрофия дистальных канальцев достоверно выше во 2-й группе в сравнении с 3-й ($p < 0,05$).

Проведено также исследование изменения массы органов в изучаемых группах (см. табл.1). Крысы, получавшие 20 мг фуросемида (1-я группа), имели прибавку массы, превышающую на 40 % прибавку массы тела контрольных крыс, в то время, как крысы 2-й и 3-й группы имели прибавку массы тела, соответст-

венно, на 50 и 45% меньше К группы. Регенерация массы почек животных, получавших фуросемид, была выше, чем регенерация в К группе, превышая в 1-й группе в 2,5 раза, во 2-й — в 6,7 раза и в 3-й — в 2 раза уровень регенерации массы почек К группы. Индекс гипертрофии миокарда был достоверно ниже в 1-й и 3-й группе в сравнении с контролем. Масса других органов (легких, печени, селезенки) не имела различий в группах.

В группах 1 и 2 имелось достоверное снижение уровня мочевины сыворотки крови в сравнении с контрольной группой, те же группы достоверно отличались по этому показателю от 3-й группы (см. табл. 2).

В моче (см. табл.3) достоверное увеличение диуреза относительно контроля выявлено только в 3-й группе. В той же группе отмечалось снижение экскреции мочевины, K^+ и увеличение выведения Na^+ по сравнению с К. Содержание Ca^{++} в моче было снижено в моче группы 1 в сравнении с контролем и группой 3. Достоверных различий в суточной потере белка выявлено не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

Применяя фуросемид в экспериментальном исследовании, мы рассчитывали не только на прямой диуретический эффект, но и на другие эффекты его влияния, главным образом — на сердечно-сосудистую систему. Известно, что фуросемид осуществляет блокаду $Na^+/K^+/2Cl^-$ котранспортера не только в толстом восходящем колоне петли Генле [6], но и других тканях и органах, как то, кардиомиоциты [1, 3] и гладкомышечные клетки сосудов [8]. Основное действие на сердечно-сосудистую систему связано с его вазодилатирующим эффектом, одним из ведущих механизмов которого является увеличение синтеза и секреции кининов эндотелиального происхождения [5, 12]. Кроме того, фуросемид усиливает брадикининовый механизм образования NO, которое имеет полифункциональное действие, в том числе снижает агрегацию тромбоцитов [11], а также ингибирует пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов [12]. Посредством улучшения коронарного кровотока и уменьшения гемодинамической нагрузки фуросемид способен предотвращать гипертрофию миокарда [3].

К отрицательным эффектам фуросемида, с точки зрения ренальной гемодинамики, относится избыточное образование NO и, связанное с этим, снижение тонуса афферентной артериолы, что в свою очередь способствует развитию внутр клубочковой гипертензии/гиперfiltrации [4]. С другой стороны, стимуляция образования ангиотензина II приводит к повыше-

нию тонуса эфферентной артериолы, подавлению активности механизма канальцево-клубочковой обратной связи, увеличению объема клубочков за счет пролиферации мезангиальных клеток [9]; повышению уровня паратиреоидного гормона [10].

В настоящем исследовании мы получили достоверные данные о превентивном эффекте фуросемида на гипертрофию миокарда. Индекс гипертрофии миокарда у крыс, получавших фуросемид, был близок к таковому у здоровых интактных животных [3].

Нами было получено достоверное увеличение массы регенерирующей культи почки на фоне приема препарата. Отдавая себе отчет в сложности и многогранности процессов регенерации, мы полагаем, что возможно и здесь положительное влияние оказало улучшение гемодинамики.

Фуросемид в дозе 20 и 60 мг/кг оказал положительный эффект на показатели уремии: отмечены достоверно более низкие уровни мочевины в группах 1 и 2 относительно контроля и относительно группы 3.

Можно полагать, что связанное с NO снижение агрегационной способности тромбоцитов — также один из благоприятно действующих эффектов в отношении развития ранних склеротических процессов в клубочке. По-видимому, с тем же фактором связан благоприятный эффект малых и средних доз фуросемида на такой морфологический показатель внутриклубочковых гемодинамических процессов, как фибрин в капиллярах. Большая доза (120 мг) не оказывала положительного действия на этот показатель. В этой же группе достоверно выявлен еще один неблагоприятный признак нарушения гемодинамики — в виде увеличения числа эритроцитарных тромбов.

Во всех группах фуросемид дал превентивный эффект на развитие утолщения базальных мембран, а также на степень увеличения мезангиального матрикса. В группе 2 выявлен положительный эффект на начальные склеротические процессы (меньшая выраженность сращения капиллярных петель с капсулой).

Фуросемид в различных дозах не оказывал существенного влияния на величину протеинурии. Тем не менее, морфологические исследования показали, что на фоне приема малых и средних доз фуросемида достоверно меньше была выражена степень гиалиново-капельной дистрофии проксимальных канальцев, которая отражает в принципе истощение процессов реабсорбции белка. В то же время прием фуросемида в большой дозе способствовал нарастанию гиалиново-капельной дистрофии. Применение малых доз фуросемида оказало положительное

действие на сохранность щеточной каймы. В группе 1 и 3 достоверно больше выражена субатрофия дистальных канальцев.

Применение малых доз фуросемида оказало положительное действие на развитие послеоперационного рубца, напротив, применение дозы в 120 мг ускорило развитие начальных склеротических изменений в клубочке — сращений с капсулой. При сравнении групп между собой выявлена зависимость между дозой и степенью развития сращений с капсулой, равно как и со степенью развития гемодинамических нарушений (фибрин в капиллярах и эритроцитарные тромбы).

Необходимо заметить, что использование фуросемида вызвало усиление атрофических процессов в эпителии дистальных канальцев. Как известно, именно дистальные канальцы (в частности, участок *macula densa*) являются структурной основой канальцево-клубочкового механизма обратной связи и атрофические процессы в эпителии канальцев, безусловно, влияют на функцию эпителиальных клеток и, таким образом, на механизм ауторегуляции клубочковой фильтрации отдельного нефрона. Можно полагать, что отсутствие положительного эффекта от применения высоких доз связано с проявлением одного из отрицательных свойств фуросемида — подавлением активности канальцево-клубочкового механизма обратной связи с последующим развитием внутриклубочковой гипертензии/гиперфильтрации [4, 13].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итог всему сказанному, можно оценить эффект использования фуросемида как неоднозначный. Применение малых доз фуросемида (в отличие от высокой дозы — 120 мг) оказало в целом положительное влияние как на структурные изменения, отражающие гемодинамические процессы в клубочке, так и на развитие азотемии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Багров Я.Ю. Взаимодействие негормональных лекарственных средств с гормонами в лечении заболеваний почек (от побочного эффекта к направленному действию) // Нефрология. — 1997. — Т. 1, № 1. — С. 18—26.
2. Барабанова В.В., Береснева О.Н., Мирошниченко Е.Л. и др. Функциональная активность воротной вены как отражение метаболических изменений при экспериментальной хронической почечной недостаточности // Физиол. журн. — 1993. — Т. 79, № 1. — С. 64—72.
3. Барабанова Т.А., Пенчул Н.А. Экспериментальная хроническая почечная недостаточность, фуросемид и сократимость миокарда. Сообщение I // Нефрология. — 1998. — Т. 3, № 3. — С. 104—109.
4. Christian T., Persson A., Eric G. Inhibition of locally produced nitric oxide resets tubuloglomerular feedback mechanism // Amer. J. Physiol. — 1994. — Vol. 267, № 4. — P. 606—611.

5. Gabriele W., Fink E., Liuz W. Furosemide enhances the release of endothelial kinins, nitric oxide and prostacyclin // *J. Pharmacol. Exp. Ther.*—1994.—Vol. 271, № 3.—P. 1611—1615.
6. Greger R. Ion transport mechanisms in thick ascending limb of Henle's loop mammalian nephron // *Physiol. Rev.*—1985.—Vol. 65.—P. 760—797.
7. Hostetter T.H., Olson J.L., Rennke H.G. et al. Hyperfiltration in remnant nephrons: a potentially adverse response to renal ablation // *Amer. J. Physiol.*—1981.—Vol. 241.—P. F85.
8. Johnstone G.D., Hiatt W.R., Nies A.S. et al. Factors modifying the early natriuretic vascular effects of the furosemide in man // *Circ. Res.*—1983.—Vol. 53.—P. 630—635.
9. Lane P.H. Furosemide treatment, angiotensin II and renal growth and development in the rat // *Pediat. Res.*—1995.—Vol. 37, № 6.—P. 747—754.
10. Reichel H., Deibert B., Geberth S. et al. Furosemide therapy and intact parathyroid hormone plasma concentration in chronic renal insufficiency // *Nephrol. Dial. Transplant.*—1992.—Vol. 7, № 1.—P. 8—15.
11. Remuzzi G., Perico N., Zoja G. et al. Role of endothelium-derived nitric oxide in the bleeding tendency of uremia // *J. Clin. Invest.*—1990.—Vol. 86.—P. 1768—1771.
12. Thiemermann G. Biosynthesis and interaction of endothelium-derived vasoactive mediators // *Eicosanoids.*—1991.—Vol. 4.—P. 187—202.
13. Thomson S.C., Blantz R.C. Tubuloglomerular feedback // *Amer. J. Nephrol.*—1988.—Vol. 8, № 4.—P. 393—401.

Поступила в редакцию 04.04.99 г.

© Э.Либерман, 1999
УДК 616.617/.62-008.17-053.13/.8

Э.Либерман

ПУЗЫРНО-МОЧЕТОЧНИКОВЫЙ РЕФЛЮКС: ОТ ВНУТРИУТРОБНОГО ПЕРИОДА ДО ВЗРОСЛОГО ВОЗРАСТА

E. Liberman

VESICoureTERIC REFLUX: IN UTERO TO ADULTHOOD

Медицинский факультет Южно-Калифорнийского университета, г. Лос-Анджелес, Калифорния, США

Ключевые слова: пузырно-мочеточниковый рефлюкс, рефлюкс-нефропатия.

Key words: vesicoureteric reflux, reflux-nephropathy.

Успехи в изучении рефлюксов в течение последних 30 лет связаны с выявлением аномалий почек плода с помощью ультразвукового исследования (УЗИ) [4, 7, 10, 12, 19], описанием в общих чертах происхождения пузырно-мочеточниковых рефлюксов (ПМР) [9], определением взаимосвязи между длительностью рефлюкса и процессами рубцевания в мочевыделительной системе [23], описанием морфологической картины склерозированных почек [3,6] и данными об эволюции рефлюкса с детского до взрослого возраста [24] при особом внимании к пренатальному периоду [18,20].

В настоящем обзоре сделана попытка представить данные, интересные прежде всего для клинической практики. Она основана как на изучении материалов публикаций, так и более чем на тридцатилетнем личном клиническом опыте, приобретенном автором в Южно-Калифорнийском университете. Именно с позиций такого опыта рассматриваются сведения и противоречия в проблеме ПМР. Эта статья ограничивается данными о первичном необструктивном рефлюксе. Данные о структурных аномалиях не вошли в представленный обзор.

УЗИ И АНОМАЛИИ РАЗВИТИЯ ПЛОДА

Внедрение в практику и широкое использование ультразвукового метода исследования беременных облегчило раннее выявление аномалий развития почек плода. Почки и мочевой пузырь визуализируются при УЗИ с 16—17-й недели гестации. Неправильная трактовка результатов, полученных на таких сроках беременности, объясняется использованием устаревшего оборудования, недостаточным опытом исследователя и недоразвитием мочевыводящих путей плода. Во избежание ошибок, которые могут дорого стоить как с финансовой стороны, так и в отношении здоровья беременных, врачи УЗИ и акушеры-гинекологи должны иметь достаточ-

ный опыт. УЗИ беременных, несмотря на потенциальные ошибки, наиболее информативно в отношении выявления структурных аномалий развития, которые могут сочетаться с рефлюксом. Однако с помощью УЗИ определяют только вторичные по отношению к обструкции изменения вышележащих отделов мочевыводящих путей. Дисплазия развивается, если обструкция появляется до 20-й недели гестации. Возникновение обструкции мочевыводящих путей плода после 20-й недели беременности приводит к аномалиям развития паренхимы, включая мультикистоз (обычно односторонний) и наследственные формы поликистозной болезни. Тяжелые нарушения почек связаны с маловодием, которое часто сочетается с гипоплазией легких. Обструкция, развивающаяся после 20-й недели гестации, может также привести к гидронефрозу с развитием нефросклероза или без него. В течение последних 20 лет стратегия коррекции аномалий развития плода изменилась. Изначально попытки внутриутробного вмешательства при обструктивных изменениях мочеточников часто приводили к почечной недостаточности из-за необратимых повреждений почек [12]. В дальнейшем постнатальная смертность вследствие тяжелой гипоплазии легких предопределила изменение подхода. В последнее время вопрос о внутриутробном вмешательстве обсуждается только в редких случаях легко корригируемых изменений, приводящих к развитию гидронефроза. Наиболее частой причиной развития гидронефроза в этой группе больных являются задние уретральные клапаны. Тяжелые клапанные аномалии сочетаются с маловодием и повреждением вышележащих отделов мочевыводящего тракта плода. Уменьшение степени обструкции должно в теории замедлять прогрессирование повреждений почек. В настоящее время остается проблема дифференцирования задних уретральных клапанов от prune belly syndrome,

который часто сочетается с тяжелыми изменениями уретры у новорожденных мальчиков [19].

Оценка выраженности гидронефроза у плода оставалась неточной до введения классификации А. Grignon и соавт. в 1986 г. [13]. Эта классификация основана на: 1) выраженности дилатации чашечек; 2) размерах лоханки; 3) наличии или отсутствии атрофии кортикальной части паренхимы почек у плода в возрасте менее 20 нед (рис. 1).

После того как была принята классификация, появилась необходимость оценки значимости антенатальной дилатации лоханки. Соотношение нарушений у плодов мужского и женского пола составило приблизительно 4:1, а у детей старшего возраста рефлюкс встречается чаще у девочек.

G. Walsh, P.A. Dubbins [25] в 1996 г. при обследовании с помощью УЗИ женщин с 18-недельной беременностью выявили дилатацию почечных лоханок (ДПЛ) плодов в 75 случаях. Из этой группы при умеренной или тяжелой дилатации (более 15 мм) в антенатальном периоде у 6 детей (17%) был выявлен ПМР, а у 22 — не было ни ПМР, ни обструктивных изменений. В 1997 г. N.G. Anderson и соавт. [1] доложили результаты проспективного исследования, целью которого являлось определение взаимосвязи дилатации лоханок у плода с развитием ПМР у детей. Авторы уменьшили критерий дилатации лоханки с 10—15 мм до 4 мм. Получены следующие результаты: в 426 случаях имело место расширение лоханок, из них у 326 в постнатальном периоде выполнено УЗИ, 264 — цистоуретрография. У 33 детей обнаружен первичный ПМР и у 5 — вторичный (сочетающийся с аномалиями развития). Таким образом, только в 38 случаях из 426 (15%) дилатация лоханки у плода впоследствии — после рождения ребенка — оказалась связанной с ПМР. Следовательно, прогноз развития ПМР у детей с указанием в анамнезе на дилатацию лоханок в пренатальном периоде остается не ясным. К сожалению, к настоящему времени нет долгосрочных (более 5 лет) исследований данного вопроса на большом статистическом материале.

Современная клиническая тактика по выявлению и ведению ПМР включает: УЗИ новорожденного на 2—3-й день жизни, если во внутриутробном периоде имела место дилатация лоханок; проведение профилактической терапии уроантисептиками всем детям с подозрением на ПМР, особенно если выполнялась цистоуретрография; а также УЗИ в 3 мес и 1 год, если были найдены изменения вышележащих отделов мочевыводящего тракта. Необходимость выполнения УЗИ через год определяется вариативностью изменений в течение первых 12 мес жизни. Помимо этого, показано проведение соответ-

Степени гидронефроза		Состояние чашечек	Размеры лоханки (см)
I		Физиологическое	1
II		Нормальное	1—1,5
III		Легкая дилатация	>1,5
IV		Умеренная дилатация	>1,5
V		Выраженная дилатация и атрофия коры	>1,5

Рис. 1. Степени гидронефроза плода (I—V).

ствующей терапии уроантисептиками всем до самостоятельного исчезновения рефлюкса или успешного хирургического лечения. Таким образом, основной стратегической задачей курации пациентов с расширением лоханок во внутриутробном периоде является предотвращение развития инфекции мочевыводящих путей и прогрессирования почечной недостаточности.

ПУЗЫРНО-МОЧЕТОЧНИКОВЫЙ РЕФЛЮКС У ДЕТЕЙ

Под рефлюксом понимают ретроградный ток мочи в один или оба мочеточника с или без «заброса» мочи в почки. С 1985 г. используется международная классификация рефлюкса [15], представленная на рис. 2. I степень — «заброс» мочи только в мочеточник; II степень — «заброс» мочи в мочеточник, лоханки и чашечки без их расширения и деформации чашечек; III степень — небольшая или умеренная дилатация и/или извилистость мочеточника, небольшое или умеренное расширение лоханки в сочетании с легким сглаживанием сводов чашечек; IV степень — умеренная дилатация и/или извилистость мочеточника, умеренное расширение лоханки и чашечек; полная облитерация острого угла сводов, но сохранность папиллярных вдавлений в большинстве чашечек; V степень — выраженная дилатация мочеточников, лоханок и чашечек, папиллярные вдавления в большинстве чашечек не визуализируются. С 1975 г. стали употреблять термин рефлюксная нефропатия (РН), сменивший понятие хронического атро-

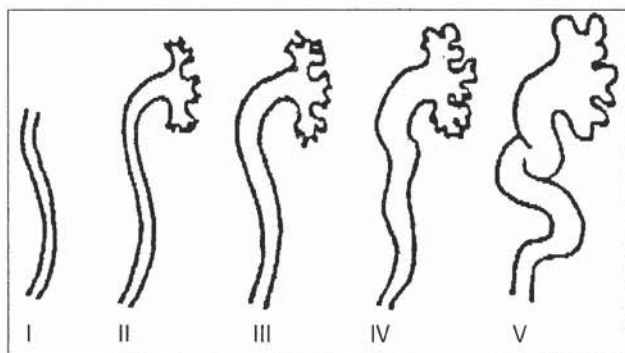


Рис. 2. Международная классификация рефлюкса (I—V степени).

фического пиелонефрита [14]. Под рефлюксной нефропатией исходно понимали состояние, обычно связанное с ПМР, дебютирующее в первые 5 лет жизни и характеризующееся развитием больших полей фиброза в почках (часто биполярного; рис. 3). На рис. 3 представлена схема мочеточнико-лоханочного и внутриспочечного (из лоханки в почечную паренхиму) рефлюксов. Внутриспочечный рефлюкс, называемый также пиелотубулярным обратным током, рассматривают как один из основных факторов, способствующих развитию склероза. Возникновение биполярного склероза у детей с РН объясняется также анатомическими особенностями сосочков (рис. 4). Комплексные или составные сосочки, изображенные слева, находятся в области полюсов почек (см. рис. 4). Они имеют мно-

жественные каналы в центральной вогнутой части сосочка, по которым возможен как физиологический, так и обратный ток мочи. Эти каналы, известные также как протоки Беллини, широко раскрыты в центральной части сложного сосочка. На-

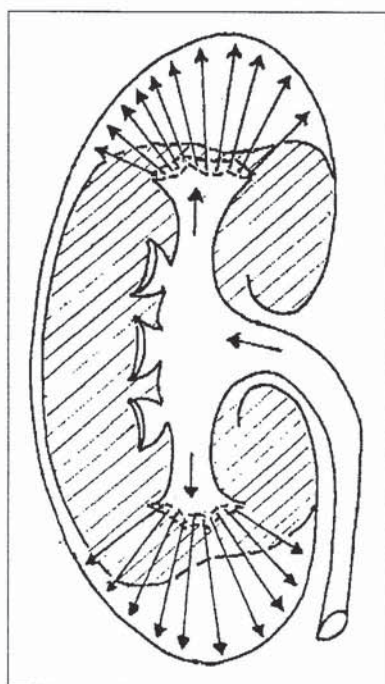


Рис. 3. Схема мочеточнико-лоханочного и внутриспочечного рефлюксов (стрелками обозначен заброс мочи).

против, простые сосочки, локализующиеся вдоль центральной части лоханки, благодаря конической форме и щелевидным протокам Беллини, являются барьером для ретроградного тока мочи. Указанная анатомическая особенность сосочков считается одним из основных факторов риска развития нефросклероза наряду с недоразвитием почек.

НАСЛЕДСТВЕННЫЙ РЕФЛЮКС

В литературе описаны семьи, в которых рефлюкс различных степеней тяжести встречается в нескольких поколениях. R.R. Bailey и соавт. [2] описали австралийскую семью, где рефлюкс был выявлен в трех поколениях. Как показано на рис. 5, у мужчины 31 года имели место рефлюксная нефропатия и хроническая почечная недостаточность (ХПН), как и у его 7-летнего сына. Поскольку генетическое исследование не проводилось, все выводы могут быть не вполне корректными. Еще одна работа, посвященная вопросу наследственности [8], охватывает два поколения. В этом исследовании показано, что у сибсов рефлюкс встречается в 10—20 раз чаще, чем в популяции. Среди родителей у 7 матерей из 183 и у 2 отцов из 181 выявлен нефросклероз. Авторы заключили, что наследование — полигенное. Другие работы направлены в основном на изучение наследования рефлюксов у сибсов [5,21]. L.P. Conolly и соавт. [5] исследовали 108 сибсов с латентным ПМР и разделили их по выраженности изменений и одно- и двусторонности поражения. Через 4 года зафиксировано следующее: у 57 больных рефлюкс скорректирован медикаментозно, 43 — продолжено консервативное лечение и 8 — перенесли пластику мочеточника. Авторы отметили, что «с вероятностью излечения не коррелировали ни вовлечение одного или двух мочеточников, ни возраст, в котором был диагностирован рефлюкс». В литературе, посвященной рефлюксам, «красной нитью» проходит мысль о необходимости профилактики инфицирования детей с ПМР во избежание заболеваемости и повреждения почек. В течение последних 40 лет J.M. Smellie и соавт. [24], J. Winberg [26],

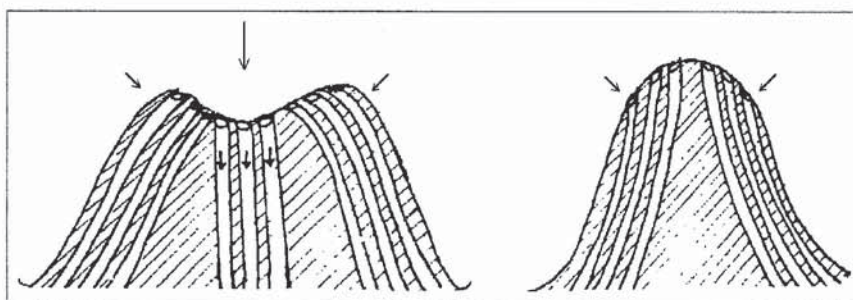


Рис. 4. Схема развития биполярного нефросклероза при РН (стрелками обозначены протоки Беллини).

P.G. Rensley и соавт. [22] и некоторые другие авторы являются пионерами в изучении неосложненного ПМР. D. Edwards и соавт. [9] описали необструктивный ПМР у детей с впервые выявленным рефлюксом после перенесенной инфекции мочевыводящих путей. На 75 детей (в возрасте от 3 нед до 12 лет) приходился 121 случай рефлюкса в мочеточники и в девяти случаях имели место признаки нефросклероза. Наблюдение продолжалось от 7 до 15 лет. За это время рефлюкс спонтанно разрешился у 53 больных; также у 53 — инфекционный процесс в мочевыделительной системе не рецидивировал на фоне профилактической терапии уроантисептиками и у 22 — было одно или больше обострений. У 16 детей рефлюкс сохранялся. Более высокая степень рефлюкса в начале наблюдения увеличивала вероятность персистенции. Рост почек наблюдался даже там, где исходно имел место нефросклероз, но области склерозирования расширялись несмотря на тщательное наблюдение и лечение. J. Winberg [26] подчеркнул риск развития нефросклероза, если инфекция мочевыводящих путей остается нелеченой. Работы P.G. Rensley и соавт. [22], посвященные патогенезу склерозирования почек у экспериментальных животных, усилили интерес к инфекции, связанной с рефлюксом, как к основной причине развития нефросклероза.

J.M. Smellie и соавт. [23] в 1975 г. описали взаимосвязь рефлюкса и склерозирования. Выраженность внутрилоханочного давления, измеренного ретроградно, привела к заключению о том, что рефлюкс является важным фактором, способствующим гибели почек (рис. 6, г). Эти изменения являются наиболее далеко зашедшими проявлениями рефлюксной нефропатии.

ПМР И НЕФРОСКЛЕРОЗ

Классификация нефросклероза (см. рис. 6): а — умеренный — с одним или двумя полями склероза; б — тяжелый — повреждение более чем двух чашечек с участками нормальной паренхимы; в — генерализованная деформация чашечек с вариабельным уменьшением паренхимы; г — сморщенная почка.

Неопределенность и противоречия в отношении ведения пациентов с рефлюксом явились катализатором многих исследований в педиатрии. Расхождения в классификациях затрудняли решение проблемы клинической значимости степени необструктивного рефлюкса у пациентов различных возрастов. Оставался без ответа вопрос о целесообразности попыток хирургической коррекции изолированного рефлюкса в детском возрасте

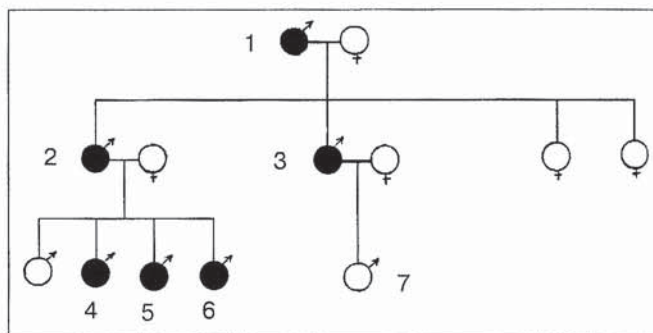


Рис. 5. Родословная семьи с рефлюксной нефропатией.

1 — заболевание почек, выявленное в 50-летнем возрасте; 2 — рефлюкс-нефропатия и ХПН в возрасте 31 года; 3 — рефлюкс-нефропатия в возрасте 29 лет; 4 — рефлюкс-нефропатия и ХПН в возрасте 7 лет; 5 — рефлюкс-нефропатия в возрасте 3 лет; 6 — двусторонний выраженный пузырно-мочеточниковый рефлюкс в возрасте 1 нед; 7 — Spina bifida в возрасте 1 года.

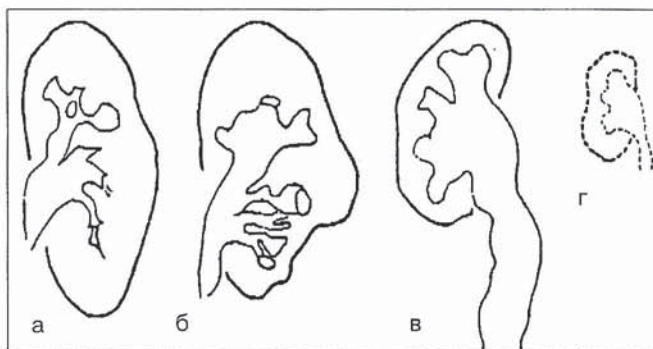


Рис. 6. Классификация нефросклероза при пузырно-мочеточниковом рефлюксе (объяснения в тексте).

те или он является проявлением недоразвития мочевыделительной системы, которое может разрешаться со временем. Международное изучение рефлюкса у детей (International Reflux Study in Children — IRSC), начатое в 1981 г. [16], обеспечило подходы к определению основных направлений тактики ведения детей с ПМР [11]. IRSC — мультицентровое, проспективное рандомизированное исследование для сравнения терапевтического и хирургического методов лечения начального ПМР, степеней III и IV (см. рис. 2) у детей от 0 до 10 лет. В 1992 г. были опубликованы результаты первых пяти лет наблюдений [17]. В изучаемую группу вошли 434 ребенка с тяжелыми степенями рефлюкса. У 80 детей после начала исследования рефлюкс стал незначительным и они были исключены. В течение пяти лет наблюдения 50% пациентов оставались не инфицированными на фоне профилактической терапии уроантисептиками. В сформированных затем двух группах сравнения не было различий в числе обострений и их выраженности, а также в количестве случаев и тяжести нефросклероза. Критические комментарии и рекомендации доклада сводились к следующему [10]: 1) низкие степени рефлюкса (I и II) обычно исчезают со временем, если не сочетаются с хронической инфекцией и/или аномалиями развития мочевыводя-

шей системы; 2) хирургическая реимплантация необходима в тех случаях, когда: а) рефлюкс и инфекционный процесс рецидивируют; б) есть сочетание со значительными анатомическими пороками; в) имеется высокая степень рефлюкса (V, см. рис.2); г) очевидны рефлюкс и значительное склерозирование.

РЕФЛЮКС И БЕРЕМЕННОСТЬ

Вопрос о влиянии рефлюкса на исход беременности дебатруется. В 1996 г. Р. Jungers и соавт. [18] опубликовали результаты ретроспективного исследования, выполненного во Франции. У всех пациенток (158 женщин с 375 беременностями суммарно в анамнезе) имелся нефросклероз, расцененный как следствие РН. Из этих 158 женщин 21 перенесла хирургическое вмешательство до беременности, у 64 — рефлюкс разрешился, а у 49 — персистировал. В исследование были включены данные с 1965 по 1994 г. Из-за изменений в тактике ведения за это время для оценки были выделены два периода: 1965—1984 гг. (162 беременности) и 1985—1994 гг. (213 беременностей). Исходы беременностей представлены в таблице.

Родоразрешение среди женщин с рефлюксом

Число пациенток	Всего 158	1965—1984 67	1985—1994 91
Беременности	375	162	213
Выкидыши	22	10	12
Мертворожденные	14	9	5
Живой ребенок	318	132	186

Авторы пришли к заключению, что улучшение результатов связано с повышением качества ухода и наблюдения за беременными, а также благодаря появлению «мягких» терапевтических агентов и совершенствованию оказания акушерской помощи. РН у беременных обычно не оказывают негативных влияний на мать или ребенка в тех случаях, когда не наблюдается стойкого увеличения концентрации сывороточного креатинина во время беременности.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Anderson N.G., Abbott G.D., Mogridge N. et al. Vesicoureteral reflux in the newborn: Relationship to fetal renal pelvic diameter // *Pediatr Nephrol.*—1997.—Vol. 11.—P. 610—616.
2. Bailey P.R. Reflux Nephropathy / Ed. C.H. Hodson, P.Kincaid-Smith.—New York: Masson.—1979.
3. Bernstein J., Arant B.S.jr. Morphological characteristics of segmental renal scarring in vesicoureteral reflux // *J. Urol.*—1992.—Vol. 148, № 2.—P. 1712.
4. Blachar A., Blachar Y., Livne P.M. et al. Clinical outcome and followup of prenatal hydronephrosis // *Pediatr. Nephrol.*—1994.—Vol. 8.—P. 30—35.
5. Connolly L.P., Treves S.T., Zurakowski D. et al. Natural history of vesicoureteral reflux in siblings // *J. Urol.*—1996.—Vol. 156.—P. 1805—1807.
6. Cotran R.S. Glomerulosclerosis in reflux nephropathy // *Kidney Int.*—1982.—Vol. 21.—P. 528—543.
7. Coret A., Morag B., Katz M. et al. The impact of fetal screening on indications for cystourethrography in infants // *Pediatr. Radiol.*—1994.—Vol. 24.—P. 516—518.
8. De Vargas A., Evans K., Ransley P.G. et al. Vesicoureteric reflux: A family study // *Medical Genetics.*—1978.—Vol. 15.—P. 85—96.
9. Edwards D., Normand I.C.S., Prescod N. et al. Disappearance of vesicoureteric reflux during long-term prophylaxis of urinary tract infection in children // *British Medical J.*—1977.—Vol. 2.—P. 285—288.
10. Elder J.S. Commentary: Importance of antenatal diagnosis of vesicoureteral reflux // *J. Urol.*—1992.—Vol. 148.—P. 1750—1754.
11. Elder J.S., Peters C.A., Arant B.S. et al. Pediatric vesicoureteral reflux guidelines panel summary report on the management of primary vesicoureteral reflux in children // *J. Urol.*—1997.—Vol. 157.—P. 1846—1851.
12. Gloor J.M. Management of prenatally detected hydronephrosis // *Mayo Clinic Proceedings.*—1995.—Vol. 70.—P. 145—152.
13. Grignon A., Filion R., Filiatrault D. et al. Urinary tract dilation in utero: Classification and clinical applications // *Radiology.*—1986.—Vol. 160.—P. 645—647.
14. Hodson C.H., Maling T.M.G., McManamon P.H. et al. The pathogenesis of reflux nephropathy (chronic atrophic pyelonephritis) // *British J. Radiol.*—1975.—Vol. 48.—Suppl. 13.—P. 1—25.
15. International Reflux Study in Children: International system of radiographic grading of vesicoureteric reflux // *Pediatr. Radiol.*—1986.—Vol. 105.—P. 15.
16. International Reflux Study Committee Report: Medical versus surgical treatment of primary vesicoureteral reflux: a prospective international reflux study in children // *J. Urol.*—1981.—Vol. 125.—P. 277.
17. International Reflux Study in Children. Five year study of medical or surgical treatment in children with severe reflux: radiological findings // *Pediatr. Nephrol.*—1992.—Vol. 6.—P. 223—230.
18. Jungers P., Houillier P., Chauveau D. et al. Pregnancy in women with reflux nephropathy // *Kidney Int.*—1996.—Vol. 50.—P. 593—599.
19. King L.R. Fetal hydronephrosis // *Mayo Clinic Proceedings.*—1995.—Vol. 70.—P. 601—602.
20. Mansfield J.T., Snow B.W., Cartwright P.C. et al. Complications of pregnancy in women after childhood reimplantation for vesicoureteral reflux: An update with 25 years of followup // *J. Urol.*—1995.—Vol. 154.—P. 787—790.
21. Noe H.N. The long-term results of prospective sibling reflux screening // *J. Urol.*—1992.—Vol. 148, Pt.2.—P. 1739.
22. Ransley P.G., Risdon R.A., Godley M.L. High pressure sterile vesicoureteral reflux and renal scarring: An experimental study in the pig minipig // *Contrib. Nephrol.*—1984.—Vol. 39.—P. 320—343.
23. Smellie J.M., Edwards D., Hunter N. et al. Vesicoureteral reflux and renal scarring // *Kidney Int.*—1975.—Vol. 8.—P. S65.
24. Smellie J.M., Prescod N.P., Shaw P.J. et al. Childhood reflux and urinary infection: A follow-up of 10—41 years in 226 adults // *Pediatr. Nephrol.*—1998.—Vol. 12.—P. 727—736.
25. Walsh G., Dubbins P.A. Antenatal renal pelvis dilation: A predictor of vesicoureteral reflux? // *Amer J. Radiol.*—1996.—Vol. 167.—P. 897—900.
26. Winberg J. Clinical aspects of urinary tract infection // *Pediatr. Nephrology, 2-d / Eds. M.A.Holliday, T.M. Barratt, R.L.Vernier.*—Baltimore: Williams and Wilkins.—1987.—P. 626—646.

Поступила в редакцию 10.03.99 г.

Перевод с английского П.В.Гавриленкова

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

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

- Передовые статьи
- Обзоры и лекции
- Оригинальные статьи
- Краткие сообщения
- Наблюдения из практики
- Методические сообщения
- Дискуссия и информация (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, наблюдения из практики, методические сообщения — 5 страниц; «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 вводить 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. **Библиографический список** (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.

Библиографический список 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 глянец). На обратной стороне каждого рисунка карандашом указываются фамилия первого автора, название статьи, номер рисунка и отмечаются верх и низ. На рисунках должно быть минимальное количество обозначений, все пояснения выносятся в подписи.

Данные, представленные на рисунках, не должны дублироваться 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.

Вниманию нефрологов и врачей диализа!

СЕВЕРО-ЗАПАДНАЯ АССОЦИАЦИЯ НЕФРОЛОГОВ И ВРАЧЕЙ ДИАЛИЗА

СЕВЕРО-ЗАПАДНАЯ АССОЦИАЦИЯ НЕФРОЛОГОВ И ВРАЧЕЙ ДИАЛИЗА, созданная в 1996 г., является межрегиональным общественным объединением, преследующим цель всемерно содействовать развитию нефрологии как отрасли науки и практической медицины.

АССОЦИАЦИЯ объединяет специалистов в области нефрологии и диализа.

АССОЦИАЦИЯ решает задачи поддержки научных исследований в нефрологии, совершенствования организации нефрологической помощи, содействия обмену профессиональной информацией.

АССОЦИАЦИЯ обеспечивает защиту законных профессиональных и авторских прав ее членов.

Все члены АССОЦИАЦИИ, своевременно уплачивающие членские взносы:

- регулярно получают журнал "НЕФРОЛОГИЯ" без дополнительных расходов на подписку;
- освобождаются от расходов по публикации тезисов одного доклада или конспекта лекций в сборниках трудов конференций и других научных мероприятий, организуемых АССОЦИАЦИЕЙ;
- имеют возможность получать консультации у ведущих специалистов филиала ФЕДЕРАЛЬНОГО ЦЕНТРА НЕФРОЛОГИИ И ДИАЛИЗА (на базе НИИ нефрологии СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова) по интересующим их научным и практическим вопросам нефрологии и диализа.

Желающих вступить в АССОЦИАЦИЮ просим выслать заявление на имя председателя Правления, засл. деят. науки РФ проф. С.И.Рябова.

Членский взнос за 1999 г. установлен в размере 120 руб., который необходимо выслать почтовым переводом на адрес АССОЦИАЦИИ Асановой Ирине Ивановне или перечислить на расчетный счет:

№ 407038106000200 00011, корр. счет № 30101810000000894, БИК 044033894, ф-л Санкт-Петербургского АКБ "МДМ-банк", Санкт-Петербург, ИНН 7813094079 с формулировкой перечисления: "Членский взнос (ФИО) за 1999 год".

Адрес ассоциации: 197022, филиал №1, Санкт-Петербург, ул. Л.Толстого, 17

