

# НЕФРОЛОГИЯ



# NEPHROLOGY

СЕВЕРО-ЗАПАДНАЯ АССОЦИАЦИЯ НЕФРОЛОГОВ И ВРАЧЕЙ ДИАЛИЗА

ГЛОМЕРУЛЯРНЫЙ ФИЛЬТР  
ПРИ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТЕ  
*Glomerular filter in glomerulonephritis*

ТЕРАПИЯ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА  
*Treatment of glomerulonephritis*

ОБМЕН БЕЛКА И ЛИПИДОВ  
ПРИ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТЕ  
*Metabolism of protein and lipids  
in glomerulonephritis*

ПРОБЛЕМЫ ГЕМОДИАЛИЗА  
*Problems of hemodialysis*

ЛИПИДЫ ПРИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ  
НЕФРОПАТИИ  
*Lipids in diabetic nephropathy*

ГЕМОДИНАМИКА ПРИ ГИПЕРТЕНЗИЯХ  
*Hemodynamics in hypertension*

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ПОЧЕЧНАЯ  
НЕДОСТАТОЧНОСТЬ  
*Experimental renal failure*

ДИСКУССИЯ. ДРУГИЕ МАТЕРИАЛЫ  
*Discussion. Other materials*

1

2001

ТОМ 5  
VOL. 5

# НЕФРОЛОГИЯ NEPHROLOGY



«ЭСКУЛАП»  
САНКТ-ПЕТЕРБУРГ • 2001

SAINT PETERSBURG PAVLOV STATE  
MEDICAL UNIVERSITY

NORTH-WEST NEPHROLOGY  
AND DIALYSIS ASSOCIATION

«MEDELEN» Ltd.

# NEPHROLOGY

## SCIENTIFIC PRACTICAL JOURNAL

ESTABLISHED IN NOVEMBER 1996

Editor-in-Chief

S.I.RYABOV

Vice Editors

I.G.Kayukov, A.V.Smirnov

Editorial Board

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

Executive Secretary

T.V.Abramova

### Editorial advisory board

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

**Volume 5 • № 1 • 2001**

AESCULAPIUS  
ST.PETERSBURG • 2001

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

СЕВЕРО-ЗАПАДНАЯ АССОЦИАЦИЯ  
НЕФРОЛОГОВ И ВРАЧЕЙ ДИАЛИЗА

АОЗТ «МЕДЕЛЕН»

# НЕФРОЛОГИЯ

## НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ОСНОВАН В НОЯБРЕ 1996 года

Главный редактор

С.И.РЯБОВ

Заместители главного редактора

И.Г.Каюков, А.В.Смирнов

Редакционная коллегия

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

Ответственный секретарь

Т.В.Абрамова

Редакционный совет

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



---

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

Журнал зарегистрирован Комитетом Российской Федерации по печати.  
Свидетельство № 016290 от 30.06.97.  
Сдан в набор 26.02.2001. Подписан в печать 04.04.2001.  
Формат бумаги 60х90<sup>1</sup>/<sub>8</sub>. Бумага офсетная. Печать офсетная. Печ. л. 7.  
Тираж 540 экз.

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

Отпечатано с готовых диапозитивов в издательстве «Левша».

**ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ**

РУМЯНЦЕВ А.Ш.  
Особенности обмена белков у больных  
с хроническим гломерулонефритом

**ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ**

ТУГУШЕВА Ф.А.  
Процессы перекисного окисления липидов  
и защитная роль антиоксидантной системы в норме  
и у больных с хроническим гломерулонефритом.  
Часть I

**ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ**  
**Клинические исследования**

АКИМОВА С.Л., ТИТОВА В.А.  
Исследование анионного покрытия гломерулярного  
фильтра у больных с мезангиально-  
пролиферативным гломерулонефритом

МУХИН И.В.  
Сравнительная эффективность лечения  
хронического гломерулонефрита

КЮРЕГЯН К.К., ЭСАУЛЕНКО Е.В., КОСТЕРЕВА Е.М.,  
ИСАЕВА О.В., ПОПОВА О.Е., АНТОНОВА Т.В.,  
МИХАЙЛОВ М.И.  
Частота выявления ДНК TTV среди пациентов,  
находящихся на программном гемодиализе

ВАСИЛЬЕВА И.А., ПЕТРОВА Н.Н.  
Нарушения когнитивных функций  
и психосоциальные характеристики больных,  
находящихся на лечении гемодиализом

ЛИСОВАЯ Н.А., НОСКИН Л.А., ЭМАНУЭЛЬ В.Л.,  
ПАПАЯН А.В., КОМАРОВ Г.Д.  
Дифференциация механизмов камнеобразования  
на основе комплексного изучения субфракционного  
состава, осмоляльности и кристаллизации солей  
мочи у детей с различной патологией почек

ПАНИН А.Г., ДЬЯЧУК Г.И., БАТЬКО А.Б.  
Применение антагонистов кальция в комплексном  
лечении больных с камнями мочеточников

ГРАЧЕВ А.В.  
Особенности внутрисердечной гемодинамики,  
ремоделирования и диастолической функции левого  
желудочка сердца у больных с почечно-  
паренхиматозными артериальными гипертониями

ЛИСОВАЯ Н.А., НОСКИН Л.А., ЭМАНУЭЛЬ В.Л.,  
КОМАРОВ Г.Д., ПАПАЯН А.В.  
Дифференциально-значимые сдвиги  
субфракционного состава мочи, определяемые  
методом лазерной корреляционной спектроскопии,  
в диагностике заболеваний почек у детей.  
Сообщение II

**LEADING ARTICLE**

7 RUMYANTSEV A.Sh.  
Specific features of protein metabolism in patients with  
chronic glomerulonephritis

**REVIEWS AND LECTURES**

19 TUGUSHEVA F.A.  
Lipid peroxidation processes and protective role of the  
antioxidant system in healthy subjects and in patients  
with chronic glomerulonephritis. Part I

**ORIGINAL ARTICLES**  
**Clinical investigations**

28 AKIMOVA S.L., TITOVA V.A.  
Investigation of anion sites of the glomerular  
filter in patients with mesangial-proliferative  
glomerulonephritis

35 MUKHIN I.V.  
Comparative efficiency of treatment of chronic  
glomerulonephritis

39 KYUREGYAN K.K., ESAULENKO E.V., KOSTEREVA E.M.,  
ISAEVA O.V., POPOVA O.E., ANTONOVA T.V.,  
MIKHAILOV M.I.  
Frequency of detection of DNA TTV among patients  
on maintenance hemodialysis

44 VASILIEVA I.A., PETROVA N.N.  
A cognitive deficit and psychosocial characteristics  
of hemodialysis patients

48 LISOVAYA N.A., NOSKIN L.A., EMANUEL V.L.,  
PAPAYAN A.V., KOMAROV G.D.  
Differentiation of calculogenesis mechanisms  
by the complex study of urine subfractional structure,  
osmolality and crystallization of urine salts in children  
with different renal diseases

56 PANIN A.G., DYACHUK G.I., BATKO A.B.  
Application of calcium antagonists in complex  
treatment of patients with ureterolithiasis

62 GRACHEV A.V.  
Peculiarities of intracardiac hemodynamics,  
left ventricular remodeling and diastolic function  
in patients with nephrogenic arterial hypertension

74 LISOVAYA N.A., NOSKIN L.A., EMANUEL V.L.,  
KOMAROV G.D., PAPAYAN A.V.  
Differentially significant shifts of subfractional  
composition of the urine determined by the method  
of laser correlation spectroscopy in the diagnosis  
of renal diseases in children.  
(II communication)

ДОБРОНРАВОВ В.А., ЖУЧИХИНА А.А.,  
КАРПОВА И.А., КРУПОТКИНА И.Г., МНУСКИНА М.М.,  
ОСТРОУМОВА М.Н.

Нарушения липидного состава крови у больных с  
сахарным диабетом I типа с нефропатией

### Экспериментальные исследования

ТИТОВА В.А., КЛЕМИНА И.К., ЕСАЯН А.М.,  
КОЗЛОВ В.В., БАРАБАНОВА В.В.

Исследование структурных изменений оставшихся  
нефронов крыс при субтотальной нефрэктомии

БЕРЕСНЕВА О.Н., БАРАБАНОВА Т.А.,  
ПАРАСТАЕВА М.М., ПЕНЧУЛ Н.А.

Экспериментальная хроническая почечная  
недостаточность, фуросемид, функциональная  
активность воротной вены и сократимость  
миокарда. Сообщение II

### НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ

МАЗУРЕНКО С.О., ШИШКИН А.Н., ЧЕЛНОКОВ Б.Н.,  
КАРПЕНКО П.Ф., СМІРНОВ Д.Р., ЯКОВЛЕВА Т.И.

Злокачественные новообразования почек у больных  
с хронической почечной недостаточностью,  
получающих лечение гемодиализом

### ДИСКУССИЯ И ИНФОРМАЦИЯ

БАГРОВ Я. Ю.

Клиническая физиология: выдумка или реальность?

82

DOBRONRAVOV V.A., ZHUCHIKHINA A.A.,  
KARPOVA I.A., KRUPOTKINA I.G., MNUSKINA M.M.,  
OSTROUMOVA M.N.

Lipid disorders in type I diabetic patients with  
nephropathy

### Experimental investigations

86

TITOVA V.A., KLEMINA I.K., ESSAYAN A.M.,  
KOZLOV V.V., BARABANOVA V.V.

Investigation of structural changes of the rest  
of nephrons in rats after subtotal nephrectomy

96

BERESNEVA O.N., BARABANOVA T.A.,  
PARASTAEVA M.M., PENCHUL N.A.

Experimental chronic renal failure, furosemide,  
contractile activity of the portal vein and myocardial  
contractility. Communication 2

### PRACTICAL NOTES

100

MAZURENKO S.O., SHISHKIN A.N., CHELNOKOV B.N.,  
KARPENKO P.F., SMIRNOV D.R., YAKOVLEVA T.I.

Renal malignancies in patients with chronic renal  
failure undergoing dialysis

### DISCUSSION AND INFORMATION

104

BAGROV Ya.Yu.

Clinical physiology: fiction or reality?



© А.Ш.Румянцев, 2001  
УДК 612.015.348:616.611-002-036.12+577.1

*А.Ш.Румянцев*

## ОСОБЕННОСТИ ОБМЕНА БЕЛКОВ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ

*A.Sh.Rumyantsev*

## SPECIFIC FEATURES OF PROTEIN METABOLISM IN PATIENTS WITH CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS

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

**Ключевые слова:** хроническая почечная недостаточность, внутрисосудистый протеолиз, миоглобин, среднемолекулярные пептиды.

**Key words:** chronic renal failure, intravascular proteolysis myoglobin, middle molecules.

Обмен белков состоит из двух противоположных по направленности процессов — синтеза и распада. Первый из них закодирован в геноме и поэтому более устойчив к эндо- и экзогенным воздействиям. При отсутствии мутаций активность синтеза зависит главным образом от количества свободных аминокислот и энергообеспеченности организма. Снижение скорости синтеза белков часто связано с недостаточным его поступлением (с пищей), с потерями (с калом и мочой), с недостаточной калорийностью диеты либо регуляторными нарушениями.

Своего рода «эталонным» белком, на примере которого изучались процессы обмена протеинов, является альбумин. В настоящее время альбуминами называют хорошо растворимые стабильные глобулярные белки. Сывороточный альбумин человека — это глобулярный белок, принадлежащий к мультигенному семейству белков, включающему в себя  $\alpha$ -фетопротеин, группоспецифический компонент, витамин D, связывающий протеин и альбумин. Молекула альбумина состоит из 585 аминокислотных остатков и имеет молекулярную массу около 66 400 дальтон.

Синтезируется альбумин в печени, где синтез 1 полипептидной цепи предшественника — преальбумина — происходит примерно за 1,5 мин, а образование каждой дисульфидной связи занимает 30 с [72]. Затем от преальбумина отщепляется гексапептид, и альбумин выходит из синтезирующей клетки. От начала синтеза до этого момента проходит 20–30 мин. За 24 ч в организме синтезируются 10–15 г альбумина. Концентрация альбумина в плазме крови — 35–50 г/л, в лимфе — 15–36 г/л, в межклеточной жидкости — 3 г/л, в ликворе — 0,3 г/л. Всего в плазме — 120–140 г альбумина (40%), вне кровяного

русла — 360 г (60%), т. е. в организме человека находится около 500 г альбумина [6].

Масса альбумина, находящегося в плазме, составляет 47–62% от всех ее белков. Благодаря самой высокой среди белков молярной концентрации (около 0,7 ммоль/л) альбумин вносит решающий вклад (около 80%) в поддержание онкотического давления [72].

Альбумин обладает рядом ценных свойств, среди которых особое внимание привлекают связывание и транспорт низкомолекулярных эндо- и экзогенных лигандов. Круг веществ, способных связываться с альбумином, огромен: лекарственные препараты, метаболиты (важнейшие — жирные кислоты и гемовые производные), гормоны, ионы металлов, красители. Точное число лигандов, которое способно связать молекула альбумина, неизвестно, иногда оно превышает 10. Связывание 1 молекулы лиганда массой около 300 дальтон радикально меняет свойства альбуминовой глобулы. Такая конформационная подвижность возможно связана с участием альбумина в неспецифической реакции адаптации [12].

Следует отметить, что связывание некоторых лигандов способно влиять на устойчивость молекулы альбумина. В частности, речь идет о связывании мочевины с альбумином. Хорошо известно, что протеолизу подвергаются лишь модифицированные молекулы альбумина. Высказывается мнение о том, что мочевины, связываясь именно с реакционноспособными участками альбумина в пропорции 1:1, предохраняет последний от воздействия протеаз [5, 10].

Белки деградируют энзиматически. В связи с тем, что в лизосомах имеется полный набор белковых гидролаз, способных расщепить все



белки клетки, их считают основным местом деградации белка. Неодинаковая скорость обмена различных белков обусловлена разной скоростью их входа в лизосому.

Возможны следующие пути вовлечения лизосом в процессы тканевого повреждения:

1) перегрузка вакуольного аппарата из-за несоответствия переваривающей способности лизосом количеству и качеству субстратов;

2) вторичная активация лизосом в ответ на повреждение клетки;

3) прямое действие ферментов лизосом на структуры клетки при повреждении лизосомальных мембран.

Недавно показано, что внутриклеточный катаболизм белков происходит не только в лизосомах, но и по так называемому АТФ-убиквитиновому пути [30]. В соответствии с этой схемой белок ковалентно связывается с небольшим белковым кофактором — убиквитином — в многоступенчатом процессе, включающем участие трех энзимов и АТФ. Далее белок преобразовывается в большой 26S протеасомный комплекс и в ходе АТФ-зависимого процесса происходит высвобождение убиквитина. Регуляция этого процесса связана с двумя механизмами. Во-первых, убиквитин способен избирательно соединяться с определенным ферментом, активизируя его. Во-вторых, активный сайт 26S протеасомы изолирован в центральной части цепи. В эту область возможен вход только денатурированного белка [67].

Помимо этого, имеются еще ряд протеолитических ферментов, функционирующих в кровяном русле. Им противостоит система антипротеаз, среди которых особого внимания заслуживают  $\alpha_1$ -протеазный ингибитор (АПИ) и  $\alpha_2$ -макроглобулин (А2МГ).

АПИ локализован в  $\alpha_1$ -глобулиновой фракции. На его долю приходится 90% общей анти трипсиновой активности плазмы, поэтому его сначала называли анти трипсином. Позднее оказалось, что он связывает и другие ферменты, в связи с чем его переименовали в АПИ.

АПИ составляет 75% фракции  $\alpha_1$ -глобулинов и содержит 12,5% углеводов. Он состоит из 294 аминокислот и имеет молекулярную массу 55 000 дальтон. Концентрация АПИ составляет 2 г/л или 36 мкмоль/л. Сначала фермент синтезируется в печени в виде неактивного предшественника, потом переходит в активную форму протеолитическим отщеплением N-концевого 20-членного пептида. Есть формы АПИ печеночная и секреторная. Последняя синтезируется не только гепатоцитами, но и моноцитами. Период полужизни АПИ составляет 4–6 дней. Он способен инактивировать в основном трипсин и эластазу, но может — коллагеназу, тром-

бин, плазмин, ренин, калликреин, акрозин, факторы Ха, XIa и другие ферменты.

А2МГ — гликопротеин с молекулярной массой 725 000 дальтон содержится в составе  $\alpha_2$ -глобулиновой фракции в плазме здоровых лиц в концентрации 2,0–2,5 г/л. Структура А2МГ представлена тетрамером идентичных субъединиц, каждая из которых состоит из 145 аминокислот. Синтез А2МГ также происходит в печени.

А2МГ образует комплексы с протеиназами всех классов, регулирует протеолитическую активность ферментов крови и тканей. Действует в 3 этапа. Сначала в результате частичного протеолиза А2МГ образует с протеиназой непрочный комплекс, затем фермент расщепляет специфическую пептидную связь (участок-приманка, действующая как естественный субстрат для протеиназы), что приводит к конформационному изменению молекулы А2МГ. Затем протеиназа ковалентно (т. е. — прочно) присоединяется к молекуле А2МГ (участок-приманка), что сопровождается образованием компактной структуры. Подобный механизм действия уникален и носит название «гипотеза ловушки». Таким образом, А2МГ не полностью подавляет каталитическое действие протеиназ, а лишь суживает их субстратную специфичность. Поэтому он скорее рестриктор ферментативных функций протеиназ.

Лучше всего А2МГ подавляет активность трипсина, химотрипсина, эластазы, катепсина, несколько слабее — плазмина и тромбина.

А2МГ ингибирует действие клеток киллеров и антителозависимую опосредованную клетками цитотоксичность. Способен связываться с клетками РЭС, меняя их реакции на лимфокины, антигены, хемотаксические факторы и т. д.

А2МГ способствует угнетению и удалению вредных для организма эндопротеаз эндогенного (ферменты каскада свертывания крови, поврежденных тканей, очагов воспаления) или экзогенного (протеиназы микроорганизмов) происхождения. Комплексы А2МГ с протеиназами элиминируются посредством макрофагов и фибробластов.

#### **Особенности катаболизма белков у больных с ХГН без нарушения функции почек**

Сведения об особенностях катаболизма белков у больных с ХГН без нарушения функции почек недостаточны. Основным объектом внимания исследователей служит нефротический синдром. Выбор его обусловлен тем обстоятельством, что у пациентов с высокой протеинурией отмечается быстрое развитие хронической почечной недостаточности [3, 11, 54]. Ответ-



ственные за это механизмы имеют прямое отношение к обмену белков [13, 75].

При нефротическом синдроме наблюдаются изменения всех звеньев обмена белка. Так, показано снижение выработки соляной кислоты и интрагастрального протеолиза, что приводит к снижению всасывания аминокислот в желудочно-кишечном тракте [8]. Важную роль играет качественный состав белков, теряемых с мочой. Так, при высокой протеинурии в моче, особенно при фокальном гломерулосклерозе, появляются продукты белкового происхождения, активирующие систему комплемента:  $iC_{3b}$  и  $B_b$ , а также  $C_9$  [68]. Это приводит к повреждению проксимальных канальцев и нарушению тубулогломерулярного механизма обратной связи [2].

Развитие артериальной гипертензии при нефротическом синдроме также относят к прогностически неблагоприятным факторам [44, 77]. Учитывая то, что в образовании ангиотензина участвуют ряд ферментов, его высокая концентрация при заболеваниях почек связана в том числе и с нарушениями ферментативной обеспеченности этого процесса.

У больных с нефротическим синдромом отмечено снижение концентрации АПИ в сыворотке крови до 50% и более от величины нормальных значений. Интересно, что степень его повышения находится в отрицательной корреляционной связи с активностью гломерулонефрита [4, 15, 53]. В качестве причин этого высказывались следующие:

- 1) генетическая (врожденный дефицит АПИ);
- 2) заболевания печени (снижение синтеза АПИ);
- 3) повышенная потеря с мочой;
- 4) повышенное потребление (например, при активации калликреин-кининовой системы).

Однако врожденный дефицит АПИ выявляют в очень небольшом проценте случаев. Чаще это связано с расовой принадлежностью пациентов. При сравнении тяжести течения нефротического синдрома у представителей разных рас выявлено, что у афроамериканцев частота встречаемости менее функционально активного АПИ (V аллель) в 10 раз выше, чем у белых [36, 42]. Сочетание ХГН и заболеваний печени (особенно цирроз) действительно сопровождается снижением концентрации АПИ, однако, встречается не столь часто [35, 69].

При изучении экскреции АПИ при нефротическом синдроме было выявлено очень небольшое количество его в моче, что не могло повлиять на концентрацию в крови [87].

В связи с тем, что перечисленные факторы оказались не столь важны, в настоящее время наиболее значимой причиной снижения АПИ

при нефротическом синдроме считают его повышенное потребление. Показано, в частности, что большое его количество расходуется на ингибирование тромбина. Кроме того, АПИ принимает участие в регуляции цитокинов. Так, ингибируя протеиназу-3, он снижает выделение моноцитами интерлейкина-8 [27, 73].

Данные литературы о синтезе белков при нефротическом синдроме противоречивы. Так, большое значение в регуляции обмена белков придают инсулиноподобному фактору роста. В частности отмечают его активирующий эффект на синтез белка. При нефротическом синдроме показано снижение его концентрации за счет снижения синтеза в печени [43]. Вместе с тем, при нефротическом синдроме синтез альбумина и трансферрина в печени увеличен [82].

Выраженная протеинурия, несомненно, должна приводить к компенсаторным изменениям в обмене белка. Однако к каким именно — остается неясным. Достаточно определенная информация имеется в отношении А2МГ. При нефротическом синдроме его концентрация в крови повышена несмотря на большую потерю с мочой [31].

Неселективная протеинурия характерна лишь для хронического гломерулонефрита с нефротическим синдромом, сопровождающимся массивной потерей белка. Однако даже в этом случае экскреция с мочой таких крупномолекулярных энзимов, как А2МГ, характерна лишь для стероидрезистентных форм хронического гломерулонефрита [74]. Наличие в моче А2МГ сопровождается изменениями протеолитической активности мочи у крыс с экспериментальным нефритом (адриамицин-индуцированным). Так, она снижается как при pH 5,4 на 21%, так и при pH 7,4 — на 37% [83].

Определенную роль в развитии катаболизма белков может играть усиление перекисного окисления липидов (ПОЛ), в связи с тем, что это способствует дестабилизации клеточных (в том числе и лизосомальных) мембран. Имеются данные в пользу как усиления образования гидроперекисей липидов, так и ослабления антиоксидантной защиты. В частности отмечено увеличение потери с мочой SH-групп [1, 79]. Кроме того, показано, что цитокины, продукция которых при хроническом гломерулонефрите возрастает, активно участвуют в этом процессе [39].

Таким образом, сведения об обмене белков у больных с хроническим гломерулонефритом без нарушения функции почек противоречивы. Имеющиеся данные относятся лишь к нефротическому синдрому. Вместе с тем, особенности катаболизма белков при других клинических формах хронического гломерулонефрита практически не изучены.



Нами обследованы 114 больных с хроническим гломерулонефритом с нормальной функцией почек. У больных с изолированным мочевым синдромом отмечалось небольшое увеличение концентрации среднемoleкулярных пептидов (СМП)  $791 \pm 30$  мкмоль/л ( $t=2,3$ ;  $p<0,05$ ) и миоглобина (МГ)  $91 \pm 15$  нг/мл ( $t=2,2$ ;  $p<0,05$ ) в сыворотке крови, что свидетельствовало о повышении проницаемости клеточных мембран и усилении протеолиза. В качестве компенсаторной реакции на поступление в кровь дополнительного количества пептидного материала из клеток увеличивалась общая протеолитическая активность крови (ОПА)  $6,19 \pm 0,21$  мкмоль/(дл · мин) ( $t=3,9$ ;  $p<0,01$ ). Соответственно возрастала активность АПИ ( $36,1 \pm 0,96$  ИЕ/мл;  $t=4,8$ ;  $p<0,001$ ) и А2МГ ( $6,06 \pm 0,13$  ИЕ/мл;  $t=4,2$ ;  $p<0,001$ ). В результате активности протеолитической и антипротеазной систем крови были сбалансированы — коэффициент активации внутрисосудистого протеолиза (КАВП), рассчитанный как отношение ОПА к суммарной антипротеазной активности в процентах от должной величины, составил  $1,02 \pm 0,01$ . Таким образом, с точки зрения обмена белков, при изолированном мочеvom синдроме отмечались начальные его нарушения. Причиной подобных изменений являлась реакция ферментных систем крови на усиление внутриклеточного протеолиза и выхода пептидного материала в кровь в условиях повышения проницаемости клеточных мембран.

У пациентов с сочетанием мочеvom синдрома и артериальной гипертензии концентрация среднемoleкулярных пептидов в сыворотке крови не отличалась от предыдущей  $813 \pm 36$  мкмоль/л ( $t=0,21$ ;  $p>0,1$ ). Концентрация МГ в сыворотке крови была выше, чем в предыдущей группе —  $208 \pm 25$  нг/мл ( $t=4,01$ ;  $p<0,001$ ). ОПА сохранялась повышенной до  $6,13 \pm 0,13$  мкмоль/(дл · мин) ( $t=3,6$ ;  $p<0,01$ ). В то же время активность антипротеаз была выше, чем при изолированном мочеvom синдроме: АПИ —  $40,1 \pm 0,7$  ИЕ/мл ( $t=12,87$ ;  $p<0,005$ ), А2МГ —  $7,06 \pm 0,11$  ИЕ/мл ( $t=5,27$ ;  $p<0,001$ ). В данной группе повышение МГ не было связано со снижением активной массы тела, анемия у больных отсутствовала. Это позволяло думать, что источником более высокой миоглобинемии при сочетании мочеvom синдрома и артериальной гипертензии являлась гладкая мускулатура сосудов. Наряду с этим отмечалось повышение активности антипротеаз, что приводило к снижению КАВП до  $0,87 \pm 0,01$  ( $t=7,57$ ;  $p<0,001$ ).

Нефротический синдром служит классическим критерием высокой активности хронического гломерулонефрита. Несмотря на то, что при нефротическом синдроме потеря всех компонентов плазмы крови максимальна, концент-

рация СМП была в 2 раза выше, чем в двух предыдущих группах —  $1617 \pm 67$  мкмоль/л ( $t=11,2$ ;  $p<0,001$ ), а МГ в 1,5 раза выше —  $384 \pm 73$  нг/мл ( $t=3,9$ ;  $p<0,01$ ). Причиной такого выража СМП послужило повышение ОПА. Действительно, величина этого показателя была максимальной:  $8,22 \pm 0,32$  мкмоль/(дл · мин) ( $t=7,34$ ;  $p<0,001$ ). Вместе с тем, активность антипротеаз оказалась ниже, чем в предыдущей группе: АПИ —  $34,5 \pm 1,68$  ИЕ/мл ( $t=3,62$ ;  $p<0,001$ ), а А2МГ —  $5,51 \pm 0,40$  ИЕ/мл ( $t=4,9$ ;  $p<0,001$ ). В целом активность интрасосудистого протеолиза была максимальной: КАВП —  $1,40 \pm 0,03$  ( $t=18,67$ ;  $p<0,001$ ).

Нефротический синдром, с точки зрения нарушений метаболизма белка, очень интересен. При нем возрастает роль всех факторов, ведущих к развитию белково-энергетической недостаточности (БЭН). Увеличивается потеря белка с мочой, снижается аппетит, а значит и поступление пищевого белка, а также усиливается протеолиз. В подобной ситуации единственным фактором компенсации может быть усиление синтеза белка, что и происходит [9, 50]. В том случае, когда этого не происходит, развивается смешанная форма БЭН.

При сочетании нефротического синдрома и артериальной гипертензии средний возраст больных составил  $38,9 \pm 4,4$  года, длительность заболевания —  $3,2 \pm 0,9$  года. Концентрация СМП в сыворотке крови также не отличалась от предыдущей группы  $1514 \pm 50$  мкмоль/л, но уровень МГ был достоверно выше  $597 \pm 96$  нг/мл ( $t=2,1$ ;  $p<0,05$ ).

Величина ОПА составляла  $7,83 \pm 0,25$  мкмоль/(дл · мин), активность АПИ —  $33,5 \pm 0,78$  ИЕ/мл, А2МГ —  $5,47 \pm 0,13$  ИЕ/мл. Следовательно выраженность интрасосудистого протеолиза была такой же, как и при нефротическом синдроме без артериальной гипертензии: КАВП —  $1,40 \pm 0,03$  ( $t=1,1$ ;  $p>0,1$ ).

Судя по характеру отклонений изучавшихся показателей от нормальных значений, при любом клиническом варианте ХГН отмечалось усиление протеолиза. Очевидно, что различия в структуре нарушений протеолитической и антипротеазной систем сохранялись независимо от того, в абсолютных или относительных единицах они были представлены. Прослеживалась их связь с клиническими проявлениями ХГН.

Так, при изолированном мочеvom синдроме отмечалось пропорциональное увеличение активности обеих систем, в результате чего КАВП практически был равен единице. При сочетании мочеvom синдрома и артериальной гипертензии отмечалось непропорциональное увеличение активности обеих систем с преобладанием антипротеазной. Таким образом, у больных



без нефротического синдрома усиление катаболизма белка сопровождалось адекватным либо даже избыточным нарастанием активности антипротеаз. В этих условиях развития белково-энергетической недостаточности (БЭН) у больных не происходило.

При нефротическом синдроме увеличение активности обеих систем было выражено максимально, но непропорционально. Отмечалось преобладание активности протеолитической системы примерно в 1,5 раза, что в сочетании со значительной протеинурией вело к развитию смешанной формы БЭН.

При ХГН с сохраненной функцией почек протеолитическая и антипротеазная система функционировали достаточно синхронно. Так, при изолированном мочевого синдрома между ОПА и системой антипротеаз существовала взаимосвязь, близкая к функциональной. В связи с этим, преимущественного влияния на КАВП по отдельности ни один из приведенных показателей не оказывал. У больных с сочетанием мочевого синдрома и артериальной гипертензией связь ОПА с антипротеазами исчезала, но одновременно выявлялось влияние антипротеаз на КАВП. При нефротическом синдроме восстанавливалась взаимосвязь между ОПА и антипротеазами, а на величину КАВП оказывала влияние лишь активность А2МГ. При сочетании нефротического синдрома и артериальной гипертензии сохранялась связь между ОПА и антипротеазами, а на КАВП влияние оказывала только ОПА.

#### **Особенности катаболизма белков при ХПН**

Нарушение обмена белков при ХПН обусловлено несколькими причинами:

- 1) недостаточная белково-энергетическая ценность диеты;
- 2) рассогласованность отдельных звеньев обмена белка;
- 3) интеркуррентные инфекции, ведущие к усилению катаболизма белков и снижению белковых запасов.

Нагрузка белком в обычных условиях сопровождается тремя основными следствиями: снижается деградация аминокислот, снижается распад белка и возрастает его синтез. При ХПН все эти процессы нарушаются. В частности, метаболический ацидоз блокирует первые два [29, 65].

Считают, что синтез протеинов у больных с ХПН нарушается при низком потреблении белка, а также в связи с тем, что при уремии интоксикации развиваются специфические дефекты метаболизма аминокислот, возникает резистентность к факторам роста [38].

Важными причинами усиленной деградации белков при ХПН являются резистентность к

стимулирующему действию инсулина на синтез протеинов и его угнетающему — на их катаболизм. Механизмы недостаточно ясны. Известно, что снижение толерантности к глюкозе при ХПН приводит к недостаточности энергоемких процессов обмена веществ в клетке. В качестве компенсаторной реакции в таких случаях используется усиление глюконеогенеза, что требует усиленного распада белков [85].

Повышение концентрации кортикостерона при ХПН усиливает распад незаменимых аминокислот (АК) с разветвленной углеродной цепью. Кроме того, при уремии нарушается  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ -транспорт, что ведет к развитию внутриклеточного ацидоза, активизирующего АТФ-убиквитин-зависимый протеолитический путь [33, 41].

Отмечено, что при ацидозе снижается синтез мочевины вследствие угнетения активности ферментов ее цикла. Кроме того, ацидоз вызывает резистентность к гормону роста и инсулиноподобному фактору роста-1, снижая, таким образом, синтез белков [32].

Метаболический ацидоз, обусловленный нарушением  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ -транспорта, ведет к развитию внутриклеточного ацидоза, что вызывает усиление катаболизма белков скелетных мышц в связи с активацией АТФ-убиквитин-протеасомного пути протеолиза. Происходит усиленное окисление АК с разветвленной углеродной цепью за счет активизации декарбоксилазы кетокислот с разветвленной углеродной цепью. Показано, что этот эффект исчезает у адреналэктомированных крыс [41]. Для коррекции ацидоза при отсутствии ХПН активизируется процесс аммониягенеза в почках. Субстратами для него служат выделяющиеся из мышц аланин и глицин, а из печени глутамат и глутамин. При снижении выделительной функции почек образование иона аммония нарушается, что приводит к усилению распада мышечных белков [49]. Менее изучено влияние метаболического ацидоза на синтез белков. Однако имеются данные о том, что он снижает скорость синтеза альбумина [19].

Чаще всего развитие метаболического ацидоза связывают с развитием уремии интоксикации. Вместе с тем показано, что метаболический ацидоз практически не встречается без диетарных нарушений. Поэтому выделить раздельное влияние ацидоза и недостаточной диеты весьма сложно [19, 61].

Известно, что нарушения обмена некоторых аминокислот могут усиливать метаболический ацидоз. Так, щавелевая кислота синтезируется из глицина и серина. Аминокислоты, содержащие серу (цистеин, метионин) и фосфор (фосфосерин) метаболизируются до серной и фос-



формной кислот. Эти соединения, а также некоторые другие, которые образуются вследствие катаболизма белка или нуклеиновых кислот (мочевая, гиппуровая, глюкуроновая кислоты), не подвергаются дальнейшим превращениям в организме и, согласно современным представлениям в определенной степени могут служить источниками ионов водорода. В то же время углеводы легко окисляются до  $H_2O$  и  $CO_2$ , который частично элиминируется легкими, частично расходуется на восстановление резервов  $HCO_3^-$  в бикарбонатной буферной системе организма [29]. Отсюда делается вывод, что снижение количества белка в диете и замещение его углеводами для поддержания достаточной калорийности питания может уменьшать проявления метаболического ацидоза при ХПН.

Пищевые белки являются важным источником фосфатов [16]. Очевидно, что высокое содержание протеинов в рационе может способствовать нарастанию гиперфосфатемии. Последняя служит главным стимулом для гиперпродукции паратгормона, которому отводят серьезную катаболическую роль при ХПН.

Клиницистам хорошо известен факт потери мышечной массы по мере прогрессирования ХПН. Это происходит за счет распада длительно живущих белков (актин, миозин), которые составляют до 70% активной массы тела. На экспериментальных животных показано, что при метаболическом ацидозе потеря мышечной массы осуществляется за счет активизации убиквитин-протеасомного пути [18]. В частности при инкубации атрофированной мышцы с блокаторами лизосомальных или кальций-активируемых протеиназ усиленный протеолиз сохраняется. Его активность снижается только после блокады образования АТФ [63, 66]. Повышение концентрации в мышце убиквитин-связанных белков совпадает с максимальной скоростью деградации белка [89].

Таким образом, при ХПН обмен белков нарушен в связи со снижением его потребления, синтеза, а также усилением катаболизма. Однако детального изучения особенностей этих изменений в зависимости от стадии ХПН не производилось. Экспериментальные исследования выполнялись в ходе острого опыта, результаты которого не могут быть полностью перенесены на больного человека с хронической патологией почек. Исследования, выполнявшиеся на больных, касаются главным образом преддиализного периода. Практически отсутствуют данные о белковых нарушениях на ранних стадиях ХПН.

Нами обследованы 142 больных с разными стадиями ХПН. У больных с I ст. ХПН отмечалось повышение концентрации СМП в сыво-

ротке крови до  $976 \pm 37$  мкмоль/л ( $t=4,5$ ;  $p<0,001$ ), МГ — до  $384 \pm 42$  нг/мл ( $t=3,8$ ;  $p<0,01$ ). Первый из этих показателей не отличался от такового в группе больных с нормальной функцией почек без нефротического синдрома. В то же время второй соответствовал уровню при нефротическом синдроме. Подобные различия были не вполне очевидны. Предполагалось, что увеличение проницаемости клеточных мембран, о чем свидетельствовал высокий уровень МГ, должно было сопровождаться более существенным увеличением концентрации СМП.

Результаты изучения активности протеолитической и антипротеазной систем крови были следующими. ОПА оказалась повышенной до  $5,79 \pm 0,14$  мкмоль/(дл·мин) ( $t=4,4$ ;  $p<0,001$ ). Однако активности АПИ и А2МГ практически не отличались от нормальных значений: соответственно,  $29,7 \pm 0,8$  ИЕ/мл ( $t=0,65$ ;  $p>0,1$ ) и  $4,93 \pm 0,13$  ИЕ/мл ( $t=0,17$ ;  $p>0,1$ ). В результате отмечалось повышение КАВП до  $1,16 \pm 0,02$  ( $t=4,4$ ;  $p<0,001$ ).

При ХПН IIА ст. концентрация СМП повышалась до  $1234 \pm 33$  мкмоль/л ( $t=5,03$ ;  $p<0,001$ ), МГ — до  $713 \pm 77$  нг/мл ( $t=3,75$ ;  $p<0,01$ ). ОПА сохранялась повышенной  $5,31 \pm 0,09$  мкмоль/(дл·мин) ( $t=3,65$ ;  $p<0,01$ ). Вместе с тем, снижалась активность АПИ до  $26,5 \pm 0,4$  ( $t=3,8$ ;  $p<0,01$ ), а также А2МГ — до  $4,49$  ( $t=4,5$ ;  $p<0,001$ ). Соответственно, величина КАВП оставалась повышенной до  $1,18 \pm 0,01$ , как и при ХПН I ст. ( $t=0,66$ ;  $p>0,1$ ). При выполнении многофакторного пошагового регрессионного анализа выявили, что увеличение КАВП сопровождалось снижением концентрации мочевины крови ( $R^2=0,69$ ;  $F=5,5$ ;  $p<0,01$ ). Эти данные можно считать косвенным подтверждением того, что при прогрессировании ХПН метаболизм белков постепенно переключается с обычного пути катаболизма на путь неполного протеолиза.

При ХПН IIБ ст. отмечалось дальнейшее повышение в сыворотке крови концентрации СМП до  $2012 \pm 219$  мкмоль/л ( $t=4,9$ ;  $p<0,001$ ), а также МГ — до  $2115 \pm 389$  нг/мл ( $t=3,52$ ;  $p<0,001$ ). ОПА практически не отличалась от нормальных значений —  $5,01 \pm 0,11$  мкмоль/(дл·мин) ( $t=0,42$ ;  $p>0,1$ ). Активность антипротеаз продолжала снижаться: АПИ — до  $22,9 \pm 0,7$  ИЕ/мл ( $t=4,5$ ;  $p<0,001$ ), А2МГ — до  $3,79 \pm 0,10$  ИЕ/мл ( $t=5,4$ ;  $p<0,001$ ). Величина КАВП была выше, чем при ХПН IIА ст. —  $1,31 \pm 0,02$  ( $t=6,06$ ;  $p<0,001$ ). Таким образом, активность протеолиза увеличивалась и это происходило за счет преимущественного снижения активности антипротеаз. При выполнении многофакторного пошагового регрессионного анализа была выявлена группа факторов, совместно влиявших на величину



КАВП: концентрация альбумина и мочевины крови, а также СОЭ ( $R^2=0,62$ ;  $F=13,9$ ;  $p<0,001$ ). Следовательно, усиление протеолиза при ХПН IIБ ст. уже не зависело от степени нарушения функции почек и приводило к снижению пула висцеральных белков за счет активизации неполного протеолиза. Влияние СОЭ было обусловлено тем, что при развернутой клинической картине уремии практически у всех больных имеются какие-либо очаги хронического воспаления.

При ХПН IIIА ст. концентрация СМП в сыворотке крови продолжала увеличиваться до  $3413\pm 283$  мкмоль/л ( $t=3,9$ ;  $p<0,01$ ). Одновременно с этим уровень МГ снизился до  $768\pm 147$  нг/мл, что не отличалось от такового при ХПН IIА ст. Подобная динамика развивалась параллельно снижению массы тела ( $t=-0,77$ ;  $Z=8,9$ ;  $p<0,001$ ). В связи с тем, что МГ содержится в основном в мышечной ткани, выявленное изменение было связано с истощением депо МГ при ХПН IIIА ст.

ОПА при ХПН IIIА ст. снизилась и впервые ее уровень оказался ниже нормальных значений:  $4,17\pm 0,20$  мкмоль/(дл·мин), ( $t=4,2$ ;  $p<0,01$ ). Продолжалось также снижение активности АПИ до  $20,2\pm 1,1$  ИЕ/мл ( $t=2,4$ ;  $p<0,05$ ) и А2МГ до  $3,37\pm 0,19$  ИЕ/мл ( $t=2,2$ ;  $p<0,05$ ). Сохранялась диспропорция между снижением ОПА и активности антипротеаз, в связи с чем КАВП был повышен до  $1,23\pm 0,01$  ( $t=3,46$ ;  $p<0,01$ ).

Был проведен множественный пошаговый регрессионный анализ, который позволил выделить лишь один фактор, наиболее существенно влиявший на величину КАВП ( $R^2=0,69$ ;  $F=8,4$ ;  $p<0,001$ ): гемоглобин. Таким образом, при ХПН IIIА ст. сохранялось усиление интрасосудистого протеолиза, что определенным образом усиливало анемию. На этой стадии ХПН уровень МГ переставал отражать проницаемость мембран миоцитов и его снижение было обусловлено уменьшением активной массы тела.

В процессе развития ХПН в отличие от пациентов с нормальной функцией почек на показатели обмена белков все большее влияние оказывало снижение клубочковой фильтрации. Наиболее значимо это было при ХПН IА ст. В этом периоде протеолиз реализовывался по обычной схеме, когда деградация белка происходила до конечного продукта — мочевины.

При ХПН IIА и IIБ ст. отмечалось существенное усиление незавершенного протеолиза. Об этом свидетельствовала инверсия связи между КАВП и мочевиной. При этом при ХПН IIБ ст. этому способствовала активизация очагов воспаления, сопровождавшаяся увеличением СОЭ. На данной стадии возникало существенное усиление катаболизма белков на фоне срыва компен-

саторных возможностей, что приводило к снижению уровня альбумина крови.

Наконец, при ХПН IIIА ст. увеличение КАВП начинало значимо влиять на концентрацию гемоглобина. Таким образом, при выраженной ХПН тяжесть анемии была связана с интоксикацией, обусловленной уремией как таковой, а также активностью очагов воспаления. Интоксикация приводила также к усилению незавершенного протеолиза. В результате неполного протеолиза образовывалось меньше аминокислот в пересчете на 1 г распавшегося белка. Учитывая недостаточное поступление белка с пищей (малобелковая диета), уменьшался пул аминокислот, необходимых для синтеза гемоглобина.

#### **Особенности катаболизма белков у больных с ХПН, получающих лечение хроническим гемодиализом**

Причины нарушений обмена белков у диализных больных можно условно разделить на 2 группы. К первой из них следует отнести причины, связанные с уремической интоксикацией, а ко второй — связанные непосредственно с процедурами внепочечного очищения крови. Однако о какой бы из них ни шла речь, результатом является развитие БЭН.

БЭН — состояние, при котором потребности организма в белке и энергии не обеспечиваются питанием [84]. На основании Международной статистической классификации болезней, травм и причин смерти 10-го пересмотра, выделяют 3 основные формы БЭН: маразм, квашиоркор и смешанную (маразм — квашиоркор). Основными признаками маразма являются снижение массы тела, истощение энергетических (подкожно-жировая клетчатка) и периферических белковых запасов (атрофия скелетных мышц), при сохранной функции печени и других внутренних органов. Все эти изменения развиваются на фоне вторичного иммунодефицита. При квашиоркоре масса тела обычно нормальная, но развивается гипопроteinемия. Помимо этого, возникают отеки, десквамация кожи и изменения ее дериватов, дистрофические и функциональные нарушения висцеральных органов, в первую очередь гепатомегалия с нарушением функций печени. Смешанную форму диагностируют при снижении массы тела, а также при наличии белкового (периферического и висцерального), энергетического, а также иммунного дефицита [84].

БЭН оказывает существенное влияние на заболеваемость и смертность, сроки и стоимость лечения, а также качество жизни диализных больных [59, 80].

Не менее  $1/3$  пациентов на гемодиализе (ГД) имеют БЭН, причем у 8–10% из них — тяжелой



степени [57]. Объясняют это недостаточностью диеты по белку и калорийности (особенно при наличии сопутствующих заболеваний), снижением аппетита, психосоциальными факторами [22]. Ряд факторов, связанных с осложнениями самой диализной терапии, повышают катаболизм белков — недостаточная калорийность диеты, аминокислотный дисбаланс, метаболический ацидоз, эндокринные нарушения (резистентность к инсулину, гормону роста и инсулиноподобному фактору роста-1), сердечная недостаточность, воспалительные процессы, анемия, гиподинамия. Процедура ГД дает катаболический эффект, часто за счет потери АК в диализат и воспалительного ответа на взаимодействие крови с диализной мембраной [23].

У 20–65% больных с ХПН, получающих лечение ГД, выявляются разнообразные нарушения гомеостаза вследствие наличия БЭН [21, 26, 88]. Это связано в основном с тремя механизмами: снижением потребления основных компонентов пищи, увеличением их потерь и метаболическими нарушениями, которые свойственны самой ХПН, а также присоединению факторов, связанных с процедурой ГД.

Во время каждого сеанса ГД происходят неизбежные потери в диализат олигопептидов и АК [34]. При низкопроточном диализе общие потери в пересчете на белок достигают 9–13 г за сеанс [47]. При использовании высокопроницаемых мембран и быстропроточного диализа потери аминокислот увеличиваются на 30%. При использовании повторно отмытых диализаторов проницаемость последних увеличивается настолько, что в диализат беспрепятственно могут попадать даже нативные молекулы альбумина [47, 81].

Распаду мышечного белка способствует контакт крови больного с диализной мембраной благодаря активации системы комплемента, высвобождению цитокинов типа интерлейкина-1,  $\alpha$ -фактора некроза опухоли [64, 71, 76].

В работах различных исследователей показана роль метаболического ацидоза как значимого катаболического фактора [19, 23, 61, 86]. С нарастанием ацидоза происходит увеличение скорости распада белка за счет ускорения окисления АК, особенно с разветвленной углеродной структурой (валин, лейцин, изолейцин) [22, 38]. В мышцах гемодиализных больных обнаружена выраженная линейная зависимость между степенью ацидоза и концентрацией свободного валина. Исследования W.Mitch [67] показали, что ответственными за индуцируемое ацидозом расщепление белков являются АТФ-зависимые протеолитические системы.

Важнейшим фактором, определяющим состояние питания у диализных больных, является

адекватность дозы диализа, которую можно определить, рассчитывая уравнение кинетики мочевины (КТ/V) [14] или степень очищения от мочевины [22, 70]. Предельно допустимым значением КТ/V большинство авторов принимают 1,2, а степень очищения от мочевины — не ниже 65%. Более низкие показатели свидетельствуют о недостаточности диализа и приводят к нарастанию симптомов уремии [14, 22].

Признаками тяжелой уремической интоксикации являются отсутствие аппетита, тошнота и рвота, которые регрессируют после начала детоксикационной терапии. Считается, что при диализе происходит удаление так называемых уремических токсинов, ответственных за развитие этих симптомов. В этом отношении важную роль играют фракции среднемoleкулярных пептидов с молекулярной массой 500–1500 дальтон, выделяющиеся в норме с мочой [14, 22, 62]. Дополнительное влияние на развитие диспепсических расстройств оказывают нарушения вкуса при интенсивной лекарственной терапии, снижение перистальтики кишечника, депрессивный синдром, социально-экономические факторы, низкая физическая активность вследствие анемии, сердечно-сосудистых, интеркуррентных заболеваний, поражения опорно-двигательного аппарата [23].

В развитии недостаточности питания также несомненна роль эндокринных нарушений. Доказана тесная связь между возникновением инсулинорезистентности и вторичного гиперпаратиреоза [33], почти всегда присутствующего у больных с терминальной почечной недостаточностью. В то же время гиперпаратиреоз сам по себе является мощным катаболическим фактором, усиливая расщепление мышечных белков [37]. Аналогичное воздействие на метаболизм протеинов оказывает повышенная концентрация глюкогона. При почечной недостаточности происходит снижение концентрации и активности гормона роста и инсулиноподобного фактора роста-1, которые оказывают анаболическое воздействие на обмен белка [28, 58].

У гемодиализных больных отмечаются серьезные нарушения иммунного статуса [7, 51, 52]. У них выявляются дефекты клеточно-опосредованного иммунитета, снижение гиперчувствительности замедленного типа, что, в свою очередь, увеличивает частоту развития инфекций и септицемии. При инфекционных осложнениях потребность в белках существенно увеличивается [60].

Потери крови, связанные с техническими особенностями процедуры гемодиализа и частыми заборами крови для проведения анализов, оцениваются от 2 до 5 л крови в год [24], что требует дополнительного поступления питательных



веществ, макроэлементов. Кроме того, анемия еще более ограничивает физическую активность, приводя к повышенной утомляемости.

Общепризнанно, что низкая концентрация альбумина сыворотки крови сама по себе обычно достаточна для диагностики БЭН [46]. Вместе с тем в последнее время для диагностики БЭН используется определение уровня инсулиноподобного фактора роста-1 [20]. Это цитокин, обладающий анаболическим свойством. Его концентрация в сыворотке крови снижается при недостаточном питании и коррелирует с показателями пищевого статуса, что позволяет использовать данный показатель в качестве одного из маркеров состояния питания [78].

Имеются ряд исследований, посвященных изучению активности различных ферментных систем, принимающих участие в обмене белков. В одном из ранних исследований на эту тему было выявлено, что анти трипсиновая активность крови у диализных больных снижена [45]. Показано, что экспрессия гена, кодирующего количество рецепторов к А2МГ/ЛПНП, способствует перегрузке макрофагов модифицированными липидами и развитию атеросклероза у больных на ГД [55].

Важно, что, помимо прочих эффектов, А2МГ препятствует деградации амилоида,  $\beta_2$ -макроглобулина и таким образом способствует развитию диализного амилоидоза [40]. Имеется прямая взаимосвязь между А2МГ и  $\beta_2$ -макроглобулином, что свидетельствует о влиянии А2МГ на развитие амилоидоза [17].

Синтез альбумина снижается у больных с низкой концентрацией этого белка в сыворотке крови. Между группами пациентов с нормальной и низкой концентрацией альбумина в крови не выявляют различий по составу диеты, тела, PCR, BUN, концентрации креатинина крови или Kt/V. Между альбумином плазмы и трансферрином, С-реактивным белком и А2МГ существует отрицательная взаимосвязь. Альбумин плазмы и скорость его синтеза прямо коррелируют с концентрацией инсулиноподобного фактора роста-1. Однако оба показателя независимы от компонентов диеты [48].

Ряд факторов, имеющих отношение к обмену белков, влияют на клинические исходы — заболеваемость и смертность. Их изучению посвящены многочисленные работы различных авторов [56, 70]. Хотя недостаточность питания сама по себе редко указывается как причина смерти диализных больных, однако в группе пациентов с низкими показателями маркеров питания отмечается самая высокая частота летальных исходов и госпитализаций [25].

Таким образом, у диализных больных причины белковых расстройств сводятся к интоксика-

ции, недостаточному питанию, активности провоспалительных цитокинов. Вместе с тем мало известно о том, какие причины приводят к развитию определенной клинической формы БЭН.

Мы обследовали 128 больных с ХПН, получавших лечение ГД. Концентрация МГ до ГД достигала  $229 \pm 28$  нг/мл, однако, процедура ГД приводила к дополнительному достоверному его увеличению почти на 40%. Величина ОПА исходно была повышена до  $5,83 \pm 0,43$  мкмоль/(дл·мин) и в процессе ГД также имела тенденцию к повышению. Активность АПИ до ГД составляла  $28,6 \pm 3,9$  ИЕ/мл, а после ГД снижалась на 32% от исходной величины. Активность А2МГ до ГД была повышена до  $6,38 \pm 0,47$  ИЕ/мл и во время сессии ГД снижалась на 20%, но не достигала нормальных значений. В результате КАВП за время сеанса ГД возрастал на 30%. Концентрация продуктов неполного протеолиза снижалась на 40%, что близко к величине их мочевого клиренса. В то же время расчетная скорость катаболизма белка во время сеанса ГД у ряда больных увеличивалась почти в 10 раз по сравнению с междиализным периодом. Была выявлена обратная взаимосвязь между величиной КТ/V и скоростью катаболизма белка (СКБ) во время процедуры ГД ( $\tau = -0,84$ ;  $t = 18,1$ ;  $p < 0,001$ ). Таким образом, неадекватный ГД усиливал интрадиализный катаболизм белка.

Достаточная адекватность процедуры ГД обеспечивалась при условии снижения концентрации МГ, увеличении активности антипротеаз, концентрации альбумина в сыворотке крови, а также СКБ в междиализный период ( $R^2 = 0,78$ ;  $F = 11,7$ ;  $p < 0,001$ ). Следовательно, необходимым условием для оптимального очищения организма можно было считать снижение проницаемости клеточных мембран, а также внутрисосудистого протеолиза за счет нормализации функционирования антипротеаз.

СКБ в междиализный период у клинически стабильных больных отражает потребление белка с пищей. Концентрация альбумина в сыворотке крови также связана с рациональным питанием. Таким образом, помимо технических условий ГД, при его недостаточной эффективности необходимо было обращать внимание на нормализацию диеты пациентов.

Активность интрасосудистого катаболизма белков соответствовала таковой у больных с ХПН I ст., т. е. была повышена, в среднем, на 20% относительно нормальных значений. Таким образом, усиление фонового протеолиза было относительно небольшим и при возможности нормального синтеза белков для его компенсации теоретически было бы необходимо увеличить квоту пищевого белка на 20%. Интересно,



что наши результаты совпали с теми эмпирическими рекомендациями, которых предлагают придерживаться на отделениях ГД. Если у здорового человека квота пищевого белка должна составлять 1 г/кг массы тела, то у больных, получающих ГД, — не менее 1,2 г/кг.

За десять лет наблюдения была прослежена следующая динамика показателей обмена белка. В течение первых 1–1,5 лет лечения бикарбонатным ГД концентрация СМП снижалась на 40%, МГ — на 64%, КАВП — на 25%. Это сопровождалось увеличением индекса Кетле на 10%, квоты потребляемого белка — на 28%, СКБ во время процедуры ГД снижалась на 32%. Уменьшение интоксикации, улучшение питания привели к улучшению в обмене белков. Со 2-го по 5-й год наблюдения состояние метаболизма протеинов оставалось стабильным. В дальнейшем отмечались сдвиги, которые можно было поначалу расценить как положительные. Отмечалось снижение СМП на 15%, МГ — на 45%, КАВП — на 11%. Однако это происходило параллельно утяжелению БЭН. Так, индекс Кетле снизился на 10%, квота пищевого белка — на 21%, СКБ во время сеанса ГД увеличилась на 12%. Динамика была однотипной с таковой при прогрессировании ХПН на диализном этапе. Отмечалось постепенное снижение абсолютной величины ОПА, а также АПИ и А2МГ. В связи с тем, что активность антипротеаз снижалась быстрее, чем ОПА, интрасосудистый протеолиз сохранялся усиленным.

Нарушение обмена белков приводило к развиту БЭН, признаки которой были выявлены к пятому году лечения бикарбонатным ГД у 85 больных. Следует отметить, что она встречалась либо в форме маразма, либо в смешанной форме. Изолированного квашиоркора нам выявить у больных не удалось, что возможно было связано с особенностью группы. При легкой степени БЭН превалировала смешанная форма (67% больных), а при средней степени тяжести — маразм (63% больных).

Таким образом, несмотря на активный интерес исследователей к проблемам белковых расстройств у больных с ХГН, ряд вопросов остаются нерешенными. К ним прежде всего следует отнести недостаточность данных о триггерных механизмах нарушений катаболизма белков в доазотемический период, а также о доступных способах борьбы с ними. У больных с ХПН недостаточно изучены особенности катаболизма белка на ранних стадиях развития почечной недостаточности. Остаются не вполне ясными возможности мониторинга белковых расстройств: поиск наиболее удобных критериев и определение рациональной частоты исследований. У пациентов, получающих лече-

ние хроническим ГД, остаются неясными вопросы индивидуализации диеты, а также возможности медикаментозных и немедикаментозных методов коррекции нарушений метаболизма белка.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Гринштейн Ю.И., Андрианова Г.П. Состояние антиоксидантной системы и свободнорадикальное окисление у больных с хронической почечной недостаточностью // Тер. арх.—1988.—Т. 60, № 6.—С. 54–56.
2. Есаян А.М., Каюков И.Г. Патогенетические механизмы прогрессирования хронической почечной недостаточности // Лечение хронической почечной недостаточности / Ред. С.И.Рябов.—СПб.: Фолиант, 1997.—С. 26–34.
3. Каюков И.Г., Есаян А.М., Кучер А.Г., Ермаков Ю.А. Роль функционально-гемодинамических механизмов в прогрессировании хронического гломерулонефрита // Нефрология.—1998.—Т. 2, № 1.—С. 7–14.
4. Ковалив И.Б. Неспецифический ингибитор протеаз  $\alpha_1$ -Рi в клинике и течении нефротического синдрома // Нефротический синдром / Ред. С.И.Рябов.—СПб.: Гиппократ, 1992.—С. 95–99.
5. Кожевников А.Д. Роль модифицированного сывороточного альбумина в патогенезе нефропатий: некоторые факты и гипотезы // Нефрология.—1997.—Т. 1, № 3.—С. 34–38.
6. Комарова М. Н., Грызунов Ю.А. Строение молекулы альбумина и ее связывающих центров // Альбумин сыворотки крови в клинической медицине / Ред. Ю.А.Грызунов, Г.Е.Добрецов.—М.: ГЭОТАР, 1998.—С. 28–51.
7. Ракитянская И.А. Иммуногемостаз // Лечение хронической почечной недостаточности / Ред. С.И.Рябов.—СПб.: Фолиант, 1997.—С. 274–297.
8. Рысс Е.С., Ставская В.В., Минкин Р.Б., Лутошкин М.Б. Состояние внутренних органов при нефротическом синдроме // Тер. арх.—1989.—Т. 61, № 6.—С. 58–62.
9. Рябов С.И., Козлов В.В., Кожевников А.Д. и др. Нефротический синдром: клинико-морфологические, иммунологические и биохимические аспекты // Тер. арх.—1988.—Т. 60, № 6.—С. 25–28.
10. Спектор И.М. Влияние исходного состояния белка на направление и степень изменений под действием денатурированного агента // Биофизика.—1996.—Т. 11, № 3.—С. 406–411.
11. Тареева И.Е. Механизмы прогрессирования гломерулонефрита // Тер. арх.—1995.—Т. 68, № 6.—С. 5–10.
12. Титов В.Н. Альбумин, транспорт насыщенных жирных кислот и метаболический стресс-синдром // Альбумин сыворотки крови в клинической медицине / Ред. Ю.А.Грызунов, Г.Е.Добрецов.—М.: ГЭОТАР, 1998.—С. 58–76.
13. Чиж А.С. Протеинурия: Клиническое значение и патогенез.—Минск: Вышэйш. школа, 1983.—142 с.
14. Alvestrand A., Gutierrez A. Relationship between nitrogen balance, protein and energy intake in hemodialysis patients // Nephrol. Dial. Transplant.—1996.—Vol. 11, Suppl. 2.—P. 130–133.
15. Andre E., Voisin P., Andre J.L. et al. Hemorheological and hemostatic parameters in children with nephrotic syndrome undergoing steroid therapy // Nephron.—1994.—Vol. 68, № 2.—P. 184–191.
16. Aparicio M., de Precigout V., Lasseur C. et al. Malnutrition an cours de e'insuffisance renale chronique // Presse Medica.—1997.—Tome 26, № 8.—P. 389–395.



17. Argiles A., Kerr P.G., Mourad G. et al. Serum alpha2-macroglobulin in haemodialysis patients: baseline and kinetic studies // *Nephrol. Dial. Transplant.*—1993.—Vol. 8, № 10.—P. 1118–1123.
18. Bailey J.L., Wang X., England B.K. et al. The acidosis of chronic renal failure activates muscle proteolysis in rats by augmenting transcription of genes encoding proteins of the ATP-dependent, ubiquitin-proteasome pathway // *J. Clin. Invest.*—1996.—Vol. 97.—P. 1447–1453.
19. Ballmer P.E., Imoberdorf R. Influence of acidosis on protein metabolism // *Nutrition.*—1995.—Vol. 11, № 5.—P. 462–468.
20. Barsotti G., Cupisti A., Ferdeghini M. et al. Circulating levels of IGF-1 in patients with chronic uremia on conservative dietary treatment // *Renal Failure.*—1998.—Vol. 20, № 2.—P. 357–360.
21. Bergstrom J. Nutrition and mortality in hemodialysis // *Amer. Soc. Nephrol.*—1995.—Vol. 6, № 5.—P. 229–241.
22. Bergstrom J. Why are dialysed patients malnourished // *Amer. J. Kidney Dis.*—1995.—Vol. 26, № 1.—P. 229–241.
23. Bergstrom J., Wang T., Lindholm B. Factors contributing to catabolism in end-stage renal disease patients // *Miner. Electrolyte Metab.*—1998.—Vol. 24, № 1.—P. 92–101.
24. Beto J.A. Which diet for renal failure: making sense of the options // *J. Amer. Diet. Assoc.*—1995.—Vol. 95, № 8.—P. 898–903.
25. Beto J.A., Bansal V.K., Hart J., McCarthy M., Roberts D. Hemodialysis prognostic nutrition index as a predictor for morbidity and mortality in hemodialysis patients and its correlation to adequacy of dialysis // *J. Renal Nutr.*—1999.—Vol. 9.—P. 2–8.
26. Bistran B.R., McCowen K.C., Chan S. Protein-energy malnutrition in dialysis patients // *Amer. J. Kidney Dis.*—1999.—Vol. 33, № 3.—P. 172–175.
27. Callea F., Gregorini G., Sinico A. et al. Alpha1-Antitrypsin (AAT) deficiency and ANCA-positive systemic vasculitis: genetic and clinical implications // *Eur. J. Clin. Invest.*—1997.—Vol. 27, № 8.—P. 696–702.
28. Chan W., Valerie K.C., Chan J.C.M. Expression of insulin-like growth factor-1 in uremic rats: Growth hormone resistance and nutritional intake // *Kidney Internat.*—1993.—Vol. 43, № 4.—P. 790–795.
29. Cohen R.M., Feldman G.M., Fernandez P.C. The balance of acid, base and charge in health and disease // *Kidney Internat.*—1997.—Vol. 52, № 2.—P. 287–293.
30. Cox O., Tanaka K., Goldberg A.L. Structure and function of the 20S and 26S proteasomes // *Ann. Rev. Biochem.*—1996.—Vol. 65.—P. 801–847.
31. Cucuianu M., Manasia M., Spinu C. et al. Hemostatic variables in nephrotic patients // *Rom. J. Intern. Med.*—1991.—Vol. 29, № 1–2.—P. 55–64.
32. Deferrari G., Garibotto G., Robaudo C. et al. Protein and amino acid metabolism in splanchnic organs in metabolic acidosis // *Miner. Electrolyte Metab.*—1997.—Vol. 23, № 3–6.—P. 229–233.
33. DeFronzo R.A., Alvestrand A., Smith D. et al. Insulin resistance in uremia // *J. Clin. Invest.*—1981.—Vol. 67, № 2.—P. 563–568.
34. Delegge M.H., Kirby D.F. Nutrition and renal disease // *Practical Handbook of Nutrition in Clinical Practice* / Kirby D.F., Dudrick S.J. — CRC Press: Boca Raton—Ann Arbor—London—Tokyo, 1994.—P. 197–214.
35. Elzouki A.N., Lindgren S., Nilsson S. et al. Severe alpha1-antitrypsin deficiency (P1Z homozygosity) with membranoproliferative glomerulonephritis and nephrotic syndrome, reversible after orthotopic liver transplantation // *J. Hepatol.*—1997.—Vol. 26, № 6.—P. 1403–1407.
36. Gaillard M.C., Mahadeva R., Lomas D.A. Identification of DNA polymorphisms associated with the V type alpha1-antitrypsin gene // *Biochim. Biophys. Acta.*—1999.—Vol. 1444, № 2.—P. 166–170.
37. Garber A.J. Effects of parathyroid hormone on skeletal muscle protein and amino acid metabolism in the rat // *J. Clin. Invest.*—1983.—Vol. 71, № 6.—P. 1806–1821.
38. Garibotto G. Muscle amino acid metabolism and the control of muscle protein turnover in patients with chronic renal failure // *Nutrition.*—1999.—Vol. 15, № 2.—P. 145–155.
39. Garin E.H. Effect of lipoid nephrosis cytokine on glomerular sulfated compounds and albuminuria // *Pediatr. Nephrol.*—1995.—Vol. 9, № 5.—P. 587–593.
40. Gouin-Charnet A., Mourad G., Argiles A. Alpha2-macroglobulin protects some of the protein constituents of dialysis-associated amyloidosis from protease degradation // *Biochem. Biophys. Res. Commun.*—1997.—Vol. 231, № 1.—P. 48–51.
41. Greiber S., Mitch W.E. Mechanisms for protein catabolism in uremia: metabolic acidosis and activation of proteolytic pathways // *Miner. Electrolyte Metab.*—1992.—Vol. 18, № 2–5.—P. 233–236.
42. Halkas A.C., Gaillard M.C., Thomson P.D. et al. Variants of alpha1-proteinase inhibitor in black and white South African patients with focal glomerulosclerosis and minimal change nephrotic syndrome // *J. Med. Genet.*—1998.—Vol. 35, № 1.—P. 6–9.
43. Hirschberg R., Kaysen G.A. Insulin-like growth factor I and its binding proteins in the experimental nephrotic syndrome // *Endocrinology.*—1995.—Vol. 136, № 4.—P. 1565–1571.
44. Hollenberg N.K. ACE inhibitors, AT<sub>1</sub> receptor blockers, and the kidney // *Nephrol. Dial. Transplant.*—1997.—Vol. 12.—P. 381–383.
45. Horl W.H., Stepinski J., Schafer R.M. et al. Role of proteases in hypercatabolic patients with renal failure // *Kidney Int.*—1983.—Vol. 16, Suppl.—P. S37–S42.
46. Ikizler T.A. Biocompatibility and nutrition in hemodialysis // *Seminars in Dialysis.*—1998.—Vol. 11, № 1.—P. 7–9.
47. Kaplan A.A., Halley S.E., Lapkin R.A. et al. Dialysate protein losses with bleach processed polysulphone dialysers // *Kidney Int.*—1995.—Vol. 47.—P. 573–578.
48. Kaysen G.A., Rathore V., Shearer G.C., Depner T.A. Mechanisms of hypoalbuminemia in hemodialysis patients. // *Kidney Int.*—1995.—Vol. 48, № 2.—P. 510–516.
49. Kaysen G.A., Rathore V. Derangements of protein metabolism in chronic renal failure // *Blood Purif.*—1996.—Vol. 14, № 5.—P. 373–381.
50. Kaysen G.A., Yeun J., Depner T. Albumin synthesis, catabolism and distribution in dialysis patients // *Miner. Electrolyte Metab.*—1997.—Vol. 23, № 3–6.—P. 218–224.
51. Kimmel P.L., Phillips T.M., Simmens S.J. et al. Immunologic function and survival in hemodialysis patients // *Kidney Internat.*—1998.—Vol. 54, № 1.—P. 236–244.
52. King A.J., Kehayias J.J., Roubenoff R. et al. Cytokine production and nutritional status in hemodialysis patients // *Internat. J. Artif. Organs.*—1998.—Vol. 21, № 1.—P. 4–11.
53. Kishore N., Wahal P.K., Patney N.L. et al. Alpha1-antitrypsin deficiency in nephrotic syndrome // *J. Indian Med. Assoc.*—1988.—Vol. 86, № 3.—P. 61–62.
54. Klahr S., Schreiner G., Ichikawa I. The progression of renal disease // *New Engl. J. Med.*—1988.—Vol. 318, № 25.—P. 1657–1666.
55. Konishi Y., Okamura M., Konishi M. et al. Enhanced gene expression of scavenger receptor in peripheral blood monocytes from patients on cuprophane haemodialysis // *Nephrol. Dial. Transplant.*—1997.—Vol. 12, № 6.—P. 1167–1172.



56. Kopple J.D., Levey A.S., Greene T. et al. Effect of dietary protein restriction on nutritional status in the modification of diet in renal disease study // *Kidney Internat.*—1997.—Vol. 52, № 3.—P. 778–791.
57. Kopple J.D. Pathophysiology of protein-energy wasting in chronic renal failure // *J. Nutr.*—1999.—Vol. 129.—Suppl. 1S.—P. 247S–251S.
58. Krieg R.J., Jr., Santos F., Chan J.C.M. Growth hormone, insulin-like growth factor and the kidney // *Kidney Internat.*—1995.—Vol. 48, № 2.—P. 321–336.
59. Larsson J., Akerlind I., Permerth J., Hornqvist J.-O. The relation between nutritional state and quality of life in surgical patients // *Eur. J. Surg.*—1994.—Vol. 160, № 6–7.—P. 329–334.
60. Lesourd B.M., Mazari L. Immune responses during recovery from protein — energy malnutrition // *Clin. Nutr.*—1997.—Vol. 16, Suppl. 1.—P. 37–46.
61. Loudon J.D., Roberts R.R., Goodship T.H.S. Acidosis and nutrition // *Kidney Internat.*—1999.—Vol. 56, Suppl. 73.—P. S85–S88.
62. Marcus R.G., Cohl E., Uribarri J. Middle molecule clearance does not influence protein intake in hemodialysis patients // *Amer. J. Kidney Dis.*—1998.—Vol. 31, № 3.—P. 491–494.
63. Medina R., Wing S.S., Goldberg A.L. Increase in levels of polyubiquitin and proteasome mRNA in skeletal muscle during starvation and degeneration atrophy // *Biochem. J.*—1995.—Vol. 307.—P. 631–637.
64. Memoli B. Cytokine production in haemodialysis // *Blood Purification.*—1999.—Vol. 17, № 2–3.—P. 149–158.
65. Mitch W.E., Maroni B.J. Factors causing malnutrition in patients with chronic uremia // *Amer. J. Kidney Dis.*—1999.—Vol. 33, № 1.—P. 176–179.
66. Mitch W.E., Medina R., Greiber S. et al. Metabolic acidosis stimulates muscle protein degradation by activating the ATP-dependent pathway involving ubiquitin and proteasomes // *J. Clin. Invest.*—1994.—Vol. 93.—P. 2127–2133.
67. Mitch W.E., Price S.R. Protein degradation by proteasomes: molecular mechanisms of muscle catabolism // *Nephrol. Dial. Transplant.*—1997.—Vol. 12, № 1.—P. 13–15.
68. Morita Y., Ikeguchi H., Nakamura J. et al. Complement activation products in the urine from proteinuric patients // *J. Amer. Soc. Nephrol.*—2000.—Vol. 11, 4.—P. 700–707.
69. Os I., Skjorten F., Svalander C., Berge E. Alpha1-antitrypsin deficiency associated with hepatic cirrhosis and IgA nephritis // *Nephron.*—1997.—Vol. 77, № 2.—P. 235–237.
70. Owen W.F., Jr., Lew N.L., Lin Y. et al. The urea reduction ratio and serum albumin concentrations as predictors of mortality in patients undergoing hemodialysis // *New Eng. J. Med.*—1993.—Vol. 329, № 14.—P. 1001–1006.
71. Pereira B.J., Dinarello C.A. Role of cytokines in patients on dialysis (editorial) // *Int. J. Artif. Organs.*—1995.—Vol. 18, № 6.—P. 293–304.
72. Peters T. Albumin metabolism // *Advan. Prot. Chem.* — 1985.—Vol. 37.—P. 161–245.
73. Ralston D.R., Marsh C.B., Lowe M.P., Wewers M.D. Antineutrophil cytoplasmic antibodies induce monocyte IL-8 release. Role of surface proteinase-3, alpha1-antitrypsin, and Fc gamma receptors // *J. Clin. Invest.*—1997.—Vol. 100, № 6.—P. 1416–1424.
74. Ramjee G., Coovadia H.M., Adhikari M. Sodium dodecyl sulphate polyacrylamide gel electrophoresis of urinary proteins in steroid-responsive and steroid-resistant nephrotic syndrome in children // *Pediatric Nephrology.*—1994.—Vol. 8, № 6.—P. 653–656.
75. Remuzzi G., Ruggenenti P., Benigni A. Understanding the nature of renal disease progression // *Kidney Int.*—1997.—Vol. 51, № 1.—P. 2–15.
76. Roccatello D., D'Alfonso S., Peruccio D. et al. Induction of mRNA for tumor necrosis factor  $\alpha$  in hemodialysis // *Kidney Internat.*—1993.—Vol. 43, Suppl. 39.—P. S144–S148.
77. Ruggenenti P., Mosconi L., Vendramin G. et al. ACE inhibition improves glomerular size selectivity in patients with idiopathic membranous nephropathy and persistent nephrotic syndrome // *Amer. J. Kidney Dis.*—2000.—Vol. 35, № 3.—P. 381–391.
78. Sanaka T., Shinobe M., Ando M. et al. IGF-1 as an early indicator of malnutrition in patients with end-stage renal disease // *Nephron.*—1994.—Vol. 67.—P. 73–81.
79. Schettler V., Wieland E., Methe H. et al. Oxidative stress during dialysis: effect on free radical scavenging enzyme (FRSE) activities and glutathione (GSH) concentration in granulocytes // *Nephrology, Dialysis, Transplantation.*—1998.—Vol. 13, № 10.—P. 2588–2593.
80. Schofield C., Ashworth A. Why have mortality rates for severe malnutrition remained so high? // *Bull. World Health Organ.*—1996.—Vol. 74, № 2.—P. 223–229.
81. Sherman R.A., Cody R.P., Rogers M.E., Solanchick J.C. The effect of dialyzed reuse on dialysis delivery // *Amer. J. Kidney Dis.*—1994.—Vol. 24, № 6.—P. 924–926.
82. Sun X., Kaysen G.A. Albumin and transferrin synthesis are increased in H4 cells by serum from analbuminemic or nephrotic rats // *Kidney Int.*—1994.—Vol. 45, № 5.—P. 1381–1387.
83. Teschner M., Paczek L., Schaefer L. et al. Lovastatin ameliorates depressed intraglomerular proteolytic activities in experimental nephrotic syndrome // *Research in Experimental Medicine.*—1994.—Vol. 194, № 6.—P. 349–356.
84. Torun B., Chew F. Protein-energy malnutrition / *Modern Nutrition in Health and Disease*. (8th ed.) / Shils M.E., Olson J.A., Shike M.—Williams and Wilkins, 1994.—P. 950–976.
85. Umpleby A.M., Russell-Jones D.L. The hormonal control of protein metabolism // *Baillieres Clin. Endocrinol. Metab.*—1996.—Vol. 10, № 4.—P. 551–570.
86. Van der Niepen P., Allein S., Verbelen D. Muscle metabolism in uremia and the effect of amino acid supplementation // *Nephron.*—1998.—Vol. 79, № 4.—P. 387–398.
87. Vaziri N.D., Gonzales E.C., Shayestehfar B., Barton C.H. Plasma levels and urinary excretion of fibrinolytic and protease inhibitory proteins in nephrotic syndrome // *J. Lab. Clin. Med.*—1994.—Vol. 124, № 1.—P. 118–24.
88. Walser M. Dialysis and protein malnutrition // *Kidney Internat.*—1999.—Vol. 56, № 1.—P. 353.
89. Wing S.S., Haas A.L., Goldberg A.L. Increase in ubiquitin-protein conjugates concomitant with the increase in proteolysis in rat skeletal muscle during starvation and atrophy denervation // *Biochem. J.*—1995.—Vol. 307.—P. 639–645.

Поступила в редакцию 18.12.2000 г.



© Ф.А.Тугушева, 2001  
УДК 612.015.1:616.611-002-036.12+577.1

*Ф.А.Тугушева*

## ПРОЦЕССЫ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И ЗАЩИТНАЯ РОЛЬ АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ В НОРМЕ И У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ. ЧАСТЬ I

*F.A. Tugusheva*

## LIPID PEROXIDATION PROCESSES AND PROTECTIVE ROLE OF THE ANTIOXIDANT SYSTEM IN HEALTHY SUBJECTS AND IN PATIENTS WITH CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS. PART I

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

**Ключевые слова:** перекисное окисление липидов, антиоксидантная система, хронический гломерулонефрит, хроническая почечная недостаточность.

**Key words:** lipid peroxidation, antioxidant system, chronic glomerulonephritis, chronic renal insufficiency.

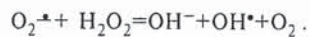
**1.1. Общая характеристика процессов свободно-радикального окисления липидов.** Необходимым звеном жизнедеятельности любой клетки является перекисное окисление липидов (ПОЛ). ПОЛ — это физиологический процесс, обеспечивающий в организме фаго- и пиноцитоз, синтез простагландинов, лейкотриенов, холестерина (ХС), прогестерона [11, 42]. Данный механизм лежит в основе обновления и перестройки биологических мембран, регуляции их состава, проницаемости и активности мембраносвязанных ферментов [6]. По своей химической природе ПОЛ — это вариант свободнорадикального окисления (СРО), реакциям которого подвержены все без исключения соединения, однако наиболее чувствительны к СРО липиды: в первую очередь, ненасыщенные жирные кислоты (НЖК), как свободные, так и в составе фосфолипидов (ФЛ) [1, 8].

СРО является цепным самоиндуцирующимся процессом непосредственного переноса кислорода на субстрат с образованием перекисей, альдегидов, кетонов [30]. Чаще всего инициируют СРО так называемые активные формы кислорода (АФК). Сам по себе этот элемент опасности для клетки не представляет, но, в силу уникальности электронной структуры кислорода [47], его восстановление идет в несколько этапов с образованием активных и токсических интермедиатов, таких как перекись водорода ( $H_2O_2$ ), супероксидный анион ( $O_2^{\bullet-}$ ), гидроксильный радикал ( $OH^{\bullet}$ ) и т. д. [14, 47].

**1.1.1. Активные формы кислорода и механизмы их образования.** Установлено, что в организме АФК постоянно образуются активированными макрофагами, моноцитами, нейтрофилами, эндотелиальными, гладкомышечными и другими клетками (в частности, в почках — гломерулярным эпителием и мезангиальными клетками) в ходе так называемого «респираторного взрыва» [51, 70, 81]. На молекулярном уровне его суть заключается в запуске системы переноса электронов — НАДФ-оксидазного комплекса, который способен осуществлять восстановление молекулярного кислорода в присутствии восстановленного НАДФ. В свою очередь, НАДФ-оксидаза активируется бактериями, пептидами, антителами, компонентами комплемента, цитокинами и т. д. (Следует отметить, что одновременно происходят активация и транслокация протеинкиназы C, фосфорилирование тирозиновых киназ, активация связанных с ГТФ белков, изменение уровня ионов кальция, активация фосфолипаз  $A_2$  и  $D$ , а также связанное с этим освобождение из мембран компонентов ФЛ и т. д.). В результате молекула кислорода восстанавливается за счет НАДФН до супероксиданиона [67]. Кроме того, этот продукт одноэлектронного восстановления кислорода образуется под действием ксантиноксидазы, альдегидоксидазы, диоксигеназы, а также спонтанно (за счет автоокисления гидрохинонов, катехоламинов, лейкофлавинов) [14, 47]. Супероксиданион под действием фермента супероксиддисмутазы (СОД) превращается в



перекись водорода, которая, в свою очередь, в присутствии двухвалентного железа может модифицироваться в гидроксильный радикал. Кроме того, супероксиданион способен вступить во взаимодействие с перекисью водорода по реакции Габера—Вайса, что также приводит к образованию самого активного из инициаторов СРО гидроксильного радикала — продукта трехэлектронного восстановления кислорода [11, 14, 49]:



Гидроксильный радикал отвечает за целый ряд токсических эффектов, особенно в присутствии металлов переменной валентности, среди которых максимальной способностью активировать СРО обладают ионы железа [18, 47].

Следует отметить, что в инициации СРО участвует также синглетный кислород, а все вышеперечисленные промежуточные метаболиты — продукты восстановления кислорода — чрезвычайно реакционноспособны и могут самостоятельно запускать новые цепи радикальных реакций [49].

Кроме того, в фагоцитах под действием миелопероксидазы из перекиси водорода могут образовываться синглетный кислород и гипохлорная кислота (HOCl), которая также является чрезвычайно токсическим соединением, превращающимся в дальнейшем в различные хлорамины (RNH-Cl) за счет взаимодействия с таурином и β-аминокислотами [67].

Физиологический смысл образования всех вышеперечисленных соединений состоит в том, что АФК являются составной частью неспецифической защитной системы организма против патогенов, микроорганизмов, опухолевых клеток. Однако нормальные клетки организма также могут стать мишенью АФК, например, в участках острого воспаления.

**1.1.2. Роль оксида азота в повреждающем действии активных форм кислорода на организм.** Говоря об АФК, нельзя не сказать об оксиде азота (NO), образующимся в ходе окисления L-аргинина в L-цитруллин, главным образом в клетках эндотелия. Однако фермент NO-синтаза, под действием которой образуется эта активная форма кислорода, имеется также в макрофагах, нейтрофилах и многих других клетках, например в клетках гломерулярного мезангия [73]. Его экспрессия происходит при развитии воспаления, в ответ на бактериальные эндотоксины и цитокины.

Спектр физиологического действия NO достаточно широк [34, 39, 44, 50], но основной его эффект заключается в регуляции сосудистого тонуса, в том числе, в качестве вазодилатато-

ра, в сердце, мозге и почках [67, 79]. В настоящем обзоре основной интерес представляет реакция взаимодействия NO с супероксиданионом с образованием пероксинитрита (ONOO<sup>-</sup>), а затем пероксиазотистой кислоты — HOONO, которая превращается в двуокись азота и особо активный гидроксильный радикал. Это приводит по крайней мере к двум результатам. Во-первых, к нарушению эндотелий-зависимой вазодилатации, что сопровождается недостаточной перфузией органов, и к системной артериальной гипертензии. Во-вторых, гидроксильный радикал оказывает мощное повреждающее действие на клетки [70, 79]. Таким образом, NO представляет собой вещество, связывающее и инактивирующее супероксиданион, но при этом происходит образование другого цитотоксического соединения — гидроксильного радикала [34].

**1.1.3. Механизмы повреждающего действия активных форм кислорода.** Реакциям СРО с участием АФК подвергаются аминокислоты, белки, углеводы [8, 82, 83], но, как уже было указано выше, для организма решающее значение имеет окисление ФЛ и НеЖК [1, 30]. Во всех НеЖК имеется дивинилметановая структура, которая легко вступает в реакцию отрыва водорода от атома углерода в α-положении от двойной связи, что приводит к образованию стойких свободных радикалов, а в присутствии кислорода — к образованию перекисного радикала, а затем — перекиси [11, 24, 41, 42, 47, 49]. В перекиси НеЖК имеются две сопряженные двойные связи. Именно поэтому данные первичные продукты окисления НеЖК получили групповое название диеновые конъюгаты, а содержание их традиционно определяют в гептановых экстрактах по поглощению света с длиной волны 233 нм [8, 49] (схема 1).

Гидроперекисный радикал и гидроперекиси липидов (ГПЛ) запускают новые цепи свободнорадикальных реакций, что замыкает порочный круг и создает благоприятные условия для выхода процесса из-под контроля защитных гомеостатических систем, причем, чем больше содержание в липидах полиненасыщенных жирных кислот (линолевая, линоленовая, арахидоновая), тем выше скорость их переокисления [8, 11, 33]. Кроме того, следует отметить, что степень повреждающего действия кислорода зависит также от его парциального давления [30] и от наличия ионов металлов переменной валентности (главным образом, железа), которые способны вступать в реакции иницирования, разветвления и обрыва цепей СРО [7].

Первичные продукты ПОЛ — ГПЛ представляют из себя достаточно неустойчивые вещества, которые подвергаются дальнейшему



Дивинилметановая структура:  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$

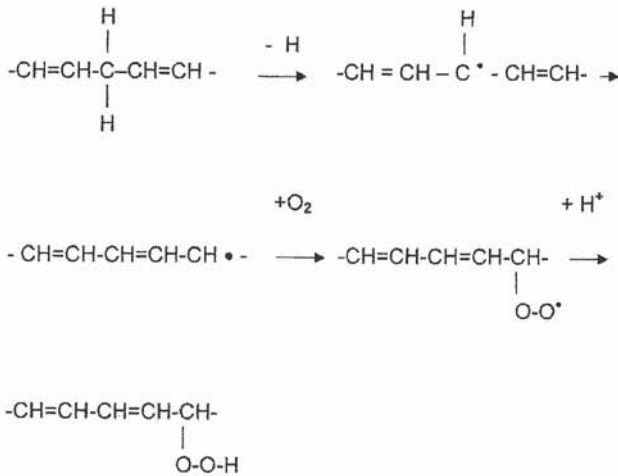


Схема 1. Механизм образования гидроперекисного радикала и перекиси ненасыщенной жирной кислоты с системой конъюгированных двойных связей.

окислению с образованием более устойчивых вторичных продуктов: альдегидов, кетонов, спиртов и низкомолекулярных кислот (муравьиной, уксусной, масляной) [1]. Среди продуктов ПОЛ, образовавшихся в результате повторных атак окислителей на НеЖК, ключевое место занимает малоновый диальдегид.

Учитывая, что основной субстрат липидной перекисидации — НеЖК — является обязательным компонентом любой биологической мембраны [30, 32], негативные последствия стимуляции реакций ПОЛ отражаются в первую очередь на состоянии всех без исключения клеточных мембран. Включение в состав НеЖК гидроперекисных группировок повышает их гидрофильность, что приводит к взаимной переориентации жирнокислотных остатков и объединению их в перекисные кластеры. Появление последних приводит к возникновению новых каналов проводимости вследствие латеральной диффузии молекул в мембране, снижению текучести и повышению жесткости мембран, нарушению белок-липидных взаимодействий, что, соответственно, препятствует конформационным превращениям ферментов в ригидном матриксе, и приводит, чаще всего, к снижению их активности. Появление зон с различной вязкостью может сопровождаться концентрированием рецепторов с образованием рецепторных кластеров и полимерных форм рецепторов с измененным сродством к гормонам [2, 3, 7, 8, 11, 13, 16, 25, 41].

Инактивация белков усугубляется из-за формирования Шиффовых оснований (ШО).

Между карбонильными производными, образовавшимися при окислении НеЖК (в первую очередь, малоновым диальдегидом, а также другими альдегидами и кетонами), и аминокислотами компонентами (аминокислоты и их эфиры, белки, нуклеиновые кислоты, ФЛ — фосфатидилэтаноламин, фосфатидилфенилаланин) формируются ковалентные межмолекулярные сшивки. При этом синтезируются ненасыщенные вещества, содержащие 1-амино-3-имино-группировку, общего строения типа  $\text{R}-\text{N}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{NH}-\text{R}$ , так называемые ШО [31, 69, 77], которые можно расценивать как конечные продукты ПОЛ [21]. Многие исследователи рекомендуют оценивать процессы ПОЛ именно по накоплению ШО, которые к тому же являются флюоресцентными соединениями (оптимальная длина возбуждения лежит в диапазоне 360–400 нм, оптимальная длина испускания составляет 420–470 нм) [31, 61, 66]. ШО — это сборная группа веществ, которые, в зависимости от их химических свойств, можно разделить на три подгруппы: нерастворимые (к которым относится липофусцин), жирорастворимые (содержание которых коррелирует с поглощением кислорода и образованием веществ, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой), и водорастворимые (их образование напрямую зависит от интенсивности ПОЛ) [68, 69].

Сходные мембранные изменения касаются и внутриклеточных мембран: по новым каналам проводимости в клетку устремляются ионы кальция, которые мощно активируют фосфолипазы (ФЛазы), освобождающиеся из лизосом. Образовавшиеся под действием ФЛаз лизоформы ФЛ и свободные жирные кислоты обладают детергентными свойствами, что еще более разупорядочивает мембраны (хаотропный эффект) и делает их более подверженными ПОЛ [8, 30, 41]. Таким образом, замыкается порочный круг, цепь преобразований становится неуправляемой уже в том случае, когда реакция ПОЛ подвергается всего 2–5% от общего содержания ФЛ в мембранах [42]. В конечном итоге чрезмерная активация ПОЛ может привести к цитолизу.

Кроме того, при стимуляции ПОЛ спектр ФЛ клеточных мембран изменяется таким образом, что они обогащаются фосфатидилхолином и сфингомиелином, которые являются наиболее устойчивыми к окислению. И наоборот, при усилении антиокислительной активности липидов в мембранах увеличивается содержание легко окисляемых фракций — фосфатидилэтаноламина, фосфатидилсерина и фосфатидилинозита [3]. При усилении ПОЛ липиды мембран содержат больший процент насыщенных жирных кислот, чем в норме. Изменяется соотношение меж-



ду количеством ХС и ФЛ, так как при усилении ПОЛ относительное содержание ФЛ уменьшается, а ХС — увеличивается [3].

Большинство исследователей придерживаются мнения о наличии неферментативного и ферментативного ПОЛ [26]. В последнем случае ПОЛ подвергаются только поли-НеЖК в определенных локусах клетки, а катализируют эти реакции две группы ферментов — липоксигеназы и циклооксигеназы [35].

## 1.2. Система антиоксидантной защиты организма.

**1.2.1. Общая характеристика системы антиоксидантной защиты организма.** Как уже указывалось, ПОЛ свойственен нормально метаболизирующей клетке. Окисление идет со значительной скоростью, но стационарная концентрация перекисей довольно мала вследствие наличия сложной системы взаимодействующих путей ее регуляции. Под действием тех или иных агентов скорость ПОЛ может изменяться, однако системы, регулирующие ПОЛ, обладают способностью быстро возвращать уровень ПОЛ к норме [3, 10].

Действию системы СРО липидов противостоит мощная многокомпонентная антиоксидантная система (АОС) [1, 9, 47]. Она выполняет защитную функцию, надежно ограничивая ПОЛ на всех его этапах, начиная от стадии образования активных форм кислорода. К компонентам АОС относятся: акцепторы электронов — витамины Е и К<sub>3</sub>; акцепторы  $O_2^{\cdot -}$  — метионин, цистеин; ловушки  $OH^{\cdot}$  — алифатические спирты, а также факторы обезвреживания токсических продуктов ПОЛ — токоферол (ТФ), ионол, СОД, глутатионпероксидаза (ГПО), хелаторы металлов переменной валентности. К факторам антиоксидантной (АО) защиты следует также отнести нормальный (достаточный) уровень липидных компонентов мембран, строго определенный спектр мембранных составляющих, а также их упорядоченную организацию, что препятствует хаотропному эффекту. На схеме 2, предложенной Ф.З.Меерсоном в 1984 г. [41, 42], представлены точки приложения основных факторов АОС, не позволяющие реакциям ПОЛ выйти из-под контроля, однако, следует помнить, что ослабление любого звена АОС, будучи ничем не компенсировано, активирует ПОЛ [10].

## 1.2.2. Краткая характеристика отдельных компонентов системы антиоксидантной защиты организма.

**1.2.2.1. Токоферол (ТФ) — основной жирорастворимый антиоксидант организма.** ТФ, или витамин Е, является по сути дела единственным и самым мощным липидорастворимым антиоксидантом как в плазме, так и в любой

клеточной мембране [16, 64]. Общепринято, что действие ТФ сводится к следующим механизмам:

1) защита от избыточного ПОЛ за счет очень высокой антирадикальной активности. Подобно другим фенольным производным, ТФ взаимодействует с радикалами как донор водорода и ловушка электронов [9], а его углеводородный «хвост» является каналом удаления радикалов из углеводородной зоны мембран [1, 15, 54];

2) стабилизация липидного состава и физического состояния бислоя (фактор структурной стабилизации мембран) [15, 54];

3) защита от деструкции, вызванной продуктами гидролиза ФЛ под действием ФЛазы А2: ФЛаза деполяризует мембрану, снижает ее микровязкость и увеличивает ее отрицательный поверхностный потенциал за счет образования свободных жирных кислот и фосфатидной кислоты, в то время как ТФ связывает продукты гидролиза ФЛ и уменьшает хаотропный эффект [54]. Кроме того, ТФ повышает микровязкость мембран [20], тем самым снижая пассивную проницаемость для ионов [28];

4) блокирование повреждающего действия синглетного кислорода и других активных форм кислорода [54].



Схема 2. Система антиоксидантной защиты организма.



Кроме того, установлено, что ТФ участвует в синтезе гемоглобина, в процессе эритропоэза, увеличивает время жизни красных кровяных клеток, способствует их функциональной полноценности и биосинтезу внутриклеточных предшественников глутатиона, а также — поддержанию активности глутатионредуктазы [57, 65, 78].

При недостатке ТФ может произойти разобщение тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования, уменьшается поглощение кислорода, концентрация убихинона, содержание ферментов дыхательной цепи [17].

Имеются данные о том, что около 20% ТФ в плазме переносится с фракцией липопротеидов (ЛП) низкой плотности (ЛПНП), а еще 50% — фракцией ЛП высокой плотности (ЛПВП), что определяет АО свойства последней [29]. Кроме того, в плазме исследователи выделяют особый белок, связывающий и переносящий ТФ [17]. Между ЛПВП и ЛПНП происходит обмен ТФ. Кроме того, доказано, что существует обмен ТФ между плазмой и эритроцитами: этот обмен занимает 84–86 ч и находится в зависимости от уровня гематокрита и общей концентрации липидов в плазме [64].

Концентрация ТФ в плазме тесно связана с концентрацией липидов в ней (в частности, с уровнями триглицеридов и ХС) [58]. Установлено, что чем выше содержание в крови ТФ, тем чаще это сочетается с гиперлипидемиями.

АО-свойства ТФ в большой степени зависят от уровней других витаминов с АО-свойствами — аскорбиновой кислоты [15, 27] и витамина А [15, 55]. При недостатке одного компонента система дополняется активностью другого. С другой стороны, избыточное поступление одного АО вещества за счет антагонизма с другими компонентами не приводит к избыточному торможению ПОЛ, обеспечивая АО-гомеостаз организма [55].

Подытоживая все вышесказанное, следует остановиться на химическом механизме, который лежит в основе всех вышеперечисленных АО-свойств ТФ. Витамин Е встраивается в биологические мембраны и структурирует их подобно ХС. Однако, в отличие от последнего, ТФ преимущественно включается в участки с наибольшим содержанием НеЖК (в частности, со стороны цитоплазмы и во внутренней мембране митохондрий). Гидрофильное кольцо обращено к поверхности мембраны, а гидрофобный «хвост» — внутрь мембраны, обеспечивая максимальное физическое взаимодействие с НеЖК, в первую очередь с длиной углеводородного радикала 16–20 атомов, т. е. сопоставимую с длиной углеводородного «фитиля» ТФ. Следует помнить, что это не просто «заполнение пустот», а специ-

фическое межмолекулярное взаимодействие. Одна молекула ТФ реагирует больше, чем с одной молекулой ФЛ, так как боковые метильные радикалы размещаются в карманах, где имеется цис-двойная связь НеЖК. Именно такая локализация молекулы ТФ в биомембранах и частицах ФЛ обеспечивает антиоксидантные свойства витамина Е и его способность быть стабилизатором мембран [76].

*1.2.2.2. Антиоксиданты, содержащие в своей структуре восстановленную сульфгидрильную группу или нуждающиеся в восстановленном тиоле для проявления биологической активности.* Приведенное выше простое перечисление функциональных компонентов АОС показывает, что их можно подразделить на группу липидорастворимых и водорастворимых компонентов. В составе второй группы ключевое место принадлежит веществам, содержащим восстановленную сульфгидрильную группу (SH-группу) или нуждающихся в присутствии тиолов для проявления активности. Так, в состав неферментативного звена АОС входят низкомолекулярные тиолы (восстановленный глутатион) и тиолсодержащие белки, которые, по некоторым данным, даже более реактивны по отношению к свободным радикалам, чем восстановленный глутатион (к такого рода белкам относится, например, альбумин). С другой стороны, ферменты, принимающие участие в противоокислительной защите, либо являются собственно тиоловыми ферментами, либо нуждаются в присутствии тиолов (СОД, каталаза — КАТ, ГПО). Исключительно высокая реакционная способность этих соединений делает возможным их участие в самых разнообразных химических превращениях, но самую важную в биологическом смысле роль играют окислительно-восстановительные реакции, в ходе которых тиоловые группы легко окисляются с образованием, как правило, дисульфидных группировок, и вновь регенерируют при их восстановительном расщеплении:



Следует помнить, что восстановленные тиолы обладают высокой антиокислительной активностью, они имеют как антирадикальные, так и антиперекисные свойства, и способны защищать от повреждения ферменты и нуклеиновые кислоты, липиды и другие биологически активные соединения [23, 53].

Ключевое место среди тиоловых антиоксидантов небелковой природы занимает трипептид глутатион, участвующий в обезвреживании различных АФК. Особое значение это вещество играет в жизнедеятельности эритроцитов и



лимфоцитов, обеспечивая в первом случае — защиту от окисления гемоглобина, а во втором — пролиферацию, продукцию иммуноглобулинов и синтез цитокинов [81].

Следует отметить, что тиоловое звено системы антиоксидантной защиты (АОЗ) занимает особое место: между суммарной АО-активностью и уровнем восстановленных тиолов нет линейной зависимости, индивидуальный уровень тиолов более стабилен, нежели общая АО-активность. Это говорит о том, что в приспособительных реакциях организма участвуют два фланга АОЗ, но отражают они разные стороны клеточного метаболизма [4].

*1.2.2.3. Антиоксидантные свойства белков плазмы крови.* Говоря о факторах системы АОЗ, нельзя не затронуть вопрос об антиоксидантных свойствах плазменных белков. Белки плазмы крови могут инактивировать активные формы кислорода, а также связывать ионы переменной валентности, инициирующие образование АФК [67], что позволило даже сформулировать представление об «антиоксидантной белковой буферной системе», оказывающей в первую очередь защиту на уровне эритроцитов, предотвращая их гемолиз в результате активации ПОЛ [12].

Проблема заключается в том, что во внеклеточной среде активность АО защитных ферментов (ГПО, КАТ, СОД) мала, но тем не менее плазма обладает мощным АО-потенциалом, который проявляют альбумин, иммуноглобулины, церулоплазмин, фракции  $\alpha_2$ - и  $\beta$ -глобулинов и, в меньшей степени, трансферрин, гаптоглобин и сывороточная СОД. В предельно низких концентрациях эти белки практически не влияют на скорость протекания реакций ПОЛ, но в средних концентрациях, которые, однако, не достигают физиологических, они добиваются полной защиты эритроцитов и легко окисляемых компонентов плазмы от окисления, проявляя при этом выраженный кооперативный эффект [12, 22, 38, 48, 71].

Ключевое место среди белков плазмы принадлежит альбумину, который несет основную АО-функцию в плазме крови [59]. Этот белок, кроме выполнения роли основного осмотического компонента плазмы, выполняет транспортную функцию, способен ассоциировать с самыми разными лигандами и влиять на перенос их через мембраны [45]. Среди веществ, транспортируемых альбумином, ведущее место принадлежит билирубину, ионам кальция, различным лекарственным препаратам и, конечно же, жирным кислотам, для которых в молекуле альбумина имеются специфические независимые центры с высокой избирательностью и недоступные для других лигандов [62, 80]. Обра-

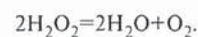
тимое связывание альбумином и другими белками крови биологически активных веществ очень тесно связано с нативным состоянием восстановленных тиоловых и дисульфидных группировок на поверхности молекул белка и в центрах связывания [60].

Связывая жирные кислоты, в первую очередь НЖК, альбумин предохраняет их от перекисидации. С другой стороны, альбумин способен связывать и тем самым инактивировать продукты их окисления, таким образом защищая клеточные структуры от повреждающего действия продуктов ПОЛ при патологии [56].

Однако, говоря о защитных свойствах альбумина плазмы у больных с заболеваниями почек, следует помнить, что в условиях уремии связывающая способность альбумина резко уменьшается [63, 74, 75] из-за того, что центры связывания прочно заблокированы (по механизму конкурентного ингибирования) эндогенными токсинами [43, 52].

Кроме того, следует помнить, что при чрезмерной активации ПОЛ окислительной модификации подвергаются также и белковые компоненты АОС, что приводит к потере ими АО-свойств [19, 59].

*1.2.2.4. Важнейшие антиоксидантные ферменты организма — каталаза, супероксиддисмутаза, глутатионпероксидаза.* Каталаза (КАТ) (КФ 1.11.1.6) — это гемопrotein, содержащий 4 гемовые группы. In vivo КАТ разлагает перекись водорода, образующуюся при действии аэробных дегидрогеназ:



Каталаза имеется в крови, костном мозге, мембранах слизистых оболочек, почках и печени. Во многих тканях, включая печень, обнаружены микротельца, пероксисомы, которые богаты аэробными дегидрогеназами и КАТ. К ферментам, обеспечивающим образование перекиси водорода, помимо пероксисомальных ферментов, относятся также митохондриальные и микросомные системы транспорта электронов [40].

Супероксиддисмутаза (СОД) (КФ 1.15.1.1) обезвреживает супероксиданион путем его дисмутации и превращения в перекись водорода и триплетный кислород, не нуждаясь ни в каких кофакторах:

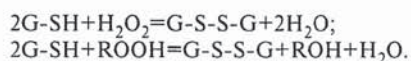


Супероксиданион, как уже указывалось, инициирует ПОЛ в мембранах, повреждает ДНК, окисляет восстановленные тиоловые группы белков, инактивирует ферменты, депонирует полисахариды и т. д. Поэтому СОД

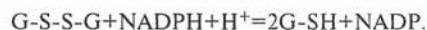


защищает аэробные организмы от повреждающего действия супероксида. Фермент можно обнаружить в нескольких внутриклеточных компартментах. Цитозольный фермент состоит из двух сходных субъединиц, содержащих по одному иону  $\text{Cu}^{+2}$  и  $\text{Zn}^{+2}$ . Митохондриальный фермент, обнаруженный у бактерий, содержит ион  $\text{Mn}^{+2}$ . СОД присутствует во всех основных тканях аэробов [14, 40].

Глутатионпероксидаза (ГПО) (КФ 1.11.1.9) — фермент, имеющий в активном центре селен, локализован главным образом в эритроцитах. ГПО катализирует реакцию разложения перекиси водорода или гидроперекиси  $\text{HeЖК}$  с помощью восстановленного глутатиона, тем самым защищая липиды мембран и гемоглобин от окисления перекисями, обеспечивая целостность органелл и препятствуя тем самым развитию патологических состояний при действии физических, химических или других стрессорных факторов [40, 46]:



Деятельность ГПО неразрывно связана с работой другого фермента — глутатионредуктазы, которая катализирует реакцию восстановления окисленного глутатиона с помощью восстановленного НАДФ, образующегося в ходе пентозофосфатного пути обмена глюкозы:



**1.3. Роль перекисного окисления липидов в патогенезе различных заболеваний.** Пристальный интерес к системе ПОЛ выявил ее важное значение при злокачественном росте и атеросклерозе, стрессе и радиационном поражении, воспалительных реакциях и физической нагрузке и т. д. [47]. Это позволило сделать вывод о неспецифическом участии ПОЛ в патогенезе многих заболеваний [3, 6, 9, 16, 30, 36, 37]. Накопленный опыт, основанный на изучении соотношения АО и прооксидантных параметров в случае развития различных болезней, позволил ученым выработать представление о так называемом «антиоксидантном статусе» и использовать критерии последнего в оценке тяжести патологического процесса на фоне различных заболеваний [1, 72]. Важно отметить, что вся совокупность полученных данных свидетельствует о том, что в основе патологических процессов, прямо или косвенно связанных с СРО, лежат изменения физико-химических свойств липидного слоя мембран клеток, а также ЛП плазмы крови [7]. Именно поэтому особое внимание исследователей было привлечено к болезням,

развитие которых связано с мембранодеструктивными процессами [5, 21]. Среди такого рода заболеваний особое место отводится хроническому гломерулонефриту, в патогенезе которого важное место принадлежит изменениям структурно-функциональной организации мембран гистоморфологических структур почек. Изучение состояния ПОЛ и системы АОЗ у больных с хроническим гломерулонефритом представляется особенно интересным и актуальным направлением в современной клинической нефрологии. Обзор накопленных к настоящему времени данных литературы об антиоксидантном статусе больных с хроническим гломерулонефритом будет представлен в следующем сообщении.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Абрамова Ж.И., Оксенгендлер Г.И. Человек и про-воокислительные вещества.—Л.: Наука, 1985.—230 с.
2. Алмазов В.А., Гуревич В.С., Шатилина Л.В. и др. Роль гиперпероксидации липидов в нарушении структурной организации тромбоцитарных мембран // Бюл. exper. биол.—1992.—№ 9.—С. 265–267.
3. Бурлакова Е.Б. Молекулярные механизмы действия антиоксидантов при лечении сердечно-сосудистых заболеваний // Кардиология.—1980.—№ 8.—С. 48.
4. Бурлакова Е.Б., Иваненко Г.Ф., Конрадов А.А. и др. Исследование связи между количеством сульфгидрильных групп и уровнем антиокислительной активности липидов органов у индивидуальных животных разных видов // Радиационная биология.—1982.—Т. 22, вып. 3.—С. 301–306.
5. Вельтищев Ю.В. Проблемы мембранной патологии в педиатрии // Вопр. охр. мат.—1981.—№ 4.—С. 3–9.
6. Владимиров Ю.А. Регуляция цепных реакций перекисного окисления липидов в биологических мембранах // Изв. АН СССР.—1972.—№ 4.—С. 489–501.
7. Владимиров Ю.А. Свободнорадикальное окисление липидов и физические свойства липидного слоя биологических мембран // Биофизика.—1987.—Т. 32, вып. 5.—С. 830–844.
8. Владимиров Ю.А., Арчаков А.И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах.—М.: Наука, 1972.—252 с.
9. Воскресенский О.Н., Бобырев В.Н. Биоантиоксиданты — облигатные факторы питания // Вопр. мед. химии.—1992.—№ 4.—С. 21–26.
10. Воскресенский О.Н., Жугаев И.А., Бобырев В.Н., Безуглый Ю.В. Антиоксидантная система, онтогенез и старение (обзор) // Вопр. мед. химии.—1982.—№ 1.—С. 14–27.
11. Воскресенский О.Н., Левицкий А.П. Перекиси липидов в живом организме // Вопр. мед. химии.—1970.—Т. 16, № 6.—С. 563–583.
12. Говорова Н.Ю., Шаронов Б.П., Лызлова С.Н. Окислительное повреждение эритроцитов миелопероксидазой. Защитное действие сывороточных белков // Бюл. exper. биол.—1989.—№ 4.—С. 428–430.
13. Горбунов Н.В. Влияние структурной модификации мембранных белков на липид-белковое взаимодействие в мембранах эритроцитов человека // Бюл. exper. биол.—1993.—№ 11.—С. 488–491.
14. Гусев В.А., Панченко Л.Ф. Супероксидный радикал и



супероксиддисмутаза в свободнорадикальной теории старения (обзор) // *Вопр. мед. химии.*—1982.—№ 4.—С. 8–25.

15. Денисов Л.Н., Лобарева Л.С., Якушева Е.О. Антиоксидантные эффекты витаминов. Значение в ревматологии // *Тер. арх.*—1994.—Т. 66, № 5.—С. 82–86.

16. Дмитриев Л.Ф. Биохимические аспекты атерогенеза: роль антиоксидантов // *Тер. арх.*—1995.—Т. 67, № 12.—С. 73–77.

17. Донченко Г.В., Пархоменко Г.В., Пархомец П.К. и др. Теоретические и практические аспекты исследования специфических белков-акцептеров витаминов и коферментов // *Вопр. мед. химии.*—1992.—№ 4.—С. 6–10.

18. Дорошкевич Н.А., Анцулевич С.Н., Виноградов В.В. Активация перекисного окисления липидов в коре надпочечников ионами металлов // *Укр. биохим. журн.*—1998.—№ 5.—С. 87–90.

19. Дубинина Е.Е., Бурмистров С.Д., Ходов Д.А., Порохов И.Г. Окислительная модификация белков сыворотки крови человека, метод ее определения // *Вопр. мед. химии.*—1995.—№ 1.—С. 24–26.

20. Ерин А.Н., Горбунов Н.В., Брусованик В.И. и др. Стабилизация синаптических мембран альфа-токоферолом от повреждающего действия фосфолипаз. Возможный механизм биологического действия витамина Е // *Биохимия.*—1985.—Т. 50, вып. 6.—С. 998–1004.

21. Жмуров В.А. Мембрано- и иммунологические аспекты гломерулонефрита // Санкт-Петербургский нефрологический семинар, 3-й: Сборник трудов.—СПб.: Изд-во ТНА, 1995.—С. 178–181.

22. Закирова А.Н., Мингазетдинова Л.Н., Камилов Ф.Х. и др. Антиоксидант церулоплазмин: влияние на перекисное окисление липидов, гемореологию и течение стенокардии // *Тер. арх.*—1994.—№ 9.—С. 24–28.

23. Зиц С.В. Определение тиол-дисульфидного равновесия крови методом кулонометрического титрования // *Лаб. дело.*—1991.—№ 8.—С. 33–35.

24. Иванов И.И. Миграция свободного радикала в реакциях окисления мембранных липидов и процессах трансмембранного переноса ионов и электрона // *Науч. докл. высш. школы. Биол. науки.*—1981.—№ 5.—С. 16–24.

25. Иванов В.В., Стенникова М.П. Соотношение интенсивности перекисного окисления липидов и рецепции инсулина в адипоцитах // *Вопр. мед. химии.*—1993.—№ 4.—С. 23–25.

26. Каган В.Е., Прилипко Л.Л., Савов В.М. и др. Об участии свободных активных форм кислорода в ферментном перекисном окислении липидов в биомембранах // *Биохимия.*—1979.—Т. 43, вып. 3.—С. 482–489.

27. Карагезян К.Г., Геворкян Д.М. Фосфолипиды-глицериды, перекисная резистентность эритроцитов, уровень в них малонового диальдегида и содержание альфа-токоферола в плазме крови и эритроцитах крыс с аллоксановым диабетом до и после применения комбинированной антиоксидантотерапии // *Вопр. мед. химии.*—1989.—№ 5.—С. 27–30.

28. Кирпатовский В.И., Петров Д.А., Кудрявцев Ю.В. Влияние эмульсии, содержащей альфа-токоферол и диметилсульфоксид, и верапамила на реперфузионное повреждение почек крысы // *Урол. и нефрол.*—1995.—№ 1.—С. 32–35.

29. Климов А.Н., Кожемякин Л.А., Плесков В.М., Андреева Л.М. Антиоксидантный эффект липопротеидов высокой плотности при перекисном окислении липопротеидов низкой плотности // *Бюл. exper. биол.*—1987.—№ 5.—С. 550–552.

30. Кожевников Ю.Н. О перекисном окислении липидов в норме и патологии (обзор) // *Вопр. мед. химии.*—1985.—№ 5.—С. 2–7.

31. Конев В.В., Попов Т.А. Действие УФ-света на образование флуоресцирующих продуктов перекисного окисления липидов // *Биофизика.*—1978.—Т. 23, № 3.—С. 456–461.

32. Кунц Э., Гундерманн К.-Й., Шнайдер Э. "Эссенциальные" фосфолипиды в гепатологии (экспериментальный и клинический опыт) // *Тер. арх.*—1994.—№ 2.—С. 66–72.

33. Кучеренко Н.Е., Васильев А.Н. Липиды.—Киев: Вища школа, 1985.—248 с.

34. Кучеренко А.Г., Марков Х.М., Маткеримов Д.А., Сергеева Т.В. Роль оксида азота в патогенезе хронического гломерулонефрита у детей // *Съезд нефрологов России, 2-й: Сборник материалов.*—М., 1999.—С. 141.

35. Ланкин В.З. Ферментативное перекисное окисление липидов (ФПОЛ) // *Укр. биохим. журн.*—1984.—Т. 56, № 3.—С. 317–331.

36. Ланкин В.З., Вихерт А.М., Тихазе А.К. и др. Роль перекисного окисления липидов в этиологии и патогенезе атеросклероза // *Вопр. мед. химии.*—1989.—№ 3.—С. 18–24.

37. Лукомская И.С., Лавренева Т.П., Томилина Н.А. и др. Нейтральная глюкозидаза мочи человека как маркер повреждения почек // *Вопр. мед. химии.*—1984.—№ 4.—С. 74–76.

38. Львовская Е.И., Ефименко Г.П., Лифшиц Р.И. Влияние препарата БИТО и некоторых сывороточных антиоксидантов на активность процессов перекисного окисления липидов при термической травме // *Вопр. мед. химии.*—1995.—№ 3.—С. 31–34.

39. Малког А.В., Юрьева Э.А., Курбанова Э.Г., Таболин В.А. Циклический гуанозинмонофосфат и состояние перекисного окисления липидов при нефротической форме гломерулонефрита у детей // *Съезд нефрологов России, 2-й: Сборник материалов.*—М., 1999.—С. 168–169.

40. Марри Р., Греннер Д., Мейес П., Родуэлл В. Биохимия человека. В 2 т.—М.: Мир, 1993.—Т. 1.—384 с.—Т. 2.—416 с.

41. Меерсон Ф.З. Патогенез и предупреждение стрессорных и ишемических повреждений сердца.—М.: Медицина, 1984.—270 с.

42. Меерсон Ф.З. Антиоксидантные факторы организма как система естественной профилактики стрессорных повреждений // *Физиология адаптационных процессов.*—М.: Наука, 1986.—С. 607–619.

43. Миллер Ю.И. Связывание ксенобиотиков альбумином сыворотки крови // *Клин. лаб. диагностика.*—1993.—№ 1.—С. 34–40.

44. Паунова С.С., Кучеренко А.Г., Марков Х.М. Тромбоцитарный оксид азота при воспалительных заболеваниях почек у детей // *Съезд нефрологов России, 2-й: Сборник материалов.*—М., 1999.—С. 213.

45. Пентюк А.Л., Мусин Р.А., Марченко Г.П. Изучение новых функциональных свойств альбумина // *Вопр. мед. химии.*—1995.—№ 3.—С. 11–13.

46. Петрович Ю.А., Гуткин Д.В. Глутатионпероксидазы в системе антиоксидантной защиты мембран // *Пат. физиол.*—1981.—№ 5.—С. 76–78.

47. Петрович Ю.А., Гуткин Д.В. Свободно-радикальное окисление и роль в патогенезе воспаления, ишемии и стресса // *Пат. физиол.*—1986.—№ 5.—С. 85–92.

48. Плацер З., Веселкова А., Слабохова З. О природе торможения окисления жирных кислот в животном организме // *Вопр. питания.*—1964.—№ 6.—С. 30–33.

49. Прайер У. Свободные радикалы в биологии / Ред. У. Прайер). В 2 т.—М.: Мир, 1979.—Т. 1.—318 с.—Т. 2.—328 с.



50. Приходина Л.С., Длин В.Н., Игнатова М.С. и др. Оксид азота (NO) при заболеваниях почек у детей // Съезд нефрологов России, 2-й: Сборник материалов.—М., 1999.—С. 223.
51. Рудько И.А., Балашова Т.С., Кубатиев А.А., Ермоленко В.М. Состояние прооксидантной и антиоксидантной систем эритроцитов у больных с хронической почечной недостаточностью // Тер. арх.—1995.—Т. 67, № 8.—С. 7–9.
52. Саломатин В.В., Лифшиц Р.И. Связывающая способность сывороточного альбумина при термических ожогах // Вопр. мед. химии.—1987.—№ 2.—С. 73–77.
53. Соколовский В.В. Тиолдисульфидное соотношение крови как показатель состояния неспецифической резистентности организма: Учебное пособие.—СПб., 1996.—30 с.
54. Спиричев В.Б., Коль И.Л. Жирорастворимые витамины и мембраны // Журн. Всесоюз. хим. общ-ва им. Д.И. Менделеева.—1978.—Т. 23, № 4.—С. 425–434.
55. Сторожок Н.М., Кутузова И.В. Ингибирующие эффекты смесей альфа-токоферола с бета-каротином или витамином А при окислении эфиров полиненасыщенных жирных кислот // Вопр. мед. химии.—1996.—№ 1.—С. 16–22.
56. Толкачева Н.В., Левачев М.М., Медведев Ф.А. и др. Транспорт жирных кислот и продуктов их перекисного окисления сыворотным альбумином при ишемическом и некоронарогенном повреждении сердечной мышцы // Вопр. мед. химии.—1992.—№ 2.—С. 89–92.
57. Тураев А.Т., Абрамов А.А., Шукуралиева А.А. Показатели обмена витаминов А, Е и липидов при железодефицитных анемиях раннего возраста // Педиатрия.—1988.—№ 7.—С. 11–14.
58. Черняускене Р.Ч., Марчявичене Л.Э., Варшкявичене З.З., Грибаускас П.С. Витамин Е и липиды сыворотки крови при ишемической болезни сердца // Вопр. мед. химии.—1984.—№ 3.—С. 102–105.
59. Шаронов Б.П., Говорова Н.Ю., Лызлова С.Н. Антиокислительные свойства и деградация белков сыворотки активными формами кислорода ( $O_2$ ,  $OCI^-$ ), генерируемыми стимулированными нейтрофилами // Биохимия.—1988.—Т. 53, № 5.—С. 816–825.
60. Шлейкин А.Г., Горькова Л.Б., Пожиленкова К.С., Звездочкин А.Г. О механизме изменения связывания аминокислот белками плазмы крови при аллергии // Вопр. мед. химии.—1989.—№ 2.—С. 86–89.
61. Bidlack W.R., Tappel A.L. Fluorescent products of phospholipids during lipid peroxidation // Lipids.—1973.—Vol. 8, № 4.—P. 203–207.
62. Birkett D.J., Myer Sh.P., Hagedorn J. Effect of fatty acids on the binding of drugs and bilirubin to human serum albumin // Advances in Pharmacology and Therapeutics.—1978.—Vol. 7.—P. 125–134.
63. Borga O. Drug binding in uremia // Advances in Pharmacology and Therapeutics.—1978.—Vol. 7.—P. 143–152.
64. Burton G.W., Joyce A., Ingold K.U. Is vitamin E the only lipid-soluble, chain-breaking antioxidant in human blood plasma and erythrocyte membrane? // Arch. Biochem. Biophys.—1983.—Vol. 221, № 1.—P. 281–290.
65. Chow C.K. Dietary vitamin E and levels of reduced glutathione, glutathione peroxidase, catalase and superoxide dismutase in rat blood // Int. J. Vit. Nitr. Res.—1977.—Vol. 47.—P. 268–273.
66. Csallany A.S., Ayaz K.L. Quantitative determination of organic solvent soluble lipofuscin pigments in tissues // Lipids.—1976.—Vol. 11, № 5.—P. 412–417.
67. Descamps-Latscha B., Khoa Th.N., Witko-Sarsat V. et al. Oxidative stress and cardiovascular disease in end-stage renal failure // Cardiovascular disease in end-stage renal failure / Ed. by Loscalzo J. and London G.M.—New York: Oxford University Press, 2000.—P. 245–271.
68. Dillard C.J., Tappel A.L. Fluorescent products from reaction of peroxidizing polyunsaturated fatty acids with phosphatidyl ethanolamine and phenylalanine // Lipids.—1973.—Vol. 8, № 4.—P. 183–189.
69. Fletcher B.L., Dillard C.J., Tappel A.L. Measurement of fluorescent lipid peroxidation products in biological systems and tissues // Anal. Biochem.—1973.—Vol. 52, № 1.—P. 1–9.
70. Galle J., Warner C. Oxidative stress and vascular injury-relevant for atherogenesis in uraemic patients? // Nephrology, Dialysis, Transplantation.—1997.—Vol. 12, № 12.—P. 2480–2483.
71. Griffin S.V., Lockwood C.M. Anti-myeloperoxidase (MPO) antibodies interfere with the inhibition of MPO by caeruloplasmin: potential for renal injury in vasculitis // Congress of the EDTA — ERA, XXXIV-th: Abstracts.—Geneva, 1997.—P. 21.
72. Gwinner W., Grone H.-J. Role of reactive oxygen species in glomerulonephritis // Nephrology, Dialysis, Transplantation.—2000.—Vol. 15, № 8.—P. 1127–1132.
73. Jones S.A., Topley N., Neubauer A., Hancock J.T. Human glomerular mesangial cells (HMC) express NADPH oxidase components // Congress of the EDTA — ERA, XXX-th: Abstracts.—Glasgow, 1993.—P. 25.
74. Lichtenwalner D.M., Suh B., Lorber B., Rudnick M.R. Correction of drug binding defects in uremia in vitro by anion exchange resin treatment // Biochemical Pharmacology.—1982.—Vol. 31, № 21.—P. 3483–3487.
75. Mabuchi N., Nakahashi H. A major inhibitor of phenytoin binding to serum protein in uremia // Nephron.—1988.—Vol. 48, № 4.—P. 310–314.
76. Maggio B., Doplok A.T., Lucy J.A. Interactions of tocopherols and ubiquinones with monolayers of phospholipids // Biochem. J.—1977.—Vol. 161, № 1.—P. 111–121.
77. Malshet V.G., Tappel A.L. Fluorescent products of lipid peroxidation. I. Structural requirement for fluorescence in conjugated Schiff bases // Lipids.—1973.—Vol. 8, № 4.—P. 194–198.
78. Pascoe G.A., Fariss M.W., Olafsdottir K., Reed D.J. A role of vitamin E in protection against cell injury. Maintenance of intracellular glutathione precursors and biosynthesis // Europ. J. Biochem.—1987.—Vol. 166, № 1.—P. 241–247.
79. Salacci P., Hayoz D. Oxidative stress as the triggering event for vascular remodelling // Nephrology, Dialysis, Transplantation.—1998.—Vol. 13, № 6.—P. 1343–1346.
80. Sudlow G. The specificity of binding sites on serum albumin // Advances in Pharmacology and Therapeutics.—1978.—Vol. 7.—P. 113–123.
81. Tse W.Y., Williams J., Savage COS., Adu D. ANCA induced human neutrophil nitric oxide (NO) production is nitric oxide synthase (NOS) independent // Congress of the EDTA — ERA, XXXV-th: Abstracts.—Rimini, 1998 / Nephrology, Dialysis, Transplantation.—1998.—Vol. 13, № 6.—P. A10.
82. Witko-Sarsat V., Descamps-Latscha B. Advanced oxidation protein products: Novel uraemic toxins and pro-inflammatory mediators in chronic renal failure? // Nephrology, Dialysis, Transplantation.—1997.—Vol. 12, № 7.—P. 1310–1312.
83. Witko-Sarsat V., Nguyen-Khoa T., Jundres P. et al. Advanced oxidation protein products as a novel molecular basis of oxidative stress in uraemia // Nephrology, Dialysis, Transplantation.—1999.—Vol. 14, Suppl. 1.—P. 76–78.

Поступила в редакцию 14.12.2000 г.



© С.Л.Акимова, В.А.Титова, 2001  
УДК 612.014.2:616.611-002-018+577.3

*С.Л.Акимова, В.А.Титова*

## ИССЛЕДОВАНИЕ АНИОННОГО ПОКРЫТИЯ ГЛОМЕРУЛЯРНОГО ФИЛЬТРА У БОЛЬНЫХ С МЕЗАНГИАЛЬНО-ПРОЛИФЕРАТИВНЫМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ

*S.L.Akimova, V.A.Titova*

## INVESTIGATION OF ANION SITES OF THE GLOMERULAR FILTER IN PATIENTS WITH MESANGIAL-PROLIFERATIVE GLOMERULONEPHRITIS

Санкт-Петербургский клинический центр передовых медицинских технологий, Научно-исследовательский институт нефрологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова, Россия

### РЕФЕРАТ

Исследовали состояние анионных структур гломерулярного фильтра у больных с мезангиально-пролиферативным гломерулонефритом с помощью методик электронной гистохимии. Анализировали биоптаты 26 больных. Выявлено нарушение анионных структур в базальной мембране, гликокаликсе подоцитов и эндотелиоцитов, а также корреляционные связи между состоянием анионных структур и такими параметрами, как суточная потеря белка в моче, скорость оседания эритроцитов и содержание холестерина в сыворотке крови.

**Ключевые слова:** анионные участки, гликокаликс, базальная мембрана, гломерулонефрит.

### ABSTRACT

The condition of anion sites of the glomerular filter in patients with mesangial-proliferative glomerulonephritis was investigated with the help of the electronic histochemistry method. Biopates of 26 patients were analyzed. Disturbance of the anion structures in the basal membrane, glycocalyx of podocytes and endothelial cells as well as the correlation between the condition of the anion structures and such parameters as daily proteinuria, ESR and contents of cholesterol in blood serum were found.

**Key words:** anion sites, glycocalyx, basal membrane, glomerulonephritis.

### ВВЕДЕНИЕ

Протеинурия (ПУ) является одним из ведущих симптомов хронического гломерулонефрита (ГН). Известно, что селективная проницаемость гломерулярного фильтра (ГФ) для белков плазмы крови зависит, с одной стороны, от размера их молекул, с другой стороны, от состояния электростатического барьера ГФ [16]. Структурной основой этого барьера почки являются отрицательно заряженные молекулярные группы в Lamina rara interna (LRI) и Lamina rara externa (LRE) базальной мембраны (БМ) клубочков (анионные участки — АУ), а также полианионное покрытие клеточных мембран ГФ — гликокаликс (ГК эндотелия и подоцитов).

В последние годы было показано нарушение полианионности структур ГФ при некоторых протеинурических состояниях у людей [3, 6, 8]. Проводились попытки корреляции нарушений АУ и ГК с выраженностью ПУ, однако результаты были противоречивы.

Целью настоящего исследования является изучение состояния АУ в БМ клубочков и ГК клеток ГФ у больных с ХГН и выявление взаи-

мосвязи их изменений с некоторыми клинико-лабораторными проявлениями заболевания.

### ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 26 больных с мезангиально-пролиферативным ГН (МезПГН). Среди них 16 мужчин, 10 женщин. Возраст больных колебался от 15 до 52 лет. Клинически 20 пациентов имели изолированный мочевого синдром. У 3 регистрировались изменения в моче в сочетании с вторичной артериальной гипертензией, у 3 больных отмечался нефротический синдром.

ПУ колебалась от следовой до 8,5 г в сутки, причем 13 больных имели ПУ менее 1 г в сутки, у 8 пациентов суточная экскреция белка с мочой составляла 1–3 г, ПУ более 3 г в сутки наблюдалась у 6 обследованных. Уровень холестерина сыворотки крови составлял 3,1–11,7 г/л, гипоальбуминемия отмечалась у 5 больных. Функциональное состояние почек у всех обследованных не нарушено.

Для оценки состояния полианионов ГФ биоптаты почек больных обрабатывали специальными красителями (рутениевым красным



либо альциановым синим), после чего заливали в эпон по рутинной методике [10] без контрастирования в проводке. Ультратонкие срезы, полученные с помощью ультратома ULTRACAT, просматривали в электронном микроскопе HITACHI-300. Часть срезов от каждого блока контрастировали по общепринятой методике [10], в то время как другие не подвергали контрастированию. Анализ полученных данных производили по микрофотографиям при исходном увеличении 10 — 80 000.

Степень сохранности АУ и ГК клеток оценивали полуколичественно двумя исследователями, не знающими о клиническом состоянии больных.

Оценка результатов производилась следующим образом: 3 балла — полная сохранность АУ и (или) ГК; 2 балла — умеренная потеря АУ и (или) ГК; 1 балл — выраженная потеря АУ и (или) ГК; 0 баллов — полная потеря АУ и (или) ГК.

Статистическую обработку проводили с использованием линейного корреляционного анализа.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Все больные были разделены на группы в зависимости от выраженности ПУ (таблица). В 1-й группе пациентов, имеющих ПУ менее 1 г в сутки, у большинства был отчетливо окрашен ГК подоцитов и эндотелиальных клеток клубочков. Просматривались регулярно расположенные АУ в LRI и LRE гломерулярной БМ. Ножковые отростки подоцитов большей частью были сохранены, однако имелись небольшие участки их расширения или полного слияния (рис. 1). В местах слияния ножковых отростков подоцитов ГК поверхности клетки, примыкающей к БМ клубочка, практически не выявлял-

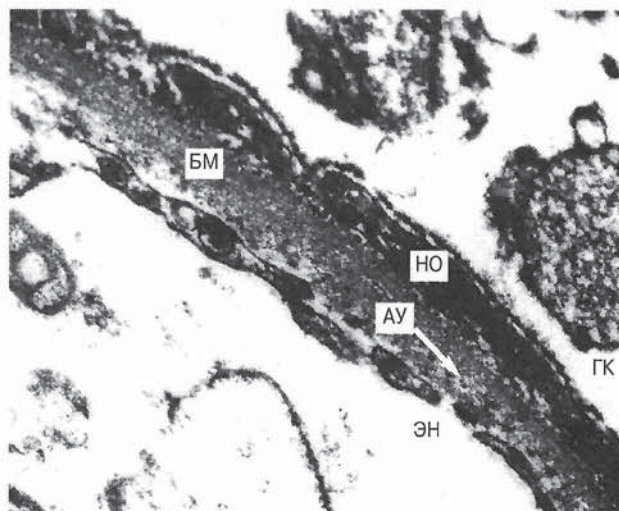


Рис. 1. Анионные структуры гломерулярного фильтра.

БМ — базальная мембрана; ЭН — эндотелий; НО — ножковые отростки подоцитов; ГК — гликокаликс; АУ — анионные участки.

Электронная микроскопия. Окраска рутениевым красным. Ув. 15 000.

ся, в то время как со стороны мочевого пространства отмечался отчетливый ГК. Сохранность ГК эндотелиальных клеток, прилежащих к БМ, как правило, соответствовала сохранности ГК подоцитов. Фенестры эндотелия были покрыты тонким слоем полианионов.

Сохранность АУ отслеживалась в LRE и LRI БМ клубочка. У большинства больных число и распределение АУ были в LRI сохранены, за исключением небольших областей отслойки эндотелия, где регулярность расположения АУ нарушалась (рис. 2). АУ в LRE оказались менее стойкими и подвергались alterации чаще, чем АУ в LRI.

У больных 2-й и 3-й группы, имеющих ПУ 1-3 г и более 3 г в сутки, соответственно, изменения ГК клеток ГФ и АУ клубочковой БМ были более выраженными, чем в 1-й группе. Причем, по мере нарастания ПУ, отмечалось прогрессирование нарушения полианионных структур. В биоптатах больных 2-й и 3-й группы отмечалось более выраженное слияние ножковых отростков подоцитов. Если у больных 2-й группы на мочевой стороне слитых НО еще сохранялся ГК (рис. 3), то в 3-й группе его практически не выявлялось.

В 3-й группе у двоих больных, имеющих нефротический синдром, ГК подоцитов и эндотелиальных клеток клубочков практически отсутствовал, АУ в базальной мембране не окрашивались. У оставшихся двух больных с нефротическим синдромом окраска полианионов ГФ была минимальной (1 балл).

В таблице показано распределение больных в группах с различной ПУ в зависимости от степени сохранности полианионов ГФ.

Сохранность полианионов гломерулярного фильтра у больных с МезПГН

| Составляющие ГФ          | Баллы | 1-я группа | 2-я группа | 3-я группа |
|--------------------------|-------|------------|------------|------------|
| ГК подоцитов             | 3     | 6          | 2          | —          |
|                          | 2     | 4          | 3          | —          |
|                          | 1     | 3          | 3          | 3          |
|                          | 0     | —          | —          | 2          |
| ГК эндотелиальных клеток | 3     | 6          | 1          | —          |
|                          | 2     | 4          | 2          | —          |
|                          | 1     | 3          | 5          | 3          |
|                          | 0     | —          | —          | 2          |
| АУ гломерулярной БМ      | 3     | 4          | 1          | —          |
|                          | 2     | 6          | 2          | —          |
|                          | 1     | 3          | 5          | 3          |
|                          | 0     | —          | —          | 2          |
| Всего                    |       | 13         | 8          | 5          |



Данные морфологического исследования нефробиоптатов сопоставлялись с некоторыми клиническими показателями (суточная потеря белка с мочой — СПБ, холестерин сыворотки крови, скорость оседания эритроцитов). Резуль-

таты корреляционного анализа приведены на рис. 4–7.

Выявлена отрицательная линейная корреляционная зависимость между сохранностью ГК подоцитов и СПБ ( $r=-0,575$ ;  $p\leq 0,01$ ), между сохранностью ГК эндотелия клубочковых капилляров и СПБ ( $r=-0,572$ ;  $p\leq 0,01$ ) (см. рис. 4), между сохранностью АУ БМ клубочка и СПБ ( $r=-0,419$ ;  $p\leq 0,05$ ) (см. рис. 5), а также между

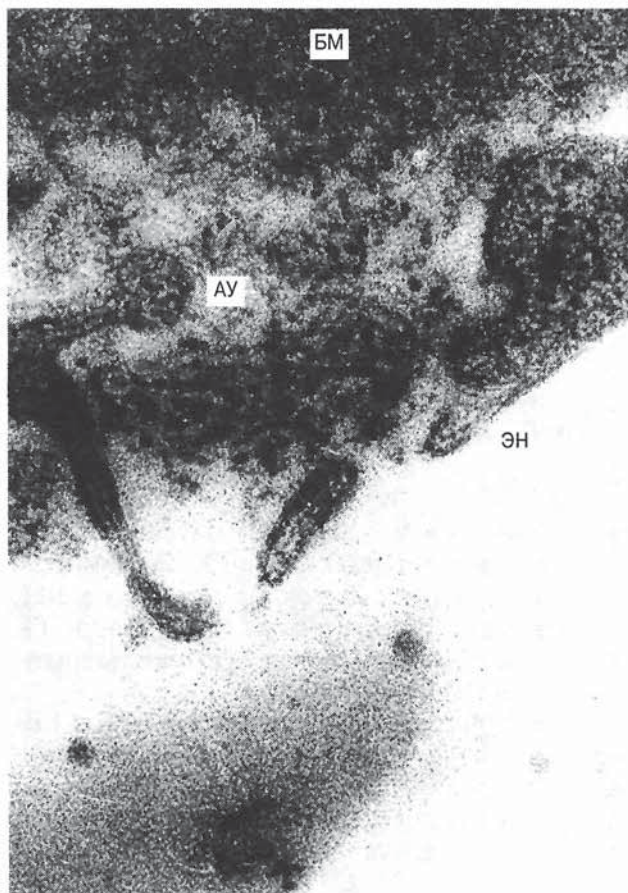


Рис. 2. Разрушение анионных участков при отслойке эндотелия.

Обозначения те же, что на рис. 1.

Электронная микроскопия. Окраска рутениевым красным. Ув. 50 000.

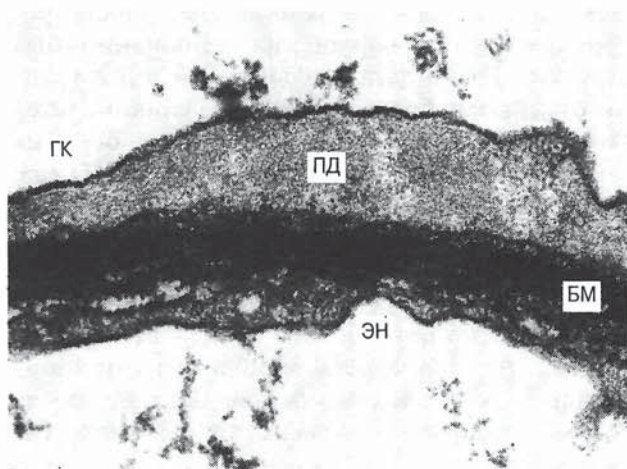


Рис. 3. Полная утрата ножковых отростков подоцитами.

Обозначения те же, что на рис. 1.

Электронная микроскопия. Окраска рутениевым красным. Ув. 15 000.

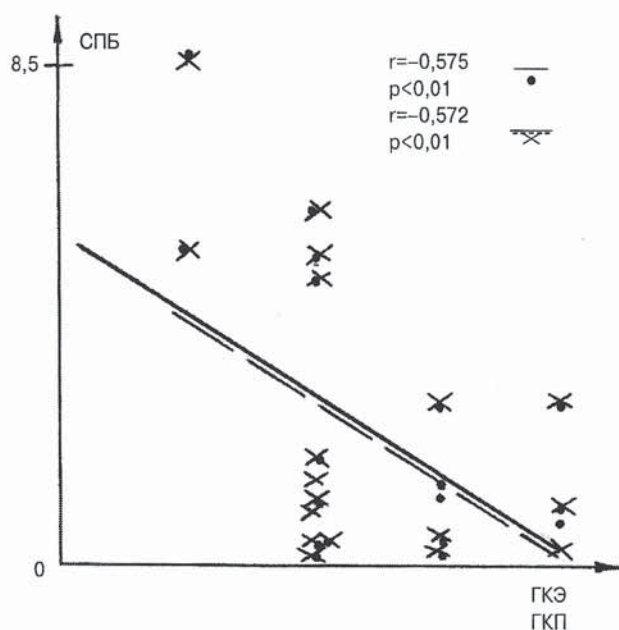


Рис. 4. Корреляционная зависимость между сохранностью гликокаликса подоцитов (ГКП) и суточной потерей белка (СПБ, сплошная линия), а также между сохранностью гликокаликса эндотелия (ГКЭ) и СПБ (двойная линия — сплошная и штрих).

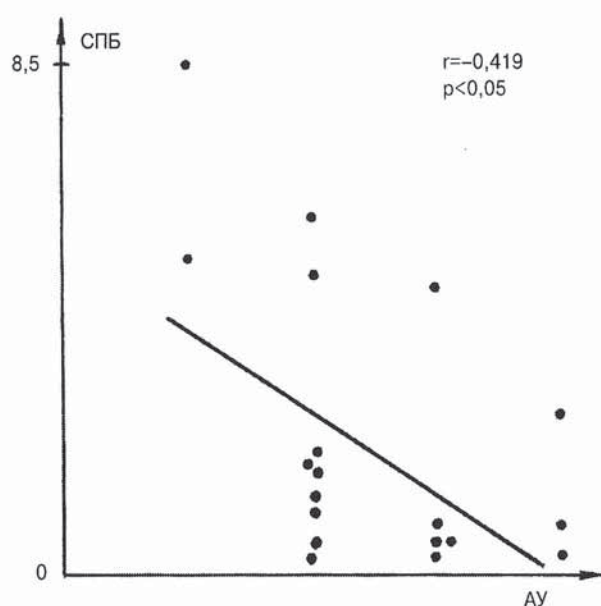


Рис. 5. Корреляционная зависимость между степенью сохранности анионных участков базальной мембраны (АУ) и СПБ.



сохранностью АУ БМ клубочка и уровнем холестерина крови ( $r=-0,419$ ;  $p\leq 0,05$ ) (см. рис. 6). Кроме того, обнаружена отрицательная линейная корреляционная взаимосвязь между сохранностью ГК подоцитов и величиной СОЭ ( $r=-0,438$ ;  $p\leq 0,05$ ) (см. рис. 7).

Нами анализировалось состояние анионных структур не только гломерулярного фильтра, но также канальцев и перитубулярных капилляров. При сохранности структурной целостности эпителиальных клеток канальцев отчетливо выявлялся ГК щеточной каймы (рис. 8), цитолеммальных складок (рис. 9), базолатеральных

мембран эпителия канальцев (рис. 10). Соответственно был отчетливо выражен ГК эндотелия перитубулярных капилляров (рис. 11).

### ОБСУЖДЕНИЕ

Изучение механизмов протеинурии, которая является характерным признаком гломерулярного поражения, вносит вклад в развитие представлений о патогенезе ХГН. В физиологических условиях почки выполняют барьерную функцию по отношению к высокомолекулярным белковым соединениям. Эта способность почек обусловлена структурными и функциональными особенностями ГФ. Серией физиологических экспериментов установлено, что

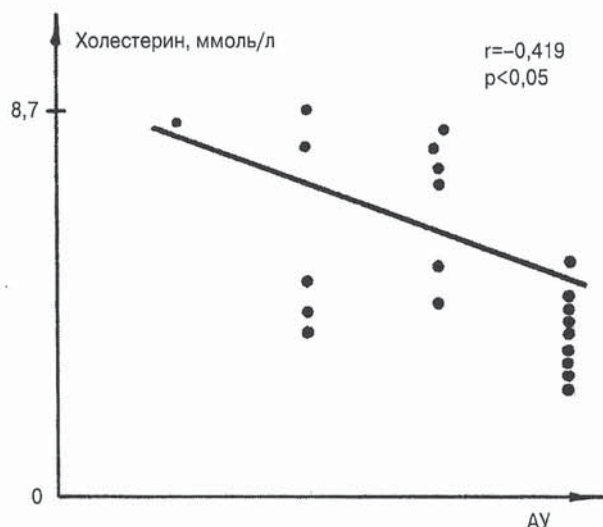


Рис. 6. Корреляционная зависимость между степенью сохранности анионных участков базальной мембраны (АУ) и содержанием холестерина в сыворотке крови больных.

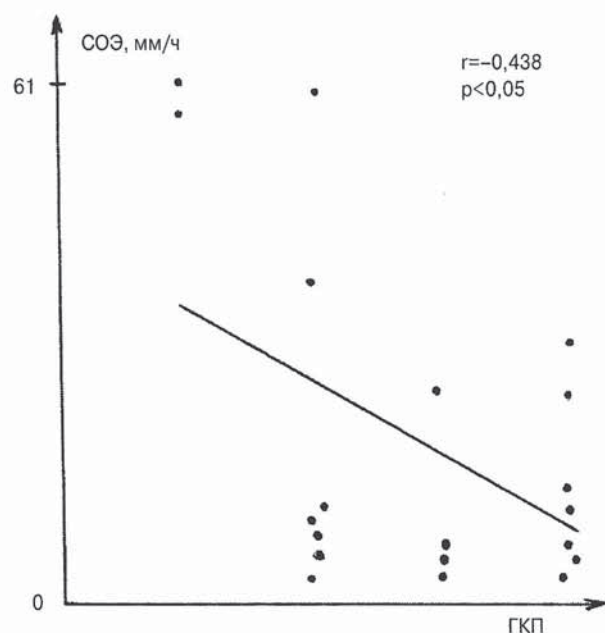


Рис. 7. Корреляционная зависимость между степенью сохранности гликокаликса подоцитов (ГКП) и СОЭ.



Рис. 8. Гликокаликс щеточной каймы проксимального канальца (стрелки).

Электронная микроскопия. Окраска альциановым синим. Ув. 15 000.

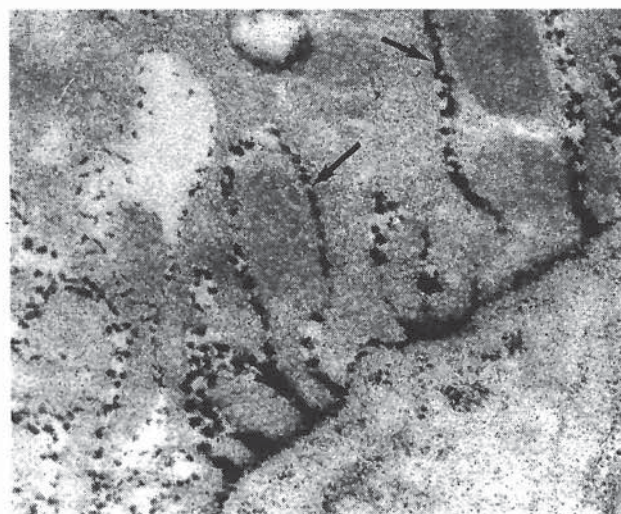


Рис. 9. Гликокаликс цитолеммальных складок (стрелки) эпителия проксимального канальца.

Электронная микроскопия. Окраска альциановым синим. Ув. 20 000.



гломерулярная стенка является селективным фильтром для белковых молекул различного размера, что обеспечивает проникновение в ультрафильтрат белков с низким эффективным молекулярным радиусом и задержку в циркулирующей крови высокомолекулярных протеинов. Считают, что основным структурным барьером, определяющим избирательность процесса ультрафильтрации, является центральный слой БМ клубочков — LD [5, 10, 14].

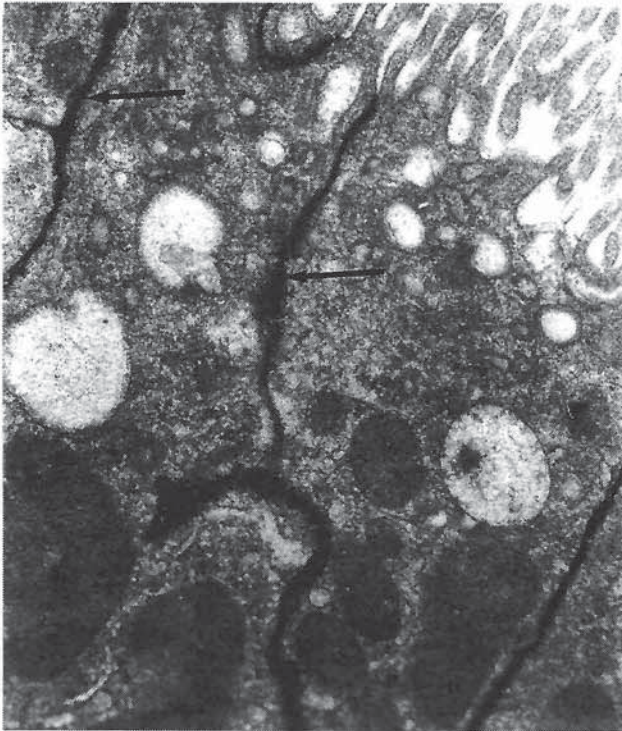


Рис. 10. Гликокаликс базолатеральных складок эпителия проксимального канальца (стрелки).

Электронная микроскопия. Окраска альциановым синим. Ув. 10 000.

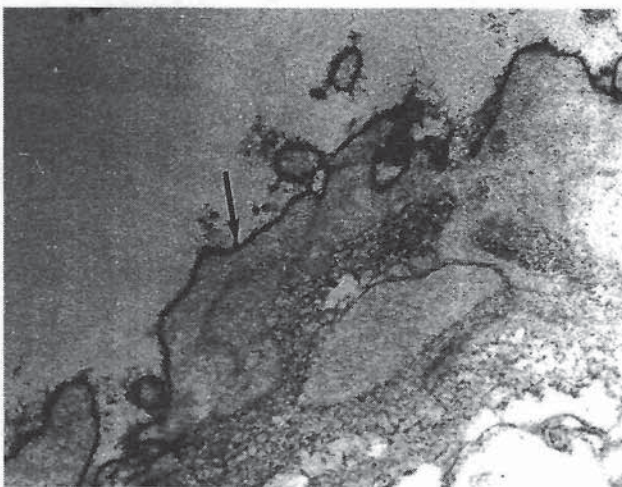


Рис. 11. Гликокаликс эндотелия перитубулярных капилляров (стрелка).

Электронная микроскопия. Окраска альциановым синим. Ув. 7000.

Барьерная функция клубочков не ограничивается одними механическими свойствами. В последние годы физиологические, ультраструктурные, иммунохимические, биохимические методы позволили установить важную роль в сохранении нормальной гломерулярной структуры и проницаемости отрицательно заряженных молекулярных групп в БМ клубочков (так называемых клубочковых анионных участков или полианионов), а также значение полианионного покрытия клеточных структур ГФ [4, 6, 15].

Гистохимически было установлено, что клубочки почек богаты полианионами, которые хорошо окрашиваются такими поликатионными реагентами, как коллоидное железо, альциановый синий, рутениевый красный, полиэтиленмин и др. [10]. Было высказано предположение о том, что полианионы играют важную роль в обеспечении гломерулярной проницаемости [5, 11, 15]. Эти выводы были сделаны на том основании, что у крыс с протеинурией, вызванной введением аминонуклеозида пиромидина, снижается окрашивание структур клубочков почек поликатионными красителями [8]. Функциональная роль анионных участков была установлена исследованиями, которые показали снижение гломерулярного клиренса отрицательно заряженных декстранов по сравнению с клиренсом нейтральных декстранов того же молекулярного радиуса. Роль электростатического гломерулярного барьера в обеспечении избирательной проницаемости ГФ для белков плазмы была показана в многочисленных исследованиях по определению клиренсов декстранов и ферритина с различным зарядом частиц, а также при помощи гистохимических и биохимических методик [5, 10, 14].

К настоящему времени сложилось определенное представление о структурной основе анионного барьера клубочкового фильтра. Гломерулярная базальная мембрана состоит из волокон коллагена IV, окруженных основным веществом. В состав основного вещества входят гликозаминогликаны, обладающие ярко выраженными анионными свойствами. С помощью катионных меток удалось установить, что протеоглики в БМ клубочка образуют фиксированные отрицательные заряды (анионные участки), расположенные главным образом в LRI и LRE с регулярными интервалами в 50–60 нм. Было показано, что эти участки богаты гепаран-сульфатом, играющим важную роль в обеспечении селективной проницаемости ГФ для белков [6, 10]. В создании электростатического барьера ГФ также принимают участие анионные структуры поверхностного слоя эпителиальных и эндотелиальных клеток гломеруляр-



ной капиллярной стенки, так называемый гликокаликс. Основной его составляющей является сиалопротеин [3].

В последние годы в литературе уделяется большое внимание исследованию анионных структур ГФ при различных протеинурических состояниях у людей [1, 2, 15]. Было установлено снижение числа АУ при ГН с минимальными изменениями [3, 9], при врожденном нефротическом синдроме, мембранозном ГН [4], IgA-нефропатии [13], диабетическом гломерулосклерозе [17].

В настоящем исследовании выявлено нарушение анионных структур ГФ у больных с МезПГН. Выбор данной морфологической формы ГН обусловлен тем, что в этом случае, как правило, нет грубых структурных изменений БМ клубочка, которые являются, как считают, показателями нарушения селективной функции гломерулярной капиллярной стенки [2]. Это позволило более тщательно выявить вклад альтерации полианионов в изменения проницаемости ГФ для белков плазмы крови.

В предыдущих исследованиях [4, 11] была установлена связь между нарушением расположения АУ в БМ клубочков и отложением электронно-плотных депозитов. Выявлено исчезновение и изменение регулярности расположения АУ БМ в участках локализации депозитов (главным образом, эпимембранозных). Высказывалось предположение о том, что отложение иммунных депозитов в гломерулярной капиллярной стенке, а также расщепление ее вносят вклад в нарушение электростатической барьерной функции ГФ и способствуют прогрессированию ПУ. Кроме того, авторы обнаружили альтерацию АУ и в участках БМ, не имеющих депозитов или структурных изменений БМ. Объяснения данному явлению не дается.

В настоящей работе выявлено нарушение АУ в структурно не измененных участках БМ клубочков. Возможно, данное явление обусловлено нарушением синтеза полианионов (протеогликанов), который осуществляется подоцитами [16]. С другой стороны, не исключена возможность нейтрализации анионов циркулирующими в крови катионами, такими как катионные белки тромбоцитов или лейкоцитов, липопротеины, факторы, выделяемые Т-лимфоцитами, нейтрофилами [12].

Обнаружено значительное снижение окрашивания ГК слитых ножковых отростков (НО) подоцитов [6, 7, 15]. В настоящем исследовании также выявлено нарушение ГК на слитых НО, однако в 1-й группе больных (с ПУ менее 1 г в сутки) слияние НО сопровождалось исчезновением ГК на базальной их стороне, в то время как на мочевой стороне клетки ГК сохранился.

Этот факт подтверждает мнение о том, что ГК играет важную роль в обеспечении структурной полноценности клеток и его нарушение на поверхности НО приводит к их слиянию.

Кроме того, ГК играет роль в прикреплении клеток эндотелия и висцерального эпителия к БМ клубочка. По нашим наблюдениям складывается впечатление о том, что АУ в БМ клубочка также имеют значение для адгезии клеток. В участках отслоения эндотелия наблюдалось нарушение расположения АУ.

Обнаружено, что АУ в LRE БМ, покрытой слитыми НО, остаются сохранными у больных 1-й группы, в то же время в биоптатах почек больных 2-й и 3-й группы слияние НО подоцитов сопровождается значительным нарушением АУ БМ. Это факт позволяет предположить, что патология АУ прямо не связана со структурной целостностью подоцитов, а скорее имеет отношение к нарушению проницаемости ГФ.

Взаимосвязь между поражением АУ в БМ клубочков и ПУ продемонстрирована многими исследователями, как в экспериментах на животных, так и при изучении биоптатов почек больных [3, 6, 11, 13, 15]. При различных морфологических формах ГН данные оказались неоднозначными. Во всех случаях отмечалось снижение окрашивания клубочков катионными красителями, однако у больных с ГН с минимальными изменениями B.G.Carrie и соавт. [3] не обнаружили коррелирования с выраженностью ПУ, а при IgA-нефропатии K.Okada и соавт. [13] выявили корреляционную зависимость между тяжестью ПУ и степенью исчезновения АУ в БМ клубочков. В настоящей работе получена отрицательная линейная корреляционная зависимость между сохранностью полианионов ГФ и суточной экскрецией белка с мочой.

Однако нам представляется, что фильтрация белковых макромолекул представляет собой многофакторный процесс и однозначно трактовать эту зависимость не представляется возможным. С уверенностью можно говорить только о том, что при ГН протеинурия и сохранность полианионов ГФ взаимосвязаны. Является ли исчезновение полианионов ГФ причиной ПУ или фактором, способствующим прогрессированию ПУ, остается не ясным и подлежит дальнейшему изучению.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, исследование анионного покрытия ГФ у больных с МезПГН при отсутствии выраженных структурных изменений БМ показало нарушение сохранности АУ БМ клубочков и ГК подоцитов и эндотелия. Выявлена корреляционная зависимость между сохранностью анионных структур ГФ и такими показате-



лями, как ПУ, СПБ, уровень холестерина сыворотки крови, СОЭ. Наиболее значительное повреждение анионных структур имело место у больных с нефротическим синдромом.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Пальцев И.О., Иванов А.А. Возможные механизмы развития гломерулосклероза при нефропатиях различного генеза // Арх. пат.—1994.—№ 6.—С. 13–16.
2. Ратнер М.Я., Федорова Н.Д. Клиническое значение альбуминурии при хроническом компенсированном гломерулонефрите // Клин. мед.—1986.—Т.64.—С. 101–106.
3. Carrie B.G., Salyer W.R., Myers B.D. Minimal change nephropathy: an electrochemical disorder of the glomerular membrane // Am. J. Med.—1981.—Vol. 70, № 2.—P. 262–268.
4. Haramoto T., Macino H., Ikeda S. et al. Ultrastructural localization of the three major basement membrane components — type IV collagen, heparan sulfate proteoglycan and laminin — in human membranous glomerulonephritis // Am. J. Nephrol.—1994.—Vol. 14, № 1.—P. 30–31.
5. Inoue S., Bendayan M. High-resolution ultrastructural study of the rat glomerular basement membrane in aminonucleoside nephrosis // Ultrastruct. Pathol.—1996.—Vol. 20, № 5.—P. 409–416.
6. Kanwar Y.S., Farguar M.G. Presence of heparan sulfate in the glomerular basement membrane // Proc. Nat. Acad.—1979.—Vol. 76, № 3.—P. 1303–1307.
7. Kanwar Y.S., Caulin-Glaser T., Gallo G.R., Lamm M.E. Interaction of immune complexes with glomerular heparan sulfate proteoglycans // Kidney Int.—1986.—Vol. 30, № 6.—P. 842–851.
8. Karger A.G. Reevaluation of anionic sites in the rat glomerular basement membrane // Nephron.—1997.—Vol. 76, № 4.—P. 1.
9. Kitano Y., Yoshikawa N., Nakamura H. Glomerular anionic sites in minimal change nephrotic syndrome and focal segmental glomerulosclerosis // Clin. Nephrol.—1993.—Vol. 40, № 4.—P. 199–204.
10. Luft J.H. Electron microscopy of cell extraneous coats as revealed by ruthenium red staining // J. Cell. Biol.—1964.—Vol. 23.—P. 54A–55A.
11. Mahan J.D., Sisson-Ross S., Vernier R.L. Glomerular basement membrane anionic charge site changes early in aminonucleoside nephrosis // Am. J. Pathol.—1986.—Vol. 125, № 2.—P. 393–401.
12. Maruyama K., Tomizowa T.S., Shimabukuro N. et al. Effect of supernatants derived from T lymphocyte culture in minimal change nephrotic syndrome on rat kidney capillaries // Nephron.—1989.—Vol. 51, № 1.—P. 73–76.
13. Okada K., Kawakami K., Mijao M., Oite T. Ultrastructural alteration of glomerular anionic sites in idiopathic membranous glomerulonephritis // Clin. Nephrol.—1986.—Vol. 26, № 1.—P. 8–14.
14. Okada K., Kavarami K., Jano M. et al. Ultrastructural alterations of glomerular anionic sites in IGA nephropathy // Clin. Nephrol.—1989.—Vol. 31, № 2.—P. 96–102.
15. Raats C.J., van den Born J., Berden J.H. Glomerular heparan sulfate alterations: mechanisms and relevance for proteinuria // Kidney Int.—2000.—Vol. 57, № 2.—P. 385–400.
16. Shoreki V.L., Nadler S.P., Fodz K.F., Brenner B.M. Renal and systemic manifestation of glomerular diseases // Brenner B.M., Rector F.C. ed., The Kidney.—Philadelphia, London, Tokyo, 1986.—P. 891–928.
17. Vernier R.L., Steffes M.W., Sisson-Ross S., Mauer S.M. Heparan sulfate proteoglycan in the glomerular basement membrane in type 1 diabetes mellitus // Kidney Int.—1992.—Vol. 41, № 4.—P. 1070–1080.

Поступила в редакцию 12.09.2000 г.



© И.В.Мухин, 2001  
УДК 616.611-002-036.12-085-036.8

*И.В.Мухин*

## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА

*I.V.Mukhin*

## COMPARATIVE EFFICIENCY OF TREATMENT OF CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS

Донецкое областное клиническое территориальное медицинское объединение, Украина

### РЕФЕРАТ

Проведена сравнительная эффективность лечения у больных с первичным хроническим гломерулонефритом с применением системной энзимотерапии в сравнении с традиционно применяемым лечением. Эффект спустя 3–6 мес достигнут у 61,5% пациентов (в равноценной контрольной группе — у 17,8%). Представлены факторы, влияющие на эффективность системной энзимотерапии и общепризнанных лечебных мероприятий. Отмечено отсутствие каких-либо побочных действий от использования WOBENZYM в лечении больных с хроническим гломерулонефритом.

**Ключевые слова:** хронический гломерулонефрит, системная энзимотерапия, лечение.

### ABSTRACT

Under study was a comparative efficiency of treatment of patients with primary chronic glomerulonephritis using systemic enzymotherapy in comparison with the traditional treatment. The effect was obtained within 3–6 months in 61,5% of the patients (in the interconvertible monitoring group — in 17,8%). The factors influencing the efficiency of systemic enzymotherapy and conventional medical measures were established. WOBENZYM was shown to have no side effects when used in treatment of patients with chronic glomerulonephritis.

**Key words:** chronic glomerulonephritis, systemic enzymotherapy, treatment.

### ВВЕДЕНИЕ

Применяемые методы лечения хронического гломерулонефрита остаются недостаточно эффективными, а порой и небезопасными. Продолжается поиск новых подходов к патогенетически обоснованному лечению хронического гломерулонефрита.

В последние годы в комплексном лечении воспалительных заболеваний почек стали применять полиэнзимные препараты. Комплексное действие целенаправленно составленных смесей гидролитических ферментов животного и растительного происхождения на ключевые звенья патогенеза заболеваний лежит в основе современного лечебного метода — системной энзимотерапии [1, 3, 4, 15]. Такие препараты как WOBENZYM обладают противовоспалительным, противоотечным, фибринолитическим, иммуномодулирующим и антиоксидантным свойством [8, 10, 13], что диктует целесообразность их использования в нефрологической практике.

Включение в комплекс лечебных мероприятий WOBENZYM при хроническом пиелонефрите способствует улучшению функционально-

го состояния почек и более быстрому развитию клинко-лабораторной ремиссии, которая проявляется более качественной санацией мочевого осадка, положительным влиянием на состояние гемокоагуляции, фибринолиза и перекисного окисления липидов [2, 5]. Обезболивающий эффект системной энзимотерапии у таких больных объясняется всасыванием отечной жидкости, ускорением разрушения и выведения метаболитов воспаления. S.Barsom [6] считает, что эффективность ферментных смесей при пиелонефрите обусловлена увеличением концентрации антибиотиков и других уроантисептиков в почках (способность полиэнзимных препаратов улучшать доставку химиотерапевтических средств к патологическим органам и поврежденным тканям продемонстрировали F.Beaufort [7], K.Ransberger [14], M.Schedler [16]).

Полиферментные препараты способны подавлять развитие экспериментального гломерулонефрита у крыс [9, 11, 12, 17]. При этом уменьшаются отложение иммунных комплексов в почках и степень пролиферации мезангиальных клеток. Целью данной работы стала срав-



нительная оценка эффективности системной энзимотерапии больных с различными клинико-морфологическими формами хронического гломерулонефрита в сравнении с традиционно применяемым лечением.

### ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 174 больных с хроническим гломерулонефритом (46 мужчин и 128 женщин в возрасте от 16 до 65 лет), которые были методом случайной выборки распределены на две группы: 1-ю (основную) составили 39 человек, которым в комплексном лечении назначали WOBENZYM по 18–24 драже в сутки с переходом на поддерживающую дозу — 12–15 драже в сутки. 2-я (контрольная) группа — 135 пациентов, которые получали общепризнанную терапию. У 8 (20,5%) больных 1-й и 45 (33,3%) 2-й группы установлен нефротический синдром, соответственно, у 15 (38,5%) и 39 (28,9%) — переходящая артериальная гипертензия, у 13 (33,3%) и 47 (34,8%) — зарегистрировано стойкое повышение артериального давления. Хроническая почечная недостаточность (ХПН) I, II и III степени выявлена, соответственно, у 7 (18,0%), 13 (33,3%) и 1 (2,6%) больных основной группы и у 25 (18,5%), 16 (11,9%) и 5 (3,7%) — контрольной. Диагностическая пункционная биопсия почки выполнена 15 (38,5%) пациентам 1-й группы и 46 (34,1%) — 2-й. Мезангиально-пролиферативный вариант гломерулонефрита обнаружен, соответственно, в 11 (73,3%) и 30 (65,2%) случаях, мембранозно-пролиферативный — в 4 (26,7%) и 16 (34,8%).

18 (46,2%) больных основной и 36 (26,7%) контрольной группы получали только симптоматическую терапию (подгруппы 1), соответственно, 9 (23,1%) и 39 (28,9%) пациентам назначали в равных дозах антиагреганты, антикоагулянты и глюкокортикоидные гормоны (подгруппы 2), у 12 (30,8%) и 60 (44,4%) больных (подгруппы 3) дополнительно подключались иммунодепрессанты цитотоксического действия (циклофосфамид, лейкоран, азатиоприн).

Обе группы больных несколько отличались между собой по полу ( $\chi^2=7,81$ ;  $p<0,05$ ), но были практически одинаковы ( $p>0,05$ ) по возрасту ( $\chi^2=2,44$ ), длительности заболевания ( $\chi^2=1,04$ ), функциональному состоянию почек ( $\chi^2=4,54$ ), наличию нефротического синдрома ( $\chi^2=2,13$ ) и артериальной гипертензии ( $\chi^2=2,77$ ), морфологическому варианту заболевания ( $\chi^2=0,23$ ) и объему лечения на предыдущих этапах ( $\chi^2=0,59$ ).

Эффективность терапии оценивали через 3–6 мес от начала терапии (в среднем, спустя 4,7 мес). Как «значительное улучшение» мы трактовали динамику болезни при исчезнове-

нии нефротического синдрома, нормализации клеточного осадка мочи, артериального давления, функции почек, показателей белкового и липидного обменов. Под «улучшением» понимали уменьшение протеинурии (в разовых порциях мочи) в 3 раза и более, положительную динамику перечисленных клинико-лабораторных показателей гломерулонефрита.

В рамках оценки эффективности лечебных мероприятий были изучены параметры общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС) и напряжения стенки левого желудочка сердца в систолу (НЛЖС), определяли уровни протеинурии, лейкоцитурии, эритроцитурии, фибронектинурии и  $\beta_2$ -микроглобулинурии, степень тяжести альбуминурии, показатели относительной плотности и pH мочи, клиренсы креатинина, мочевины, мочевой кислоты, оксипуринола, калия, натрия, кальция, хлора, магния и фосфора, концентрации в крови общего белка, альбуминов,  $\alpha_1$ -глобулинов,  $\alpha_2$ -глобулинов,  $\beta$ -глобулинов,  $\gamma$ -глобулинов, иммуноглобулинов G, A и M, циркулирующих иммунных комплексов,  $\beta_2$ -микроглобулина, фибриногена, общего и  $\alpha$ -холестерина, триглицеридов, липопротеидов высокой, низкой и очень низкой плотности (использованы аппараты «Коне-Прогресс-Плюс», «Коне-Специфик», «Микролит», «Хелена-Процесс», «Джаско», «Гамма», «ДИА-Плюс» фирм Финляндии, Франции, Японии, Украины, Швейцарии, России).

### РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты лечения свидетельствуют о наступлении улучшения у больных, получавших WOBENZYM. При этом препарат значительно потенцирует другие методы терапии, а у 21 (53,9%) пациента достигнуто улучшение, когда предшествующее лечение было неэффективно ( $\chi^2=40,01$ ;  $p<0,001$ ). Эффективность терапевтических мероприятий с использованием WOBENZYM превосходила таковую без применения ферментной смеси как у мужчин, так и у женщин, как у больных с мочевым, так и с нефротическим синдромом, независимо от наличия артериальной гипертензии и ХПН (рис. 1). В целом, положительные результаты лечения мужчин и женщин основной группы констатированы, соответственно, в 100,0% и 54,1% наблюдений, а контрольной в такие же сроки, соответственно, в 14,3% и 19,4%. Улучшение либо значительное улучшение в процессе системной энзимотерапии достигнуто у 51,6% больных с мочевым синдромом и у 100,0% — с нефротическим (в контрольной группе, соответственно, у 14,4% и 24,4%), у 55,6% — с артериальной гипертензией и у 75,0% — с нормальным давлением (в контрольной, соответственно, у 8,5% и у



39,0%), у 66,7% — с сохраненной и у 57,1% — со сниженной функцией почек (в контрольной, соответственно, у 23,6% и у 6,5%). Нужно заметить, что эффективность лечения в меньшей степени зависела от морфологического варианта заболевания: если положительные результаты терапии при мезангиокапиллярном гломерулонефрите отмечены у 50,0% больных 1-й подгруппы и у 6,3% — 2-й ( $p < 0,05$ ), то при мезангиопролиферативном, соответственно, у 27,3% и 16,7% ( $p > 0,05$ ).

Эффективность системной энзимотерапии в определенной мере зависела от длительности заболевания ( $r = -0,32$ ), уровней эритроцитурии ( $r = -0,36$ ), лимфоцитурии ( $r = 0,46$ ) и показателей клубочковой фильтрации ( $r = 0,45$ ). Следует подчеркнуть, что в контрольной группе больных результаты лечения коррелировали с характером ( $r = -0,58$ ) и исходными параметрами артериального давления ( $r = -0,48$ ), ОПСС ( $r = -0,43$ ), НЛЖС ( $r = -0,60$ ), степенью тяжести альбуминурии ( $r = -0,56$ ), показателями относительной плотности мочи ( $r = -0,48$ ), фибронектинурии ( $r = -0,41$ ), уровнями креатинина ( $r = -0,61$ ), мочевины ( $r = -0,58$ ) и оксипуринола ( $r = -0,63$ ) в крови (таблица). Корреляционные связи эффективности лечения с состоянием белкового и липидного обменов в обеих группах больных нашли свое отражение на рис. 2.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Представленные данные еще раз отражают эффективность системной энзимотерапии у больных с хроническим гломерулонефритом, поскольку препарат способен как бы нивелировать нежелательную зависимость лечебных мероприятий от многих клинико-лабораторных факторов течения болезни. Прогнозопозитивными в отношении эффективности системной ферментной терапии такой категории больных можно считать наличие лимфоцитурии и повышенный уровень  $\alpha_1$ -,  $\alpha_2$ - и  $\beta$ -глобулинемии, а прогнознегативными — гиперхлоремия, гематурию и гипериммуноглобулинемию А.

Как известно, полиферментные препараты практически не оказывают побочное действие [1, 3, 4]. Мы также не установили каких бы то ни было осложнений системной энзимотера-

Эффективность лечения разных групп больных с хроническим гломерулонефритом (%)

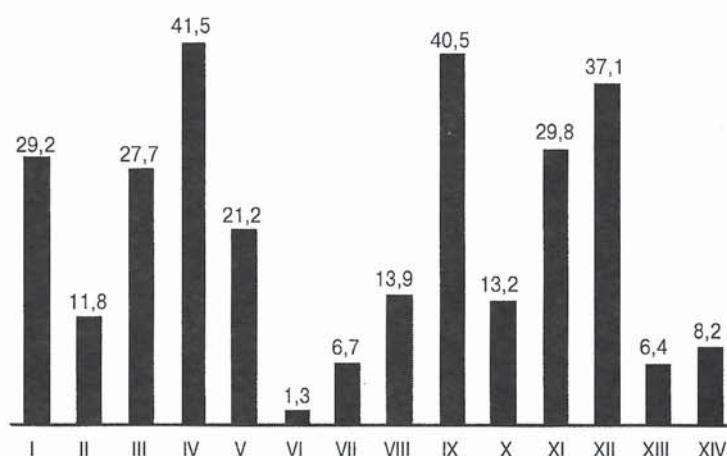


Рис. 1. Различия эффективности лечения больных без WOBENZYM\* и на фоне системной энзимотерапии (критерий  $\chi^2$ ).

I — общая группа; II — мужчины; III — женщины; IV — мочевого синдрома; V — нефротический синдром; VI — мезангиально-пролиферативный вариант; VII — мембранозно-пролиферативный вариант; VIII — отсутствие артериальной гипертензии; IX — наличие артериальной гипертензии; X — сохраненная функция почек; XI — сниженная функция почек; XII — 1-я подгруппа; XIII — 2-я подгруппа; XIV — 3-я подгруппа.

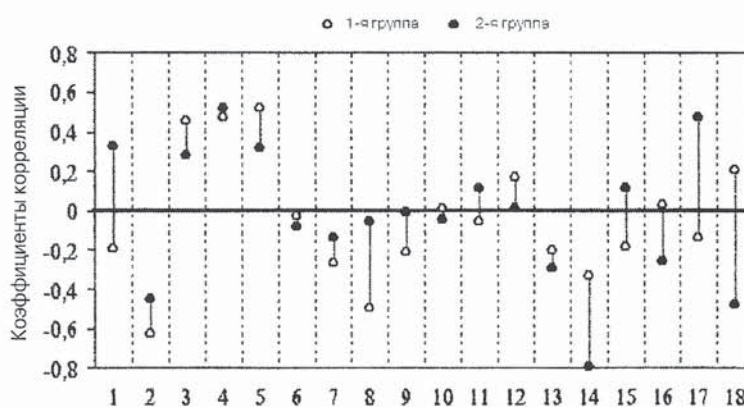


Рис. 2. Корреляционные связи эффективности лечения с исходными показателями белкового и липидного обменов в крови у больных с хроническим гломерулонефритом.

1 — общий белок; 2 — альбумины; 3 —  $\alpha_1$ -глобулины; 4 —  $\alpha_2$ -глобулины; 5 —  $\beta$ -глобулины; 6 —  $\gamma$ -глобулины; 7 — иммуноглобулин G; 8 — иммуноглобулин A; 9 — иммуноглобулин M; 10 — циркулирующие иммунные комплексы; 11 —  $\beta_2$ -микроглобулин; 12 — фибриноген; 13 — общий холестерин; 14 —  $\alpha$ -холестерин; 15 — триглицериды; 16 — липопротеиды высокой плотности; 17 — липопротеиды низкой плотности; 18 — липопротеиды очень низкой плотности.

пии. Более того, на фоне WOBENZYM отсутствовали отрицательные эффекты других использованных медикаментозных средств.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, системная энзимотерапия при хроническом гломерулонефрите научно обоснована, абсолютно безвредна и дает отчетливый положительный клинический эффект. Пока еще требуют уточнения дозировки



**Зависимость эффективности лечения больных с хроническим гломерулонефритом от клиренсовых показателей функции почек (r)**

| Клиренс         | Группы больных |             |
|-----------------|----------------|-------------|
|                 | основная       | контрольная |
| Креатинина      | 0,45           | 0,80        |
| Мочевины        | 0,19           | 0,62        |
| Мочевой кислоты | 0,12           | 0,15        |
| Оксипуринола    | 0,15           | 0,23        |
| Калия           | -0,07          | -0,05       |
| Кальция         | -0,17          | -0,09       |
| Натрия          | 0,26           | 0,04        |
| Хлора           | 0,12           | 0,20        |
| Магния          | -0,27          | 0,14        |
| Фосфора         | 0,01           | 0,16        |

WOBENZYM, продолжительность и кратность назначения курсового лечения при отдельных клиничко-лабораторных и морфологических вариантах заболевания, в сочетании с теми или иными препаратами патогенетической терапии. Необходима оценка отдаленных результатов полиферментной терапии с изучением выживаемости больных. Но уже можно надеяться, что энзимные смеси найдут широкое применение в комплексе лечебных мероприятий у больных с хроническим гломерулонефритом.

**БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК**

1. Коваленко В.Н. Обоснование и клиническое применение системной энзимотерапии // Врач. практика.—1997.—№ 2.—С. 59–64.
2. Мартынюк Л.П. Клиническая эффективность вобэнзима у больных хроническим пиелонефритом // Галиц. врач. вестник.—1998.—Т. 5, № 1.—С. 91–94.
3. Системная энзимотерапия / Ред. В.И.Мазуров, А.М.Лиля, Ю.И.Стернин.—СПб.: Моби Дик, 1995.—160 с.
4. Системная энзимотерапия: Практическое руководство для врачей / Ред. В.А.Насонова и С.М.Гавалов.—СПб., 1996.—32 с.
5. Швед Н.И., Мартынюк Л.П. Клиничко-лабораторная оценка эффективности вобэнзима у больных хроническим пиелонефритом // Врач. практика.—1997.—№ 4.—С. 38–42.
6. Barsom S. Zur Behandlung von Zystitiden und Zystopyeliden mit hydrolytischen Enzymen // Acta Med. Empir.—1983.—Bd.32.—S. 125–129.
7. Beaufort F. Reduzierung von Strahlennebenwirkungen durch hydrolytische Enzyme // Therapeutikon.—1990.—Bd.4.—S. 577–580.
8. Fujisaki S., Fujisaki Y., Yoshida J.-I. Biochemical aspects of proteinase treatment on chronic inflammation // J. Otolaryngol. Jpn.—1985.—Vol. 88.—P. 10611–1066.
9. Gesualdo L., Ricanati S., Hassan M.O. et al. Enzymolysis of glomerular immune deposits in vivo with dextranase/proteinase ameliorates proteinuria, hematuria, and mesangial proliferation in murine experimental IgA nephropathy // J. Clin. Invest.—1990.—Vol. 86.—P. 715–722.
10. Klaschka F. Oral enzymes — new approach to cancer treatment: Immunological concepts for general and clinical practice complementary cancer treatment.—Grafelfing: Forum-Med.-Verl.-Ges., 1996.—P. 220
11. Nakazawa M., Emancipator S.N., Lamm M.E. Proteolytic enzymes treatment reduces glomerular immune deposits and proteinuria in passive Heymann nephritis // J. Exp. Med.—1986.—Vol. 164.—P. 1973–1987.
12. Nakazawa M., Emancipator S.N., Lamm M.E. Removal of glomerular immune complexes in passive serum sickness nephritis by treatment in vivo with proteolytic enzymes // Lab. Invest.—1986.—Vol. 55, № 5.—P. 551–556.
13. Narhi L.W., Rhode M.F., Hunt P., Arakawa T. The limited proteolysis of tumor necrosis factor- $\alpha$  // J. Protein Chemistry.—1989.—Vol. 8, № 5.—P. 669–677.
14. Ransberger K. Enzyme in der behandlung maligner Tumore // Heilpraktiker-Jahrbuch.—1992.—Bd. 2.—S. 65–77.
15. Ransberger K. Chronische Entzündungen — Systemische Enzymtherapie als innovativer Behandlungsansatz // Naturheilkundl. Behandlungsmeth.—1995.—Bd. 4.—S. 5–8.
16. Schedler M. Adjuvant therapy with hydrolytic enzymes in oncology — a hopeful effort to avoid Bleomycinum induced pneumotoxicity? // J. Canc. Res. Clin. Oncol.—1990.—Vol. 116.—P. 1–2.
17. White R.B., Lowrie L., Stork J.E. et al. Targeted enzyme therapy of experimental glomerulonephritis in rats // J. Clin. Invest.—1991.—Vol. 87.—P. 1819–1827.

Поступила в редакцию 05.04.2000 г.

**ВОБЭНЗИМ®**

**ФЛОГЭНЗИМ®**

**В нефрологии**

- ◆ Противовоспалительное и противоотечное действия
- ◆ Иммуномодулирующее
- ◆ Фибринолитическое
- ◆ Потенцируют действие антибиотиков
- ◆ Улучшают уродинамику

[www.wobenzym.ru](http://www.wobenzym.ru)



Мукос Фарма  
Германия

Тел.: (812) 314-02-62, (095) 114-39-07.  
E-mail: [biocentrum@infopro.spb.su](mailto:biocentrum@infopro.spb.su)



© Коллектив авторов, 2001  
УДК 576.856:616.61-008.64-036.12-085.38-073.27-06

*К.К.Кюрегян, Е.В.Эсауленко, Е.М.Костерева, О.В.Исаева, О.Е.Попова,  
Т.В.Антонова, М.И.Михайлов*

## ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ ДНК ТТВ СРЕДИ ПАЦИЕНТОВ, НАХОДЯЩИХСЯ НА ПРОГРАММНОМ ГЕМОДИАЛИЗЕ

*К.К.Kyuregyan, E.V.Esaulyenko, E.M.Kostereva, O.V.Isaeva, O.E.Popova,  
T.V.Antonova, M.I.Mikhajlov*

## FREQUENCY OF DETECTION OF DNA TTV AMONG PATIENTS ON MAINTENANCE HEMODIALYSIS

Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф.Гамалеи РАМН, Москва;  
Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова, Россия

### РЕФЕРАТ

Обследованы 78 больных с хронической почечной недостаточностью в возрасте от 18 до 67 лет, находившихся на программном гемодиализе. В зависимости от продолжительности лечения больных разделили на группы: 1 — до года, 2 — 1–5 лет, 3 — 5–10 лет и 4 — 10–15 лет. ДНК ТТВ обнаружены в 44,9% случаев. Инфекция выявлена у половины пациентов 1-й группы. Зависимости между числом ДНК ТТВ-позитивных больных со стажем гемодиализа не отмечено. Выраженных различий встречаемости ДНК ТТВ у больных с маркерами вирусов гепатитов В и С (HBsAg и HCVAb) и без них не отмечено. Таким образом, ТТ-вирус широко распространен среди пациентов, находившихся на программном гемодиализе, однако инфицирование им не отражается на уровнях активности АЛТ и АСТ.

**Ключевые слова:** хроническая почечная недостаточность, гемодиализ, ТТ-вирус, ДНК ТТВ, вирус гепатита В, вирус гепатита С.

### ABSTRACT

Under investigation there were 78 chronic renal failure patients on maintenance hemodialysis aged from 18 to 67. The patients were divided into several groups according to duration of treatment: 1 — less than a year; 2 — from 1 to 5 years; 3 — from 5 to 10 years and 4 — from 10 to 15 years of treatment. DNA TTV were revealed in 44,9% of cases. The infection was found in half of the first group patients. No correlation was noted between the number of DNA TTV positive patients and duration of dialysis. There was no marked difference between frequency of DNA TTV in patients having hepatitis B and C virus markers (HBsAg and HCVAb) and patients without them. Thus the TT virus is widely spread among patients on hemodialysis but their presence does not influence the levels of ALT and AST.

**Key words:** chronic renal failure, hemodialysis, TT virus, DNA TTV, hepatitis B virus, hepatitis C virus.

### ВВЕДЕНИЕ

Совершенствование экстракорпоральных методов лечения больных с хронической почечной недостаточностью привело к снижению летальности в диализной популяции, увеличению средней продолжительности жизни больных. Вместе с тем, не только сохраняется, но и заметно увеличивается актуальность возникновения у диализных больных инфекционных болезней с гемоконтактным (парентеральным) механизмом заражения. Во всем мире эти пациенты являются группой высокого риска заболевания вирусными гепатитами. Это не только эпидемиологическая, но и клиническая проблема, так как возбудители гепатитов склонны к длительной персистенции в организме, с чем

связано формирование хронических форм инфекции.

В настоящее время, наряду с хорошо известными гепатитами В, С, D, установлено широкое распространение гемодиализных пациентов других гепатотропных вирусов — G и ТТВ.

Вирус ТТ (TTV — transfusion-transmitted virus) — описан в 1997 г. как ДНК-содержащий вирус, обнаруженный первоначально в образцах сывороток пациентов с посттрансфузионным гепатитом неизвестной этиологии, сопровождающимся подъемом уровней активности сывороточных трансаминаз. Эпидемиологические исследования показали широкую распространенность ТТВ в различных группах населения, характеризующихся высокой частотой парен-



теральных манипуляций и высокой степенью риска инфицирования парентерально передающимися вирусами (пациенты, получающие лечение хроническим гемодиализом; лица, принимающие наркотики внутривенно; больные гемофилией и др.). Несмотря на то, что распространенность TTV среди пациентов с заболеваниями печени высока, взаимосвязь между инфицированием этим вирусом и развитием гепатита остается неопределенной. Данные по распространенности TTV на территории России ограничены, сведения о встречаемости этого вируса в России среди пациентов, получающих лечение хроническими гемодиализом (ГД), отсутствуют.

Целью работы явилось выявление распространенности TTV среди пациентов, находящихся на программном ГД, а также изучение взаимосвязи между выявлением TTV в этой группе пациентов и уровнями трансаминаз крови, повышение активности которых указывает на наличие цитолитического процесса в печени, как основного проявления гепатита.

#### ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Проведено обследование 78 пациентов отделения хронического гемодиализа СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова. Возраст больных был от 18 до 67 лет, среди них были 44 мужчины и 34 женщины. В зависимости от продолжительности лечения ГД больных разделили на группы: в 1-ю группу вошли 10 больных со стажем ГД до 1 года, 2-ю группу составил 31 пациент, лечившийся ГД от 1 до 5 лет, 3-ю — 22 больных с продолжительностью ГД от 5 до 10 лет и 4-ю — 15 пациентов со стажем ГД 10–15 лет. Средний стаж ГД в 1-й группе составлял 6,8 мес, во 2-й группе — 3,3 года, в 3-й группе — 6,9 лет, в 4-й группе — 12,9 лет.

Сыворотки крови пациентов, находящихся на ГД, тестировали на присутствие HBsAg и анти-HCV в иммуноферментном анализе. Биохимические показатели функции печени, включающие определение уровней активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ), проводили по стандартной методике [Меньшиков В.В., 1987].

ДНК TTV определяли в сыворотках крови методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с праймерами, описанными Н.Окамото и соавт. [10] — NG059, NG061 и NG063. Условия реакции были следующими: 94°C — 30 с, 55°C — 30 с, 72°C — 45 с для 35 и 25 циклов, соответственно. Продукты реакции анализировали по-

сле электрофореза в 2% агарозном геле.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

ДНК TTV обнаружена в сыворотках крови 35 и 78 обследованных пациентов (44,9%). Данные по выявлению ДНК TTV, HBsAg и анти-HCV в четырех группах пациентов в зависимости от продолжительности ГД приведены в табл. 1. В 1-й группе с длительностью получения лечения ГД до 1 года ДНК TTV была обнаружена у 5 (50%) пациентов, во 2-й группе — у 12 (38,7%) пациентов, в 3-й группе — у 9 (40,9%) пациентов, в 4-й группе — у 9 (60,0%). Следует отметить, что в 1-й группе HBsAg и анти-HCV выявлены не были. Во 2-й группе (длительность ГД от 1 года до 5 лет) HBsAg был обнаружен у 3 (9,7%) пациентов, анти-HCV — у 12 (38,7%) пациентов, в 3-й группе (стаж ГД — от 5 до 10 лет) — HBsAg — у 2 (9,1%), анти-HCV — у 12 (54,5%), в 4-й группе HBsAg — у 3 (20%), анти-HCV — у 12 (80%) пациентов. Таким образом, число HBV- и HCV-инфицированных пациентов возрастало с увеличением стажа получения лечения ГД, особенно существенно в отношении HCV. В отличие от HBV и HCV, TTV-инфекция была обнаружена у 50% пациентов в 1-й группе, и выраженного увеличения числа ДНК TTV-позитивных пациентов с увеличением длительности пребывания на программном ГД отмечено не было, однако число ДНК TTV-позитивных лиц составило 60,0% и было максимальным в группе пациентов со стажем ГД от 10 до 15 лет.

Таблица 1

Частота выявления ДНК TTV, HBsAg и анти-HCV у пациентов, получающих лечение программным гемодиализом в зависимости от длительности лечения

| Длительность лечения гемодиализом | Число обследованных | Из них выявлено |      |            |      |            |      |
|-----------------------------------|---------------------|-----------------|------|------------|------|------------|------|
|                                   |                     | ДНК TTV         |      | HBsAg      |      | Анти-HCV   |      |
|                                   |                     | Абс. число      | %    | Абс. число | %    | Абс. число | %    |
| До 1 года                         | 10                  | 5               | 50   | —          | —    | —          | —    |
| 1–5 лет                           | 31                  | 12              | 38,7 | 3          | 9,7  | 12         | 38,7 |
| 5–10 лет                          | 22                  | 9               | 40,8 | 2          | 9,1  | 12         | 54,5 |
| 10–15 лет                         | 15                  | 9               | 60,0 | 3          | 20,0 | 12         | 80,0 |

Средний возраст ДНК TTV-позитивных пациентов составил 46,2 лет, ДНК TTV-негативных — 46,8, таким образом, значимых отличий по возрасту не наблюдалось.

Частота выявления ДНК TTV в зависимости от HBsAg- и анти-HCV-позитивности пациентов, находящихся на программном ГД, представлена в табл. 2. ДНК TTV обнаруживали у



Таблица 2

**Частота выявления ДНК ТТV у пациентов, получающих лечение программным гемодиализом, в зависимости от выявления HBsAg и анти-HCV**

| Наличие HBsAg и/или анти-HCV | Число обследованных | Из них выявлено ДНК ТТV |      |
|------------------------------|---------------------|-------------------------|------|
|                              |                     | Абс. число              | %    |
| Наличие анти-HCV             | 36                  | 18                      | 50,0 |
| Отсутствие анти-HCV          | 42                  | 17                      | 40,5 |
| Наличие HBsAg                | 8                   | 3                       | 37,5 |
| Отсутствие HBsAg             | 70                  | 30                      | 43,0 |
| Наличие анти-HCV и HBsAg     | 5                   | 3                       | 60,0 |
| Отсутствие анти-HCV и HBsAg  | 38                  | 16                      | 42,1 |

50% анти-HCV-положительных пациентов и среди 40,5% анти-HCV-негативных пациентов. Не отмечалось выраженных различий встречаемости ДНК ТТV среди HBsAg-положительных и HBsAg-негативных пациентов, находящихся на ГД (37,5% и 43,0%, соответственно). У пациентов, положительных по HBsAg и анти-HCV одновременно, ДНК ТТV была обнаружена в 60,0% случаев, а среди HBsAg и анти-HCV-негативных пациентов — в 42,1% случаев.

Средние показатели активности сывороточных трансаминаз (АЛТ и АСТ) среди ДНК ТТV-положительных и ДНК ТТV-негативных пациентов, получающих лечение хроническим ГД, оказались сходными: средние значения активности АЛТ у ДНК ТТV-положительных составили  $0,32 \pm 0,06$  ммоль/(л·ч), у ДНК ТТV-негативных —  $0,31 \pm 0,06$  ммоль/(л·ч), средние значения АСТ —  $0,304 \pm 0,06$  и  $0,290 \pm 0,07$  у ДНК ТТV-положительных и ДНК ТТV-негативных пациентов, соответственно.

В табл. 3 приведены средние значения показателей активности сывороточных трансаминаз в зависимости от обнаружения ТТV, HBV и HCV у пациентов, находящихся на программном ГД. Определяющими факт увеличения

уровней активности сывороточных трансаминаз (АЛТ и АСТ) оказались маркеры анти-HCV и HBsAg, свидетельствующих об инфицировании вирусами гепатита В и С. Причем при сочетании анти-HCV и HBsAg зарегистрировано максимальное повышение активности АЛТ и АСТ. Важно, что наличие ТТV не приводило к подъему уровней активности АЛТ и АСТ у анти-HCV-положительных пациентов, находящихся на ГД (см. табл. 3). Что касается влияния ТТV-инфекции на уровни активности трансаминаз у HBsAg-положительных и пациентов, одновременно имеющих анти-HCV и HBsAg, то его оценить трудно по причине малой статистической выборки (одновременно анти-HCV, HBsAg и ДНК ТТV-положительными были только три пациента). У анти-HCV и HBsAg-негативных пациентов, находящихся на ГД, присутствие ДНК ТТV в сыворотках не вызывало значимого изменения активности трансаминаз. Таким образом, какого-либо выраженного влияния ТТV-инфекции на уровни АЛТ и АСТ у пациентов, находящихся на программном ГД, отмечено не было.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

Встречаемость ДНК ТТV среди пациентов, находящихся на программном ГД, составила 44,9%, превышая уровень ТТV-инфекции среди первичных доноров крови (т. е. условно «здоровой» популяции), у которых ДНК ТТV выявляли в 16,7% [1], более чем в 2 раза. Частота обнаружения ТТV-инфекции среди пациентов, находящихся на ГД, также как и соотношение между выявлением ДНК ТТV в этой группе и среди доноров крови, сходны с данными других исследований. Так, имеется информация о том, что распространенность ТТV среди гемодиализных пациентов составляет 32–53%, превышая этот показатель у доноров крови в 2–3 раза [4, 9].

Первоначально ТТV был описан как вирус, передающийся при переливаниях крови [8], что подтверждалось широкой распространенностью вируса среди групп населения, имеющих высо-

Таблица 3

**Средний уровень активности сывороточных трансаминаз (АЛТ и АСТ) у пациентов, получающих лечение программным гемодиализом, в зависимости от выявления HBsAg, анти-HCV и ДНК ТТV ( $\bar{x} \pm m$ )**

| Наличие HBsAg и/или анти-HCV | АЛТ             |                 | АСТ             |                 |
|------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
|                              | +ДНК ТТV        | –ДНК ТТV        | +ДНК ТТV        | –ДНК ТТV        |
| Наличие анти-HCV             | $0,32 \pm 0,10$ | $0,35 \pm 0,09$ | $0,29 \pm 0,06$ | $0,31 \pm 0,07$ |
| Отсутствие анти-HCV          | $0,25 \pm 0,06$ | $0,27 \pm 0,06$ | $0,29 \pm 0,06$ | $0,26 \pm 0,05$ |
| Наличие HBsAg                | $0,50 \pm 0,36$ | $0,25 \pm 0,16$ | $0,40 \pm 0,29$ | $0,33 \pm 0,18$ |
| Отсутствие HBsAg             | $0,24 \pm 0,06$ | $0,32 \pm 0,07$ | $0,26 \pm 0,06$ | $0,26 \pm 0,06$ |
| Наличие анти-HCV и HBsAg     | $0,68 \pm 0,40$ | $0,45 \pm 0,40$ | $0,58 \pm 0,38$ | $0,30 \pm 0,25$ |
| Отсутствие анти-HCV и HBsAg  | $0,24 \pm 0,06$ | $0,23 \pm 0,05$ | $0,29 \pm 0,06$ | $0,21 \pm 0,06$ |

кий риск парентерального инфицирования — помимо пациентов, получающих лечение хроническим ГД, ТТV широко распространен среди лиц, употребляющих внутривенно наркотики (19–40%) [3, 10] и больных гемофилией (27,4–68%) [12]. Однако исследования частоты выявления ДНК ТТV в зависимости от длительности пребывания



ния пациентов на ГД не показали зависимости частоты ТТV-инфекции от увеличения стажа ГД [6,9].

В нашей работе у пациентов с наименьшим стажем ГД (до 1 года) наблюдался высокий уровень ТТV-инфекции — 50%, а в группе с продолжительностью ГД от 1 года до 15 лет выявление ТТV было от 39% до 60%. Таким образом, затруднительно связывать распространенность ТТV-инфекции среди пациентов, с длительностью их пребывания на ГД. В отличие от ДНК ТТV, HBsAg и анти-HCV (маркеры инфицирования HBV- и HCV-вирусов с преимущественно парентеральным путем передачи) не были обнаружены в группе пациентов, находящихся на ГД менее 1 года, и частота их выявления увеличивалась с возрастанием стажа ГД. Основные пути заражения пациентов на программном ГД «кровяными» вирусами, такими как HBV, HCV и HGV — посттрансфузионное заражение, за счет переливания крови и ее препаратов, и госпитальное — через мониторы, диализаторы, фистульные иглы, инструментарий [2]. Поэтому при исследовании путей передачи ТТV среди пациентов, находящихся на ГД, представляет интерес не только зависимость распространенности ТТV от длительности пребывания пациентов на ГД, но и взаимосвязь выявления ДНК ТТV и маркеров HCV. Отсутствие такой взаимосвязи по полученным нами данным, а также в работах других авторов [5, 6, 9], предполагает существование другого, непарентерального пути передачи ТТV среди пациентов, находящихся на ГД. Вместе с тем, на парентеральный путь передачи ТТV среди пациентов, находящихся на ГД, указывает возрастание частоты выявления ДНК ТТV от 38,7% в группе 2 (стаж ГД — 1–5 лет) до 40,9% в группе 3 (стаж ГД — 5–10 лет) и 60,0% в группе 4 (стаж ГД — 10–15 лет). Для ТТV показана возможность существования фекально-орального [7, 11] механизма передачи, поэтому высокий уровень ТТV-инфекции среди пациентов, находящихся на программном ГД, может быть обусловлен сочетанием парентерального и непарентерального путей передачи вируса.

Н. Okamoto и соавт. [10] продемонстрировали, что уровни концентраций ДНК ТТV в печени равны или в 10–100 раз превышают концентрацию ДНК ТТV в сыворотке крови, что предполагает репликацию ТТV в печени. Т. Nishizawa и соавт. [8] показали существование корреляции между уровнями ДНК ТТV в сыворотке и уровнями АЛТ у пациентов с посттрансфузионным гепатитом неизвестной этиологии. Эти данные указывают на то, что ТТV является гепатотропным вирусом и может вызывать гепатит. Однако полученные нами данные демонстрируют отсутствие корреляции между выявле-

нием ДНК ТТV в сыворотках пациентов, находящихся на ГД, и увеличением ферментативной активности сывороточных трансаминаз (АЛТ и АСТ). Средние значения АЛТ и АСТ у пациентов, находящихся на ГД, позитивных по ДНК ТТV, сходны с аналогичными показателями у ДНК ТТV-негативных пациентов. Средние уровни активности сывороточных трансаминаз у анти-HCV-позитивных пациентов с ТТV-виремией и без ТТV-виремии были сходными. Присутствие ДНК ТТV в сыворотках HBsAg-позитивных пациентов и пациентов, имеющих одновременно HBsAg и анти-HCV, вызывало повышение средних уровней активности АЛТ и АСТ, однако делать вывод о влиянии коинфекции ТТV и HBV, ТТV в сочетании с HBV и HCV на уровни активности сывороточных трансаминаз, на основании полученных данных, неправомерно по причине малой статистической выборки (3 пациента). Работы других авторов, исследовавших ТТV среди пациентов, находящихся на ГД, показали, что пациенты с наличием и отсутствием ДНК ТТV в сыворотках имели сходные уровни трансаминаз [3]. У доноров крови, инфицированных ТТV, также показано отсутствие взаимосвязи между наличием ДНК ТТV в сыворотке и уровнями АЛТ [1]. Эти данные предполагают, что ТТV имеет ограниченную роль в патогенезе поражения печени и не оказывает влияния на течение гепатита С.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, ТТ-вирус имеет широкое распространение среди пациентов, находящихся на программном гемодиализе, однако инфицирование ТТ-вирусом не оказывает влияния на уровни активности АЛТ и АСТ у пациентов, получающих лечение хроническим гемодиализом. Мультиинфицирование различными гепатотропными вирусами у пациентов на ГД нуждается в дальнейшем изучении.

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Михайлов И.И., Кюрегян Ю.С., Исаева О.В. и др. Новый вирус, ассоциированный с посттрансфузионным гепатитом (ТТV). Начало изучения // Росс. журн. гастрол. гепатол. колопроктол. — 1999. — № 8, Т. 3. — С. 35–40.
2. Николаев А.Ю., Милованов Ю.С. Лечение почечной недостаточности: Руководство для врачей. — М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 1999. — 363 с.
3. Biagini P., Gallian P., Cantaloube J.F. et al. Presence or TT virus in French blood donors and intravenous drug users // J. Hepatology. — 1998. — Vol. 29. — P. 684–685.
4. Forns X., Hegerich P., Dai Tiell A. et al. High prevalence of ТТV infection in patients on maintenance hemodialysis: Frequent mixed infections with different genotypes and lack of evidence of associated liver disease // J. Med. Virol. — 1999. — Vol. 59, № 3. — P. 313–317.



5. Gallian P., Berland Y., Olmer M. et al. TT virus infection in French hemodialysis patients: study of prevalence and risk factors // J. Clin. Microbiol.—1999.—Vol. 37, № 8.—P. 2538–2542.
6. Ikeuchi T., Okuda K., Ykushima O. et al. Superinfection of TT virus and hepatitis C among chronic hemodialysis patients // J. Gastroenterol. Hepatol.—1999.—Vol. 14, № 8.—P. 796–800.
7. Leary T.P., Erker J.C., Chalmers M.L. et al. Improved detection systems for TT virus reveal high prevalence in humans, non-human primates and farm animals // J. Gen. Virol.—1999.—Vol. 80.—P. 2115–2120.
8. Nishizawa T., Okamoto H., Konishi et al. A novel DNA virus (TTV) associated with elevated transaminase levels in posttransfusion hepatitis of unknown etiology // Biochem. Biophys. Res. Commun.—1997.—Vol. 241.—P. 92–97.
9. Oguchi T., Tanaka E., Orii K. et al. Transmission of and liver injury by TT virus in patients on maintenance hemodialysis // J. Gastroenterol.—1999.—Vol. 34, № 2.—P. 234–240.
10. Okamoto H., Nishizawa T., Kato N. et al. Molecular cloning and characterization of a novel DNA virus (TTV) associated with posttransfusion hepatitis of unknown etiology // Hepatol. Res.—1998.—P. 101–116.
11. Okamoto H., Nishizawa T., Ukita M. et al. The entire nucleotide sequence of TT virus isolate from the United States (TUSOI): Comparison with reported isolates and phylogenetic analysis // Virology.—1999.—Vol. 259, № 5 (Pt. 2).—P. 437–448.
12. Simmonds P., Davidson F., Lycett C. et al. Detection of a novel DNA virus (TTV) in blood donors and blood products // Lancet.—1998.—Vol. 352.—P. 191–195.
13. Yuki N., Kato M., Masuzawa M. et al. Clinical implications of coinfection with a novel DNA virus (TTV) in hepatitis C virus carriers on maintenance hemodialysis // J. Med. Virol.—1999.—Vol. 59, № 4.—P. 431–436.

Поступила в редакцию 07.09.2000 г.

### *Уважаемый автор!*

Редакция нашего журнала с удовольствием примет дискету с текстом Вашей статьи

- ♦ Дискета должна быть **3,5-дюймовая**.
- ♦ Статья может быть набрана в редакторе Word (не выше версии **Word-6**, работающей под Windiws-95) или **Lexicon**. Если Вы работаете с Word-8 под Windiws-97, пожалуйста, сохраните текст как text only для **Word-6** под **Windiws-95** (File→Save as→text only).
- ♦ Текстовый файл должен иметь **расширение**, соответствующее тому редактору, в котором он был набран (**.TXT**, **.DOC** или **.RTF**).
- ♦ Файлы должны быть **незаархивированы**.
- ♦ Распечатка текста статьи должны в точности соответствовать её электронному варианту.

Если Ваша статья содержит **рисунки**, Вы также можете передать их нам на дискете в формате TIFF (расширение **.TIF**), JPEG (**.JPG**), BitMap (**.BMP**) или PCX. Если рисунки выполнены в редакторе Word (версии не выше Word-7), они обязательно должны содержаться в **отдельных файлах**, а не внутри файла с текстом статьи.

Файлы с рисунками также **не должны быть заархивированы**.

Если Вы не можете передать рисунки в электронном формате, постарайтесь, чтобы оригиналы были хорошего качества. *Графические рисунки* должны быть выполнены на белой бумаге чёрной тушью или чёрными чернилами либо напечатаны на лазерном или струйном принтере. *Фотографии* должны быть в 2-х экземплярах, один — с обозначениями (если они есть), другой — без.

*Желаем здоровья Вам и Вашему компьютеру!*



© И.А.Васильева, Н.Н.Петрова, 2001  
УДК 616.892:616.61-008.64-085.38-073.27

*И.А.Васильева, Н.Н.Петрова*

## НАРУШЕНИЯ КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ И ПСИХОСОЦИАЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ БОЛЬНЫХ, НАХОДЯЩИХСЯ НА ЛЕЧЕНИИ ГЕМОДИАЛИЗОМ

*I.A.Vasilieva, N.N.Petrova*

## A COGNITIVE DEFICIT AND PSYCHOSOCIAL CHARACTERISTICS OF HEMODIALYSIS PATIENTS

Научно-исследовательский институт нефрологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова, кафедра психиатрии и неврологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета, Россия

### РЕФЕРАТ

Полученные данные подтверждают результаты наших предыдущих исследований о преобладании у больных, находящихся на лечении перманентным гемодиализом, астенического варианта психоорганического синдрома. Когнитивная дисфункция снижает качество жизни больных, негативно отражается на поведенческой стратегии пациентов в ситуации стресса.

**Ключевые слова:** гемодиализ, качество жизни, когнитивные функции, копинг.

### ABSTRACT

The data obtained confirm the results of our previous research that a cognitive deficit in permanent hemodialysis patients is expressed by minimal brain dysfunction. The cognitive dysfunction decreases the patient's quality of life and exerts a negative influence on their behavior in stress situations.

**Key words:** hemodialysis, quality of life, cognitive function, coping.

### ВВЕДЕНИЕ

Сведения о состоянии интеллектуально-мнестических функций при лечении гемодиализом (ГД) неоднозначны. Первоначально считалось, что уже через год или в сроки от 3 до 5 лет после начала ГД может развиваться диализная деменция [1]. Примерно через 3,5 года лечения у 7% больных наблюдалось формирование хронической энцефалопатии со стойкой неврологической симптоматикой, амнестическим синдромом, конкретностью мышления, снижением интересов, эмоциональной неустойчивостью. Клиническая картина диализной деменции также включала нарушение речи в виде замедленности, трудности называния предметов, снижение способности к концентрации внимания, моторные нарушения, психотические расстройства [3]. По образному выражению E.C.Smith, «диализная деменция — болезнь медицинского прогресса» [6].

Наряду с этим было высказано мнение, что больные при лечении ГД задерживались на первой стадии уремической энцефалопатии. M.D.Greenberg [4] охарактеризовал ее раздражительностью, утомляемостью, расстройствами

кратковременной памяти, концентрации внимания. По мнению автора, эти нарушения могли наблюдаться и при адекватном ГД.

Данные N.Pliskin и соавт. [5] и результаты собственных исследований [2] свидетельствуют о достаточной интеллектуальной сохранности больных при современном техническом уровне лечения ГД. В то же время представляется возможным констатировать наличие у значительного числа пациентов астенического варианта психоорганического синдрома, или, как принято называть в зарубежной литературе, минимальной мозговой дисфункции.

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния состояния когнитивных функций на психосоциальные характеристики как факторы адаптации пациентов к ГД.

### ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 15 больных с клиническими признаками энцефалопатии (возраст  $60,7 \pm 2,9$  года), находящихся на лечении методом перманентного гемодиализа (ГД) в течение  $83,3 \pm 12,7$  мес.



Использованы экспериментально-психологические методы, направленные на оценку интеллектуально-мнестической сферы: субтесты «кодирование» и «повторение цифр» теста Векслера (WAIS), тест Бентона. Выраженность депрессии, тревоги и астении как потенциальных факторов изменения когнитивных функций изучалась с помощью шкал депрессии Зунга и Гамильтона, интегративного теста тревожности (ИТТ) и методики «Уровень невротической астении» (УНА). Копинг-поведение, включающее различные стратегии совладания со стрессом, оценивали с помощью методики Хейма (1988). Качество жизни больных определяли на основе опросника SF-36 Health Status Survey.

Из осложнений ГД отмечено наличие в анамнезе острого нарушения мозгового кровообращения — у 7%, сердечной недостаточности — у 33%. Трансплантация почки имела место у 33% обследованных. Уровень артериального давления составил, в среднем,  $137,5 \pm 5,6$  мм рт. ст. Показатель адекватности ГД-КТ/V=1,27±0,2.

Полученные данные обработаны статистически с применением критерия Стьюдента, линейного корреляционного анализа.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Основные результаты исследования представлены в таблице. Уровень депрессии, согласно самооценке пациентов, превышает нормативные данные ( $50,1 \pm 2,6$  балла по шкале Зунга). Это согласуется с результатами обследования по клинической оценочной шкале Гамильтона, показатель депрессии по которой составил  $11,43 \pm 1,36$  балла, что соответствует

пограничному состоянию — невротическому уровню депрессии.

Общая ситуативная тревога, в среднем, по группе низкая — 3,6 балла. Общая тревожность (устойчивая характеристика личности) находится на верхней границе нормы (6 баллов, при норме 4–6 баллов). Однако такой парциальный показатель личностной тревожности по ИТТ, как астенический компонент тревожности, повышен. Это соответствует значительной выраженности астенического синдрома по УНА (28,2 балла у обследованных 64,5 балла у здоровых). В то же время, по уровню астении больные, получающие ГД, ближе к здоровым, чем, например, к больным с невротизмом, у которых показатель астении составляет 70 баллов.

Установлено достоверное снижение кратковременной памяти по заданию «повторение цифр» (9,1 балла) как параметра, чувствительного к астении, тревоге, наличию атеросклероза. Больные с органическим поражением головного мозга, как правило, воспроизводят не более 4–5 карт из 10 в тесте Бентона. Среднее значение суммарного показателя верно воспроизведенных карт (8 из 10) и количество ошибок (2,8) (с учетом возраста) соответствуют среднему уровню интеллекта. Исходя из показателя правильно воспроизведенных карт, установлено: у 33% больных интеллект выше среднего уровня, у 26% — среднего уровня, у 33% — низкий и у 7% — пограничный со слабоумием. Наиболее характерные для больных ошибки — по типу деформации и локализации (искаженное воспроизведение формы фигуры и ее расположения на листе), что соответствует типичному распределению ошибок в общей популяции. Показатель количества правильно воспроизведенных карт снижается по мере роста уровня депрессии ( $r=-0,59$ ;  $p<0,01$ ).

Показатели объема кратковременной памяти лучше у больных, перенесших в прошлом аллотрансплантацию почки ( $r=0,56$ ;  $p<0,01$ ). В то же время, результаты обследования по субтесту «кодирование» теста Векслера, направленного на оценку способности к концентрации, распределению и переключению внимания, восприятия, зрительно-моторной координации и скорости формирования нового навыка, у пациентов, перенесших аллотрансплантацию, хуже ( $r=-0,69$ ;  $p<0,01$ ).

Характеристика психической сферы больных, получающих ГД

| Показатель                                          | Значение показателя в группе больных | Нормативное значение показателя | Достоверность различий |
|-----------------------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------|------------------------|
|                                                     | $\bar{X} \pm m$                      | $\bar{X} \pm m$                 | p                      |
| Повторение цифр (Векслер)                           | $9,1 \pm 0,6$                        | $10,0 \pm 0,7$                  | $<0,05$                |
| Количество правильно воспроизведенных карт (Бентон) | $8,0 \pm 0,8$                        | $8,5 \pm 0,7$                   | $>0,1$                 |
| Количество ошибок (Бентон)                          | $2,8 \pm 0,3$                        | $3,0 \pm 0,4$                   | $>0,1$                 |
| Личностная тревожность общая (ИТТ)                  | $6,0 \pm 0,6$                        | $5,2 \pm 0,5$                   | $<0,1$                 |
| Эмоциональный дискомфорт (ИТТ)                      | $5,6 \pm 0,5$                        | $5,3 \pm 0,5$                   | $>0,1$                 |
| Астенический компонент тревожности (ИТТ)            | $7,3 \pm 0,3$                        | $5,0 \pm 0,6$                   | $<0,01$                |
| Фобический компонент (ИТТ)                          | $5,1 \pm 0,6$                        | $5,2 \pm 0,7$                   | $>0,1$                 |
| Тревожная оценка перспектив (ИТТ)                   | $5,6 \pm 0,5$                        | $4,9 \pm 0,6$                   | $>0,1$                 |
| Социальные реакции защиты (ИТТ)                     | $4,4 \pm 0,6$                        | $5,0 \pm 0,5$                   | $>0,1$                 |
| Ситуативная тревога общая (ИТТ)                     | $3,6 \pm 0,6$                        | $4,9 \pm 0,5$                   | $<0,05$                |
| Астения (балл по УНА)                               | $28,2 \pm 6,5$                       | $64,5 \pm 5,0$                  | $<0,001$               |
| Уровень депрессии (Зунг)                            | $50,1 \pm 2,6$                       | $40,4 \pm 2,3$                  | $<0,01$                |



Параметры зрительно-моторной координации, способности к концентрации внимания снижены при наличии астении ( $r=-0,43$ ;  $p<0,05$ ).

Показатели кратковременной памяти у больных ухудшаются с возрастом ( $r=-0,40$ ;  $p<0,05$ ).

Установлено, что у больных с большей сохранностью когнитивных функций субъективная удовлетворенность качеством жизни выше по ряду параметров, а именно, по физическому состоянию ( $p<0,05$ ), степени, в которой оно ограничивает способность к функционированию (выполнению будничной деятельности) ( $p<0,05$ ) и, наиболее отчетливо, по психической составляющей качества жизни ( $p<0,01$ ).

Из параметров, имеющих значение для состояния когнитивных функций, определенное негативное влияние на качество жизни оказывают длительность лечения ГД ( $p<0,01$ ), перенесенное в прошлом нарушение мозгового кровообращения ( $p<0,05$ ) и гипертензия ( $p<0,01$ ).

Неудачная аллотрансплантация негативно отражается на способности к физическому функционированию ( $p<0,05$ ), но при этом у этих пациентов на ГД выше оценка качества жизни по эмоциональной составляющей ( $p<0,01$ ) и степени, в которой физическое состояние ограничивает уровень функционирования ( $p<0,01$ ).

При изучении копинг-механизмов, как способов преодоления стресса, получены следующие результаты. У больных с психоорганическим синдромом обнаружено преобладание неконструктивных стратегий совладания со стрессом в поведенческой сфере (60% случаев). Конструктивные и относительно конструктивные варианты копинга в поведенческой сфере встречаются с одинаковой частотой (по 20%).

Когнитивная сфера отличается некоторым преобладанием конструктивных механизмов копинга — 47%. Неконструктивные варианты отмечены только у 33% больных.

Отчетливо превалируют конструктивные способы эмоционального реагирования в сложной ситуации (60%). Частота неконструктивных механизмов в эмоциональной сфере составляет 27% случаев.

Поведенческая сфера обследованных больных отличается доминированием неконструктивного, сопряженного с выраженной пассивностью копинг-механизма в виде «активного избегания» (47%). Второе по частоте место занимает также нежелательный пассивный копинг — «отвлечение» (20%). Для этих больных не характерны «альтруизм» и «конструктивная активность», рассматриваемые как наиболее адаптивные варианты копинг-поведения. Также не встречается «компенсация», предполагаю-

щая определенную активность в доступных сферах.

В когнитивной сфере значительная частота конструктивных механизмов копинга связана с преобладанием «сохранения апломба», выражающегося в сохранении самообладания и самоконтроля в стрессовой ситуации (33%). Этот вариант совладания с трудностями принято считать достаточно эффективным.

Сохраняется свойственный пациентам ГД в целом «оптимизм» в эмоциональной сфере совладания (53%).

Наличие депрессии негативно отражается на эффективности копинг-поведения, о чем свидетельствует уменьшение частоты использования конструктивных вариантов совладания со стрессом у больных с депрессивными расстройствами ( $r=-0,39$ ;  $p<0,05$ ).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, полученные данные подтверждают результаты наших более ранних исследований о превалировании у больных, находящихся на лечении ГД, астенического варианта психоорганического синдрома.

У больных, перенесших трансплантацию почки, относительно хуже показатели по заданиям, связанным с временными ограничениями, чувствительным к астении. Когнитивные функции больных заметно ухудшаются с возрастом независимо от качества ГД.

Более высокие показатели эмоциональной составляющей качества жизни у больных на ГД, перенесших неудачную трансплантацию почки, возможно, косвенно отражают отсутствие завышенных ожиданий от аллотрансплантации в дальнейшем и формирование более позитивного отношения больных к ГД, большее принятие последнего. Больные без опыта трансплантации склонны идеализировать ее возможности. С относительно более положительной установкой в отношении ГД после опыта неудачной пересадки почки связана и более позитивная оценка больными своих физических возможностей.

Отличительной особенностью поведенческой сферы копинга у больных с диализной энцефалопатией является выраженная пассивность в отношении существующих проблем. Учитывая сочетание преобладающих в различных сферах копинг-поведения механизмов, можно предположить, что описанные особенности реагирования в ситуации болезни могут обуславливать определенную анозогнозию в отношении болезни и вызывать нарушение лечебного режима. Эффективность копинг-механизма «сохранения апломба» в специфических условиях соматогенной витальной угрозы при лечении ГД представляется весьма относитель-



ной, так как исключает использование активного копинг-поведения в виде стремления к поиску внешней поддержки и обращения (за помощью). Лечение депрессии может быть фактором повышения способности пациентов на ГД преодолевать трудные стрессовые ситуации.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, когнитивная дисфункция существенно снижает качество жизни больных при лечении ГД. Наличие когнитивного снижения явно негативно отражается преимущественно на поведенческой стратегии больных в ситуации стресса, ведет к качественной перестройке когнитивной сферы копинга, что, несомненно, не может не сказываться на адекватности психической адаптации к болезни и лечению. В связи с этим, представляется целесообразной психологическая коррекция копинга в плане актуализации таких вариантов, как «проблемный анализ» и «сотрудничество» в сочета-

нии с лечением энцефалопатии с целью улучшения когнитивных способностей больных.

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Ермоленко В.М. Синдром диализной деменции: патогенез и клиника // Тер. арх.—1981.—Т. 53, № 6.—С. 133–137.
2. Петрова Н.Н., Васильева И.А. Особенности интеллектуально-мнестических функций у больных, находящихся на лечении хроническим гемодиализом // Клин. мед.—1991.—Т. 69, № 10.—С. 80–82.
3. Руденко Т.В. Клинический вариант церебральных расстройств при хронической почечной недостаточности // Врач. дело.—1985.—№ 3.—С. 68–70.
4. Greenberg M.D. Brain damage in hemodialysis patients // Dial. Transplant.—1978.—Vol. 7, № 3.—P. 238–242.
5. Pliskin N.H., Yurk H.M., Ho L.T., Umans J.G. Neurocognitive functions in chronic hemodialysis patients // Kidney International.—1996.—Vol. 49, № 5.—P. 1435–1440.
6. Smith E.C., Mahurkar S.D., Mamdani B.H. Diagnosing dialysis dementia // Dial. Transplant.—1978.—Vol. 7, № 12.—P. 1264–1274.

Поступила в редакцию 29.06.2000 г.



© Коллектив авторов, 2001  
УДК 616.613-007.7-092:616.632-07-053.2/.5

*Н.А.Лисовая, Л.А.Носкин, В.Л.Эмануэль, А.В.Папаян, Г.Д.Комаров*

## ДИФФЕРЕНЦИАЦИЯ МЕХАНИЗМОВ КАМНЕОБРАЗОВАНИЯ НА ОСНОВЕ КОМПЛЕКСНОГО ИЗУЧЕНИЯ СУБФРАКЦИОННОГО СОСТАВА, ОСМОЛЯЛЬНОСТИ И КРИСТАЛЛИЗАЦИИ СОЛЕЙ МОЧИ У ДЕТЕЙ С РАЗЛИЧНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ПОЧЕК

*N.A.Lisovaya, L.A.Noskin, V.L.Emanuel, A.V.Papayan, G.D.Komarov*

## DIFFERENTIATION OF CALCULOGENESIS MECHANISMS BY THE COMPLEX STUDY OF URINE SUBFRACTIONAL STRUCTURE, OSMOLALITY AND CRYSTALLIZATION OF URINE SALTS IN CHILDREN WITH DIFFERENT RENAL DISEASES

Кафедры детских болезней № 2 с курсом нефрологии факультета усовершенствования врачей Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии, клинической лабораторной диагностики с курсом метрологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова, Санкт-Петербургский институт ядерной физики РАН; Госсанэпиднадзор, Москва, Россия

### РЕФЕРАТ

Метод лазерной корреляционной спектроскопии (ЛКС) основан на определении гидродинамических размеров светорассеивающих частиц, что позволяет регистрировать субфракционный состав любых биологических жидкостей.

Целью настоящего исследования явилось изучение субфракционного состава мочи, определяемого методом ЛКС, до и после осаждения Тамм—Хорсфалл протеина (ТХП) 0,58 М раствором NaCl в зависимости от величины осмоляльности мочи и наличия процесса камнеобразования, определяемого с помощью системы ЛИТОС. Обследованы 120 детей с различной почечной патологией и 46 детей контрольной группы.

Выявлено, что природа высокомолекулярных субфракций мочи (от 200 до 600 нм и более 600 нм), регистрируемых методом ЛКС, представлена преимущественно белком Тамма—Хорсфалла и зависит от изменения его физико-химических свойств.

Повышение осмоляльности мочи у здоровых детей и большинства пациентов с кристаллурией сопровождалось увеличением встречаемости активного процесса камнеобразования и содержания высокомолекулярных частиц (200–600 нм и более) в ЛК-спектрах мочи. По-видимому, по мере концентрирования мочи происходит полимеризация ТХП, что увеличивает вероятность камнеобразования. Повышение осмоляльности мочи у больных с мочекаменной болезнью (МКБ) сопровождалось увеличением встречаемости активного процесса камнеобразования и накоплением в спектре низкомолекулярных частиц (до 75 нм). В то же время увеличение в спектре крупномолекулярных частиц при МКБ и пиелонефрите отмечалось при более низкой осмоляльности мочи (ниже 600 ммоль/кг H<sub>2</sub>O), что может быть связано с изменением структуры самого ТХП и полимеризацией его при низкой концентрации мочи.

Одновременное определение субфракционного состава, осмоляльности мочи и процессов кристаллизации по системе ЛИТОС позволяет дифференцировать механизмы камнеобразования на основе изменений физико-химических свойств основных уропротеинов.

**Ключевые слова:** мочекаменная болезнь, Тамм—Хорсфалл протеин, лазерная корреляционная спектроскопия.

### ABSTRACT

The Laser Correlation Spectroscopy (LCS) technique is based on the determination of hydrodynamic sizes of light scattering corpuscles that allows the subfractional structure of any biological fluid to be recorded. The purpose of the present research was to study the urine subfractional structure determined by LCS before and after precipitation of Tamm-Horsfall Protein (THP) in 0,58 M solution of NaCl depending on urine osmolality and calculogenesis process determined by LITOS system. Under examination there were 120 children with different renal diseases and 46 children of the control group. It has been found that the nature of high-molecular subfractions of urine (from 201 to 600 nm and more than 600 nm) recorded by LCS is mainly represented by THP and depends on the change of its physico-chemical properties.



An increase of urine osmolality in healthy children and in the majority of patients with crystalluria was accompanied both by increased frequency of the active process of calculogenesis and content of high-molecular particles (201–600 nm and more) in LC spectrum. Polymerization of THP seems to occur during the process of urine concentration which increases the probability of calculogenesis. An increase of urine osmolality in patients with urolithiasis was accompanied by increased frequency of active process of calculogenesis and accumulation of low-molecular particles (up to 75 nm) in the spectrum. At the same time the increased number of high-molecular particles in the spectrum both in urolithiasis and in pyelonephritis was noted as a lower urine osmolality (below 600 mmol/kg H<sub>2</sub>O) that can be associated with a change in the structure of THP itself and its polymerization at low urine concentration.

The simultaneous determination of urine subfractional content, urine osmolality and processes of crystallization by LITOS system allows to differentiate the mechanisms of calculogenesis on the basis of changes in physico-chemical properties of the main uroproteins.

**Key words:** urolithiasis, Tamm-Horsfall protein, laser correlation spectroscopy, children.

## ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на интенсивные исследования патогенеза мочекаменной болезни (МКБ) до сих пор механизмы камнеобразования остаются не известными. Многочисленные теории объясняют лишь отдельные звенья в большой цепи факторов, приводящих к формированию конкрементов в мочевых путях [1]. Количественно преобладающим белком нормальной мочи является гликопротеин Тамма—Хорсфалла, который остается в растворе сульфасалициловой кислоты, но осаждается 0,58 М раствором NaCl [3]. Особенностью гликопротеина является его высокая склонность к полимеризации при повышении концентрации электролитов и снижении pH внутриканальцевой жидкости [8, 21]. Известно, что Тамм—Хорсфалл протеин (ТХП) является основным компонентом мочевых цилиндров [20], участвует в патогенезе острой почечной недостаточности [19] и служит естественным механизмом защиты против инфицирования мочевого тракта [18, 22]. Важная роль принадлежит белку в процессах кристаллизации и образования камней мочевой системы. При этом ТХП может действовать и как промотор, и как ингибитор кристаллизации оксалата кальция [10, 15, 24], а его функция в литогенезе определяется не столько величиной экскреции, сколько структурными изменениями молекулы белка [7, 12, 13].

Метод лазерной корреляционной спектроскопии (ЛКС) основан на определении гидродинамических размеров светорассеивающих частиц, что позволяет регистрировать субфракционный состав любых биологических жидкостей [2]. Чувствительность его относительно белковых компонентов составляет менее 1 мкг/мл, что достаточно для идентификации белковых ингредиентов даже в слезной жидкости [5] и конденсате влаги выдыхаемого воздуха [4]. Поэтому с помощью ЛКС регистрируются различные белковые составляющие мочи, которая на основе любых других методов считается свободной от белка. В свою очередь, благодаря появлению системы ЛИТОС, диагностика процесса

камнеобразования стала возможной задолго до формирования мочевых конкрементов [6].

Целью настоящего исследования явилось изучение субфракционного состава мочи, регистрируемого методом ЛКС, до и после осаждения белка Тамма—Хорсфалла 0,58 М раствором NaCl в зависимости от величины осмоляльности мочи и наличия процесса камнеобразования, определяемого с помощью системы ЛИТОС.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Исследование мочи по системе ЛИТОС и методом ЛКС проведено у 75 детей с кристаллуриями (43 девочки и 32 мальчика в возрасте от 3 до 15 лет), причем у 22 из них повторно в динамике наблюдения; у 26 детей с мочекаменной болезнью (13 девочек и 13 мальчиков от 6 до 16 лет), у 20 больных в активную фазу пиелонефрита (15 девочек и 5 мальчиков от 2 до 14 лет); 46 детей (21 девочка и 32 мальчика в возрасте от 11 мес до 12 лет) составили контрольную группу.

Из утренней порции мочи, собранной по общим правилам, в пробирку отливали 10 мл и центрифугировали при 2000 об/мин в течение 30 мин. Затем 1 мл надосадка отбирали в стерильные пластиковые пробирки типа «Эппендорф», замораживали при температуре –20°C и хранили до момента исследования. Для осаждения белка Тамма—Хорсфалла к 10 мл предварительно отцентрифугированной (2000 об/мин в течение 30 мин) той же утренней мочи добавляли 339 мг кристаллического NaCl (до получения окончательной концентрации 0,58 моль/л) и оставляли при температуре 4°C на 48 ч. Затем образцы центрифугировали при 7000 об/мин в течение 30 мин и 1 мл надосадка помещали в пластиковые пробирки типа «Эппендорф», замораживали при температуре –20°C. Перед исследованием образцы размораживали в термостате при 37°C в течение 30 мин и повторно центрифугировали в течение 15 мин при 5000 об/мин. Затем пробы в объеме 200 мкл помещали в кювету ЛКС спектрометра (ЛКС-03-«ИНТОКС») и проводили измерение в количестве 1000 на-



коплений при частоте 8192 Гц. Регуляризацию спектра проводили с использованием нелинейной шкалы. Соответствие спектра той или иной дискретной семиотической группе устанавливали с помощью программы «Mch», прилагаемой к прибору.

Исследование мочи по системе ЛИТОС проводили согласно комплексной методике диагностики уролитиаза, названной «Системой ЛИТОС» [6]. Наличие в образце мочи краевой белковой зоны, свободной от кристаллов солей, оценивали как отрицательный результат — отсутствие процесса камнеобразования. В зависимости от интенсивности кристаллизации солей в периферической белковой зоне тест-образца высушенной капли мочи оценивали степень активности камнеобразования: высокую (III), умеренную (II) или слабую (I) степени. Осмолальность мочи определяли криоскопическим методом на миллиосмометре МТ-2 («Буревестник», Россия).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Для анализа субфракционного состава мочи были выделены четыре информативные зоны: I — зона низкомолекулярных ингредиентов (от 1 до 50 нм); II — зона средномолекулярных ингредиентов (от 51 до 200 нм); III — зона высокомолекулярных ингредиентов (от 201 до 600 нм) и зона сверхвысокомолекулярных частиц (выше 600 нм). В зависимости от увеличения процентного вклада в светорассеяние частиц той или иной фракции предложенная «семиотическая» классификация ЛК-спектров мочи предполагает идентификацию 8 субфракционных сдвигов. Наименование семиотического сдвига отражает только общий характер идентифицируемого спектра, разбитого на 4 дискретные зоны. Так, катаболически-подобные сдвиги характеризуют кластеры, в которых снижается вклад высокомолекулярных субфракций за счет повышения содержания средномолекулярных (51–200 нм). Интоксикационно-подобные сдвиги, соответствующие большей степени гидролиза высокомолекулярных субфракций, характеризуются перераспределением в сторону средномолекулярных и, частично, низкомолекулярных (до 50 нм) субфракций. Дистрофически-подобные сдвиги, соответствующие предельным значениям гидролиза гликопротеиновых ингредиентов, характеризуются высоким контрастированием низкомолекулярной фракции спектра (до 50 нм). Аллерго-подобные сдвиги соответствуют повышенной экскреции с мочой высокомолекулярных субстратов (201–600 нм), а аутоиммунно-подобные — предельному контрастированию наиболее высокомолекулярной зоны спектра (выше 600 нм).

С целью идентификации связи уропротеинов с определенными, регистрируемыми с помощью ЛКС светорассеивающими субфракциями, исследование проводили с нативными образцами мочи и после осаждения в них белковых ингредиентов в присутствии 0,58 М раствора NaCl. Связь осаждаемых уропротеинов с различными размерами биоингредиентов в моче определялась по характеру выявляемых трансформаций в ЛК-спектрах, анализируемых по 4 выделенным дискретным зонам.

Таблица 1

**Изменение субфракционного состава мочи после осаждения Тамм—Хорсфалл протеина в общей популяции детей в зависимости от типа семиотического сдвига**

| № фракции<br>(размер частиц)           | Вклад в светорассеяние               |                                         | p        |
|----------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------------|----------|
|                                        | До осаждения,<br>$\bar{X} \pm m$ , % | После осаждения,<br>$\bar{X} \pm m$ , % |          |
| Катаболически-подобные сдвиги (n=14)   |                                      |                                         |          |
| 1 (0–50 нм)                            | 26,7±1,2                             | 24,8±1,7                                | 0,6      |
| 2 (51–200 нм)                          | 44,8±2,1                             | 44,3±5,7                                | 0,5      |
| 3 (201–600 нм)                         | 22,0±1,9                             | 25,0±6,1                                | 0,58     |
| 4 (>600 нм)                            | 6,1±2,3                              | 5,0±2,0                                 | 0,96     |
| Дистрофически-подобные сдвиги (n=8)    |                                      |                                         |          |
| 1 (0–51 нм)                            | 36,1±1,6                             | 34,6±3,0                                | 0,9      |
| 2 (51–201 нм)                          | 46,6±1,2                             | 53,0±3,5                                | 0,2      |
| 3 (201–600 нм)                         | 13,9±2,4                             | 9,6±2,1                                 | 0,2      |
| 4 (>600 нм)                            | 3,1±1,3                              | 2,5±1,6                                 | 0,4      |
| Интоксикационно-подобные сдвиги (n=13) |                                      |                                         |          |
| 1 (0–50 нм)                            | 27,2±1,0                             | 29,8±2,6                                | 0,32     |
| 2 (51–201 нм)                          | 59,2±0,9                             | 45,7±3,8                                | 0,0009   |
| 3 (201–600 нм)                         | 12,6±1,2                             | 13,1±3,0                                | 0,4      |
| 4 (>600 нм)                            | 0,7±0,4                              | 11,0±5,5                                | 0,026    |
| Аллерго-подобные сдвиги (n=33)         |                                      |                                         |          |
| 1 (0–50 нм)                            | 13,1±1,2                             | 23,9±1,9                                | 0,00005  |
| 2 (51–201 нм)                          | 43,8±3,1                             | 48,5±2,6                                | 0,26     |
| 3 (201–600 нм)                         | 41,2±3,1                             | 16,4±2,1                                | 0,000001 |
| 4 (>600 нм)                            | 1,6±0,6                              | 10,9±3,0                                | 0,08     |
| Аутоиммунно-подобные сдвиги (n=7)      |                                      |                                         |          |
| 1 (0–50 нм)                            | 14,6±2,4                             | 30,1±2,8                                | 0,007    |
| 2 (51–201 нм)                          | 36,3±7,2                             | 36,0±6,9                                | 0,8      |
| 3 (201–600 нм)                         | 10,4±2,7                             | 21,4±7,4                                | 0,44     |
| 4 (>600 нм)                            | 38,1±11,3                            | 11,7±7,6                                | 0,034    |

Как следует из табл. 1, в общей популяции детей осаждение ТХП из той или иной зоны спектра происходило дифференцированно в зависимости от вида семиотического сдвига. Наиболее значимое осаждение наблюдалось в обла-



сти высоко- и сверхвысокомолекулярных фракций при алерго- и аутоиммунно-подобных сдвигах. Полученные результаты свидетельствуют о том, что природа крупномолекулярных субфракций мочи при данных семиотических сдвигах, регистрируемых методом ЛКС, представлена преимущественно гликопротеином Тамма—Хорсфалла. Так как основными молекулярными формами белка в моче являются агрегаты с молекулярной массой 7 000 000 и 28 000 000 дальтон [3], то осаждение гликопротеина из высоко- или сверхвысокомолекулярной зоны спектра может быть связано с различной степенью полимеризации белка. При интоксикационно-подобных сдвигах ТХП, по-видимому, находится в дезагрегированном состоянии (или мономерной форме) [17], поэтому осаждается из средномолекулярной фракции. Отсутствие существенных трансформаций субфракционного состава мочи после осаждения белка при дистрофически- и катаболически-подобных сдвигах может быть связано с определенной степенью гидролитической модификации гликопротеинов, в результате чего они не высаливаются в 0,58 М растворе NaCl. Известно, что мелкие фрагменты, составляющие  $1/2-1/32$  молекулы Тамма—Хорсфалла протеина, не осаждаются слабыми солевыми растворами [3].

В дальнейшем мы сравнили динамику субфракционного состава мочи в зависимости от типа семиотического сдвига до и после осаждения гликопротеина Тамма—Хорсфалла при пиелонефрите, МКБ и кристаллуриях по сравнению с контрольной группой. Оказалось, что независимо от наличия или отсутствия почечной патологии после высаливания белка 0,58 М раствором NaCl наиболее существенное снижение светорассеивания наблюдалось в области крупномолекулярных фракций при алерго- и аутоиммунно-подобных семиотических сдвигах. Это подтверждает высказанное выше предположение о том, что высокомолекулярные субфракции ЛК-спектра мочи представлены преимущественно гликопротеином Тамма—Хорсфалла различной степени полимеризации.

В связи со склонностью ТХП к агрегации его размер может варьировать в зависимости от изменений физико-химических свойств мочи. Выяснив, из какой фракции ЛК-спектра осаждается гликопротеин при различных семиотических сдвигах, мы сравнили встречаемость отдельных субфракционных сдвигов в нативных образцах мочи в зависимости от ее осмольности.

Как следует из табл. 2, в контрольной группе детей нами обнаружены достоверные различия по частоте встречаемости семиотических сдвигов, характеризующихся преобладанием процессов гидролиза гликопротеинов (дистро-

фически-, интоксикационно-, катаболически-подобные) или их полимеризации (алерго- и аутоиммунно-подобные) в зависимости от величины осмольности ( $\chi^2=10,2$ ;  $p<0,05$ ).

Таблица 2

**Зависимость направления семиотического сдвига ЛК-спектра мочи от величины ее осмольности**

| Направление семиотических сдвигов | Диапазон осмольности мочи, ммоль/кг H <sub>2</sub> O |     |            |     |            |     |
|-----------------------------------|------------------------------------------------------|-----|------------|-----|------------|-----|
|                                   | До 600                                               |     | 600–800    |     | Выше 800   |     |
|                                   | Абс. число                                           | %   | Абс. число | %   | Абс. число | %   |
| Контрольная группа (n=37)         |                                                      |     |            |     |            |     |
| Полимерно-направленные            | 1                                                    | 14  | 10         | 64  | 11         | 78  |
| Гидролитически-направленные       | 6                                                    | 86  | 6          | 36  | 3          | 22  |
| Всего                             | 7                                                    | 100 | 16         | 100 | 14         | 100 |
| Кристаллурии (n=89)               |                                                      |     |            |     |            |     |
| Полимерно-направленные            | 20                                                   | 62  | 14         | 54  | 18         | 58  |
| Гидролитически-направленные       | 12                                                   | 38  | 12         | 46  | 13         | 42  |
| Всего                             | 32                                                   | 100 | 26         | 100 | 31         | 100 |
| Мочекаменная болезнь (n=32)       |                                                      |     |            |     |            |     |
| Полимерно-направленные            | 8                                                    | 61  | 2          | 33  | 3          | 23  |
| Гидролитически-направленные       | 5                                                    | 39  | 4          | 66  | 10         | 77  |
| Всего                             | 13                                                   | 100 | 6          | 100 | 13         | 100 |
| Пиелонефрит (n=17)                |                                                      |     |            |     |            |     |
| Полимерно-направленные            | 4                                                    | 31  | 1          | 50  | 1          | 50  |
| Гидролитически-направленные       | 9                                                    | 69  | 1          | 50  | 1          | 50  |
| Всего                             | 13                                                   | 100 | 2          | 100 | 2          | 100 |

Так, у здоровых детей по мере нарастания осмольности мочи увеличивалась встречаемость полимерно-направленных сдвигов. Учитывая, что при данных сдвигах ТХП осаждался из высокомолекулярной зоны спектра, можно утверждать, что их обнаружение в норме связано с полимеризацией гликопротеина по мере концентрирования мочи. В свою очередь гидролитически-направленные сдвиги у здоровых детей регистрировались при более низких значениях осмольности мочи, что отражает либо меньшую степень полимеризации белка, либо его углеводную модифицируемость.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что в норме характер субфракционных



сдвигов в моче, определяемых методом ЛКС, зависит не только от ингредиентного состава мочи, но и определяется ее физико-химическими свойствами, что обуславливает различную степень полимеризации основного гликопротеина мочи.

Противоположная картина наблюдалась при МКБ: сдвиги ЛК-спектра, связанные с увеличением вклада в светорассеяние высокомолекулярных частиц, встречались преимущественно при осмоляльности мочи до 600 ммоль/кг  $H_2O$ , тогда как выше 600 ммоль/кг  $H_2O$  регистрировались только гидролитически-направленные. Сходные изменения отмечались и при пиелонефрите. Отсюда мы можем предположить, что обнаружение алерго- и аутоиммунно-подобных сдвигов у детей с МКБ и пиелонефритом при более низких значениях осмоляльности мочи может быть связано с изменением структуры самого белка Тамма—Хорсфалла и полимеризацией его при более низкой концентрации мочи, что согласуется с данными литературы [7, 12, 13].

У детей с кристаллуриями алерго- и аутоиммунно-подобные сдвиги обнаруживались в широком диапазоне осмоляльности, встречаясь с одинаковой частотой как при осмоляльности мочи до 600 ммоль/кг  $H_2O$ , так и выше 800 ммоль/кг  $H_2O$ . Это лишний раз подтверждает гетерогенность популяции детей с кристаллурическими диатезами. Возможно, именно те пациенты, у которых полимеризация белка происходит при низкой осмоляльности мочи, и будут составлять группу риска по МКБ.

Результаты проведенного исследования соответствуют данным литературы о том, что ТХП в моче может существовать в различном агрегатном состоянии, что и определяет его «поведение» в норме и при патологии почек.

Известно, что гиперосмоляльность мочи является одним из факторов риска МКБ. Нами выявлена прямая зависимость степени активности процесса камнеобразования, определяемого по системе ЛИТОС, от величины осмоляльности мочи в контрольной группе детей ( $r=0,74$ ;  $p<0,00001$ ) и у пациентов с кристаллурическими диатезами ( $r=0,55$ ;  $p<0,00001$ ). При этом у здоровых детей процесс камнеобразования уме-

ренной и высокой степени активности (II–III) не обнаруживался при осмоляльности мочи ниже 600 ммоль/кг  $H_2O$ , а его вероятность резко возрастала при значениях выше 800 ммоль/кг  $H_2O$  (табл. 3). В тоже время у части детей с кристаллуриями, МКБ и пиелонефритом процесс камнеобразования регистрировался и при более низких значениях осмоляльности мочи — от 200 до 600 ммоль/кг  $H_2O$ . Это свидетельствует о том, что при данных нозологиях осмоляльность не является определяющим фактором камнеобразования.

Таблица 3

**Зависимость процесса камнеобразования от величины осмоляльности мочи у детей контрольной группы, пациентов с кристаллуриями, МКБ и пиелонефритом**

| Степень камнеобразования | Величина осмоляльности мочи, ммоль/кг $H_2O$ |     |            |     |            |     |            |     |            |      |
|--------------------------|----------------------------------------------|-----|------------|-----|------------|-----|------------|-----|------------|------|
|                          | 0–400                                        |     | 400–600    |     | 600–800    |     | 800–1000   |     | >1000      |      |
|                          | Абс. число                                   | %   | Абс. число | %   | Абс. число | %   | Абс. число | %   | Абс. число | %    |
| Контроль                 |                                              |     |            |     |            |     |            |     |            |      |
| 0–I                      | 1                                            | 100 | 8          | 100 | 18         | 95  | 7          | 46  | –          | –    |
| II–III                   | –                                            | –   | –          | –   | 1          | 5   | 8          | 53  | 3          | 100  |
| Всего                    | 1                                            | 100 | 8          | 100 | 19         | 100 | 15         | 100 | 3          | 100  |
| Кристаллурии             |                                              |     |            |     |            |     |            |     |            |      |
| 0–I                      | 12                                           | 100 | 21         | 87  | 22         | 71  | 9          | 39  | 1          | 9    |
| II–III                   | –                                            | –   | 3          | 13  | 9          | 29  | 14         | 61  | 10         | 91   |
| Всего                    | 12                                           | 100 | 24         | 100 | 31         | 100 | 23         | 100 | 11         | 100  |
| Мочекаменная болезнь     |                                              |     |            |     |            |     |            |     |            |      |
| 0–I                      | 4                                            | 80  | 8          | 73  | 6          | 100 | 3          | 50  | 3          | 37,5 |
| II–III                   | 1                                            | 20  | 3          | 27  | –          | –   | 3          | 50  | 5          | 62,5 |
| Всего                    | 5                                            | 100 | 11         | 100 | 6          | 100 | 6          | 100 | 8          | 100  |
| Пиелонефрит              |                                              |     |            |     |            |     |            |     |            |      |
| 0–I                      | 5                                            | 100 | 7          | 78  | 3          | 75  | –          | –   | –          | –    |
| II–III                   | –                                            | –   | 2          | 22  | 1          | 25  | 1          | 100 | –          | –    |
| Всего                    | 5                                            | 100 | 9          | 100 | 4          | 100 | 1          | 100 | –          | –    |

Таким образом, нами выявлена связь активного процесса камнеобразования, определяемого с помощью системы ЛИТОС, с величиной осмоляльности мочи у здоровых детей и пациентов с кристаллуриями: вероятность камнеобразования резко возрастала в условиях концентрированной мочи, что диктует необходимость поддержания достаточного питьевого режима для профилактики формирования камней мочевой системы.

В то же время процесс камнеобразования при МКБ и пиелонефрите наблюдался в более широком диапазоне осмоляльности мочи, что предполагает ведущую роль иных механизмов в



процессе литогенеза, которые снижают порог осмолальности, необходимый для начала кристаллизации. Возможно, у здоровых детей и большинства пациентов с кристаллуриями по мере нарастания осмолальности мочи происходит изменение структуры гликопротеинов мочи. В тоже время при МКБ и пиелонефрите камнеобразование, возможно, связано с первичными изменениями структуры уропротеинов в результате канальцевой дисфункции.

При исследовании субфракционного состава мочи методом ЛКС и сравнении его с результатами ЛИТОС-теста было обнаружено, что в контрольной группе детей при наличии активного процесса камнеобразования различной степени выраженности (I–III) резко снижалась встречаемость сдвигов ЛК-спектра, связанных с гидролизом гликопротеиновых субстанций (7,4% по сравнению с 52% при отсутствии камнеобразования). В тоже время выявление кристаллизации солей в белковой зоне сопровождалось увеличением встречаемости (60%) субфракционных сдвигов, связанных с умеренной полимеризацией макромолекул мочи (аллерго-подобные сдвиги) — (табл. 4).

роны, сопровождался незначительным увеличением встречаемости аллерго-подобных сдвигов (как в контрольной группе), а с другой стороны, — увеличением вклада сдвигов ЛК-спектра, связанных с выраженным гидролизом (как при МКБ) и снижением встречаемости сдвигов, связанных с выраженной полимеризацией гликопротеинов (аутоиммунно-подобных).

В активную фазу пиелонефрита при наличии кристаллизации солей в периферической белковой зоне тест-образца регистрировались только гидролитически-направленные сдвиги ЛК-спектра (дистрофически-подобные и катаболически-подобные).

При обследовании детей с кристаллуриями в динамике наиболее часто наблюдались трансформации катаболически-подобных сдвигов в аллерго-подобные и наоборот, которые обнаруживались у 7 из 22 детей (30%), а также — аллерго-подобных сдвигов в аутоиммунно-подобные (26%). У остальных детей наблюдались самые разнообразные сочетания. При этом переходы аллерго-подобных в катаболически-подобные сдвиги и наоборот не имели определенной связи с активностью камнеобразования, определяе-

мой по системе ЛИТОС. Тогда как трансформация аллерго-подобных в аутоиммунно-подобные практически всегда сопровождалась положительной динамикой ЛИТОС-теста.

Таким образом, нами выявлены различные изменения субфракционного состава мочи при наличии активного процесса камнеобразования, выявляемого с помощью системы ЛИТОС: у здоровых детей и части пациентов с кристаллуриями активный процесс камнеобразования сопровождался накоплением в спектре высокомолекулярных, а при МКБ и пиелонефрите — низкомолекулярных субфракций. По-видимому, в этом кроется причина выявленной нами ранее различной сцепленности процесса камнеобразования с величиной осмолальности мочи у детей изученных групп.

Таблица 4

**Встречаемость отдельных семиотических сдвигов ЛК-спектра мочи в зависимости от наличия или отсутствия процесса камнеобразования по системе ЛИТОС у детей с МКБ и кристаллуриями по сравнению с контрольной группой**

| Направление<br>семиотического<br>сдвига | Контроль                 |          | Кристаллурии |          | МКБ       |           |
|-----------------------------------------|--------------------------|----------|--------------|----------|-----------|-----------|
|                                         | Процесс камнеобразования |          |              |          |           |           |
|                                         | нет                      | есть     | нет          | есть     | нет       | есть      |
| Умеренная полимеризация                 | 10 (37%)                 | 6 (60%)  | 14 (30%)     | 14 (37%) | 4 (25%)   | 4 (25%)   |
| Выраженная полимеризация                | 3 (11%)                  | 2 (7%)   | 14 (30%)     | 6 (16%)  | 2 (12,5%) | 2 (12,5%) |
| Умеренный гидролиз                      | 4 (15%)                  | 1(3,7%)  | 10 (21%)     | 6 (16%)  | 8 (50%)   | 5 (31%)   |
| Выраженный гидролиз                     | 10 (37%)                 | 1 (3,7%) | 9 (19%)      | 12 (31%) | 2 (12,5%) | 5 (31%)   |
| Всего                                   | 27(100%)                 | 10(100%) | 47(100%)     | 38(100%) | 16(100%)  | 16(100%)  |

Противоположные данные получены при МКБ: активный процесс камнеобразования сопровождался увеличением встречаемости сдвигов ЛК-спектра мочи, связанных с выраженным гидролизом (интоксикационно- и дистрофически-подобные) гликопротеинов мочи (31% по сравнению с 12,5%) и снижением встречаемости сдвигов с умеренным гидролизом. У детей с кристаллуриями процесс камнеобразования, выявляемый зональным методом, с одной сто-

## ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного исследования выявлено, что после осаждения в моче гликопротеина Тамма—Хорсфалла 0,58 М раствором



NaCl независимо от наличия или отсутствия почечной патологии наиболее существенное снижение светорассеивания наблюдается в области высокомолекулярных субфракций (201–600 нм и выше). Отсюда следует, что природа высокомолекулярных субфракций мочи, определяемых методом ЛКС, представлена преимущественно гликопротеином Тамма–Хорсфалла и определяется различной степенью полимеризации его молекул. Осаждение ТХП из среднемoleкулярной зоны спектра при интоксикационно-подобных сдвигах, по-видимому, отражает накопление мономеров гликопротеина [17]. А отсутствие трансформации субфракционного состава мочи при дистрофически- и катаболически-подобных сдвигах может быть связано с определенной степенью гидролитической модификации белка, в результате чего он не осаждается слабыми солевыми растворами [3]. Отсюда следует, что характер субфракционных сдвигов в моче зависит от физико-химических свойств макромолекул мочи, что обуславливает различную степень их полимеризации. Этим можно объяснить частые трансформации одних семиотических сдвигов в другие, наблюдаемые нами у одних и тех же пациентов.

С учетом двойственной роли ТХП (промоторной и протекторной) в процессах камнеобразования [10, 15, 24] обнаружение его в высокомолекулярной зоне спектра (201–600 нм) при алерго-подобных сдвигах свидетельствует о том, что белок находится в агрегированном состоянии и может действовать и как промотор, и как ингибитор кристаллообразования. Еще большая степень полимеризации белка (при аутоиммунно-подобных сдвигах) обуславливает скорее его промоторную роль в кристаллообразовании, так как полимеры являются лучшими нуклеаторами, чем мономеры [9]. Индукция нуклеации может приводить к снижению перенасыщения мочи камнеобразующими солями и является компенсаторным механизмом, что подтверждается увеличением встречаемости аутоиммунно-подобных сдвигов при отсутствии камнеобразования по системе ЛИТОС. Кроме того, трансформация алерго-подобных сдвигов в аутоиммунно-подобные во всех наблюдениях сопровождалась положительной динамикой ЛИТОС-теста. По-видимому, в физиологических условиях макромолекулы мочи действуют как модуляторы кристаллизации, выступая в роли промоторов нуклеации и ингибиторов роста и агрегации кристаллов [8], а их влияние на процесс камнеобразования во многом зависит от окружающей среды, в том числе от физико-химических свойств мочи [21].

Выявленная нами прямая связь полимерно-направленных сдвигов с величиной осмольности мочи и активным процессом камнеобразования у здоровых детей свидетельствует о том, что появление данных семиотических сдвигов в норме связано с полимеризацией гликопротеина по мере концентрирования мочи. В то же время обнаружение данных семиотических сдвигов у больных с МКБ и пиелонефритом при более низких значениях осмольности мочи (ниже 600 ммоль/кг  $H_2O$ ) может быть обусловлено изменением структуры самого ТХП и полимеризацией его при более низкой концентрации мочи, что приводит к изменению функции белка [12, 13].

Повышение осмольности мочи у больных с мочекаменной болезнью сопровождалось увеличением встречаемости активного процесса камнеобразования и сдвигов ЛК-спектра, связанных с различной степенью гидролиза гликопротеина, который, будучи в дезагрегированной форме, утрачивает ингибирующую способность. Возможно, феномен патологической кристаллизации камнеобразующих солей в периферической белковой зоне тест-образца мочи (Шатохиной–Шабалина) [6] связан с появлением низкомолекулярных белков, являющихся результатом гидролиза гликопротеиновых субстанций и имеющих тропность к определенным солям. Данное предположение подтверждается выявлением в моче больных с рецидивирующим уролитиазом низкомолекулярных белков, не обнаруживаемых в моче здоровых людей [11, 14]. Не исключено, что именно эти белки и покрывают поверхность мочевых кристаллов [16]. Это объясняет различные механизмы, лежащие в основе данного феномена у здоровых детей, части пациентов с кристаллуриями, больных с МКБ и пиелонефритом. Поэтому выявление кристаллизации солей в белковой зоне, наряду с высокой осмольностью мочи и регистрацией субфракционных сдвигов, связанных с накоплением в спектре высокомолекулярных частиц, является прогностически более благоприятным признаком, так как простое увеличение водной нагрузки может изменить ситуацию. В то же время обнаружение активного процесса камнеобразования, наряду со сравнительно низким уровнем осмольности мочи и/или регистрацией субфракционных сдвигов, сопровождающихся увеличением вклада в светорассеяние низкомолекулярных субфракций, является прогностически менее благоприятным и свидетельствует о снижении коллоидной стабильности мочи. Возможно, это может служить критерием риска развития МКБ у детей с кристаллуриями, а также неблагоприятного течения уролитиаза.



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Одновременное определение субфракционного состава, осмоляльности мочи и кристаллизации солей в периферической белковой зоне тест-образца мочи позволяет дифференцировать механизмы камнеобразования на основе изменений физико-химических свойств основных уропротеинов.

2. Субфракционные сдвиги в области низкомолекулярных форм белков мочи предполагают наиболее неблагоприятный прогноз относительно течения нефропатий, что, скорее всего, связано с активацией гидролиза и некробиотических процессов в интерстиции почек.

3. Высокополимерные формы гликопротеинов (аллерго-подобные сдвиги ЛК-спектра) обеспечивают коллоидную стабильность мочи. Их дальнейшая полимеризация (аутоиммунно-подобные сдвиги) приводит к индукции процессов нуклеации кристаллов, что является компенсаторным механизмом, снижающим перенасыщение мочи камнеобразующими солями.

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Лопаткин Н.А., Яненко Э.К. Мочекаменная болезнь // Русск. мед. журн.—2000.—Т. 8, № 3.—С. 117–120.
2. Молекулярно-генетические и биофизические методы исследования в медицине / Под ред. Ю.И.Бажора, В.И.Кресюн, В.Н.Запорожан.—Киев: Здоровье, 1996.—205 с.
3. Пушкарев И.А. Лабораторная диагностика протеинурий.—Рига: Зинатне, 1985.—119 с.
4. Сазонец О.И., Бируля И.В., Хоровская Л.А. и др. Исследование различных биологических жидкостей методом лазерной корреляционной спектроскопии у больных бронхиальной астмой // Клини. лаб. диагностика.—1997.—№ 5.—С. 84.
5. Хлебникова Н.Н., Таринец В.Л., Карганов М.Ю. и др. Перспективы применения метода лазерной корреляционной спектроскопии слезной жидкости в диагностике тяжести патологического процесса при консервативных и оперативных методах лечения глазных болезней // Лазерная медицина.—1999.—№ 3–4.—С. 25–31.
6. Шатохина С.Н., Шабалин В.Н. Ранняя диагностика уролитиаза, определение степени его активности и состава камнеобразующих солей мочи (система ЛИТОС) // Урол. и нефрол.—1998.—№ 3.—С. 19–23.
7. Boeve E.R., Cao L.C., de Bruijn W.C. et al. Zeta potential distribution on calcium oxalate crystal and Tamm-Horsfall protein surface analyzed with doppler electrophoretic light scattering // J. Urology.—1994.—Vol. 152.—P. 531–536.
8. Cambell A.A., Ebrahimpour A., Perez L. et al. The dual role of polyelectrolytes and proteins as mineralizations promoters and inhibitors of calcium oxalate monohydrate // Calcif. Tissue Int.—1989.—Vol. 45.—P. 122–128.
9. Cerini C., Geider S., Dussol B. et al. Nucleation of calcium oxalate crystals by albumin: Involvement in prevention of stone formation // Kidney Int.—1999.—Vol. 55.—P. 1776–1786.
10. Grover P.K., Ryall R.L., Marshall V.R. Does Tamm-Horsfall mucoprotein inhibit or promote calcium oxalate crystallization in human urine? // Clin. Chim. Acta.—1990.—Vol. 190.—P. 223.
11. Grover P.K., Resnick M.I. Evidence for the presence of abnormal proteins in the urine of recurrent stone formers // J. Urology.—1995.—Vol. 153.—P. 1716–1721.
12. Hess B., Nakagawa Y., Parks J.H., Coe F.L. Molecular abnormality of Tamm-Horsfall glycoprotein in calcium oxalate nephrolithiasis // Am. J. Physiol.—1991.—Vol. 260.—P. F569–F578.
13. Jefferson A., Reynolds T.M., Elves A., Wirzbicki A.S. Patients with recurrent renal stones have a physico-chemically altered urinary Tamm-Horsfall glycoprotein profile // Ann. Clin. Biochem.—1996.—Vol. 33.—P. 540–544.
14. Jones W.T., Resnick M.I. The characterization of soluble matrix proteins in selected human renal calculi using two-dimensional polyacrylamide gel electrophoresis // J. Urology.—1990.—Vol. 144.—P. 1010–1014.
15. Knorle R., Schnierle P., Koch A. et al. Tamm-Horsfall glycoprotein: role in inhibition and promotion of renal calcium oxalate stone formation studied with fourier-transform infrared spectroscopy // Clin. Chem.—1994.—Vol. 40.—P. 1739–1743.
16. Leal J.J., Finlayson B. Adsorption of naturally occurring polymers onto calcium oxalate crystal surfaces // Invest. Urol.—1977.—Vol. 14.—P. 278–283.
17. Oliver C.J., Pike E.R., Cleave A.J., Peacocke A.R. Determination of the diffusion coefficient and molecular weight of Tamm-Horsfall glycoprotein by intensity fluctuation spectroscopy // Biopolymers.—1971.—Vol. 10.—P. 1731–1733.
18. Orskov I., Ferencz A., Orskov F. Tamm-Horsfall protein or uromucoid is the normal urinary slime that traps type 1 fimbriated E. coli // Lancet.—1980.—Vol. 1.—P. 887.
19. Patel R., Mc Kenzie J.K., Mc Quenn E.G. Tamm-Horsfall urinary mucoprotein and tubular obstruction by casts in acute renal failure // Lancet.—1964.—Vol. 1.—P. 457–461.
20. Queen E.G. The nature of urinary casts // J. Clin. Pathol.—1962.—Vol. 15.—P. 367–373.
21. Queen E.G., Engel G.B. Factors determining the aggregation of urinary mucoprotein // J. Clin. Pathol.—1966.—Vol. 19.—P. 392–396.
22. Reinhart H.H., Obdeanu N., Sobel J.D. Quantitation of Tamm-Horsfall protein binding to uropathogenic Escherichia coli and lectins // J. Inf. Dis.—1990.—Vol. 162.—P. 1335–1340.
23. Ryall R.L. Glycosaminoglycans, proteins, and stone formation: adult themes and child's play // Pediatr. Nephrol.—1996.—Vol. 10.—P. 656–666.
24. Scure D.S., Robertson W.G. Modifiers of calcium oxalate crystallization found in urine. III. Studies on the role of Tamm-Horsfall mucoprotein and of ionic strength // J. Urology.—1986.—Vol. 136.—P. 505–507.

Поступила в редакцию 20.09.2000 г.



© Коллектив авторов, 2001  
УДК 616.617-003.7-085

*А.Г.Панин, Г.И.Дьячук, А.Б.Батько*

## ПРИМЕНЕНИЕ АНТАГОНИСТОВ КАЛЬЦИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С КАМНЯМИ МОЧЕТОЧНИКОВ

*A.G.Panin, G.I.Dyachuk, A.B.Batko*

## APPLICATION OF CALCIUM ANTAGONISTS IN COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH URETEROLITHIASIS

Клиника урологии и кафедра фармакологии Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И.Мечникова, Россия

### РЕФЕРАТ

Проведено исследование нового отечественного антагониста кальция — диуманкала — на функцию верхних мочевых путей с целью его включения в комплексную камнеизгоняющую терапию у больных с камнями мочеточников. Изучено влияние диуманкала на сократительную активность мочеточника, диурез и экскрецию электролитов в экспериментальных моделях и в клинической практике. Проведена комплексная оценка эффективности проводимой камнеизгоняющей терапии с применением диуманкала у больных с камнями мочеточников. Доказано, что диуманкал отвечает требованиям патогенетической терапии и профилактики мочекаменной болезни, что позволяет его рекомендовать для применения по новым показаниям.

**Ключевые слова:** антагонисты кальция, диуманкал, камни, мочеточник.

### ABSTRACT

An investigation of a new domestic calcium antagonist Diumancal was carried out with the purpose to include it into the complex treatment for the stone passage in patients with ureterolithiasis. The influence of Diumancal on contractile activity of the ureter, diuresis and excretion of electrolytes was studied in experiments and in clinical practice. A complex evaluation of the effectiveness of treatment for the stone passage with the help of Diumancal in patients with ureterolithiasis has shown that Diumancal may be used in therapy and prophylactics of ureterolithiasis and can be recommended for new indications.

**Key words:** calcium antagonists, Diumancal, ureterolithiasis.

### ВВЕДЕНИЕ

Мочекаменная болезнь (МКБ) занимает одно из ведущих мест среди хирургических заболеваний органов мочевой системы, при этом на камни мочеточников приходится около 50% [10]. Несмотря на то, что пребывание камня в мочеточнике носит временный характер, оно является более опасным, чем нахождение камня в других органах мочевой системы. Сопровождающий миграцию конкремента выраженный болевой синдром, нарушение уродинамики, ишемия почечной паренхимы относят эту проблему к неотложным состояниям [15, 18, 23]. Перспективным направлением в лечении различных форм МКБ является поиск новых лекарственных препаратов, влияющих на сократительную активность верхних мочевых путей и обладающих противоишемической, антиоксидантной и диуретической активностью [5, 8, 11, 14, 19, 22].

В свете исключительной роли ионов кальция в регуляции разнообразных функций тканей и

клеток организма большое значение придается группе антагонистов кальция (АК). Многие АК изначально применялись исключительно в кардиологии, но благодаря своим свойствам они нашли применение в акушерстве и гинекологии, неврологии и психиатрии, иммунологии [1, 9]. Показания к применению АК постоянно расширяются, что связано с физиологической ролью ионов кальция в обеспечении жизнедеятельности клеток и жизнедеятельности организма в целом [2].

Имеются множество публикаций о влиянии АК на мочевые пути человека и лабораторных животных, однако о применении этих препаратов в урологической практике для лечения различных форм МКБ сообщается лишь в единичных публикациях [3, 16, 17, 21].

На кафедре фармакологии СПбГМА им. И.И.Мечникова разработан новый АК — диуманкал, разрешенный к применению в качестве противоишемического средства (приказ МЗ РФ № 202 от 14.07.97). Мы предположи-



ли, что диуманкал, модулируя  $\text{Ca}^{++}$ -зависимые процессы, найдет применение комплексной терапии у больных с камнями мочеточников. Предпосылкой для выполнения этой работы явились ранее выполненные исследования на кафедре фармакологии СПбГМА им. И.И. Мечникова, свидетельствующие не только о выраженной противоишемической, антиоксидантной и спазмолитической активности диуманкала.

Цель исследования заключалась в повышении эффективности лечения больных с камнями мочеточников при использовании нового антагониста кальция—диуманкала. Для этого планировалось изучить показатели сократительной активности гладкой мышцы мочеточника под влиянием АК и определить концентрационные зависимости влияния, оценить диуретическую активность диуманкала и его влияние на экскрецию электролитов, провести сравнительные исследования изменений почечной гемодинамики у больных с камнями мочеточников.

#### ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Экспериментальным материалом для исследований служили 23 изолированных отрезка мочеточников кролика. В исследованиях применяли диодный механотрон «6MX1C», сократительную активность регистрировали с помощью самопишущего прибора «Н303/8». Изучение влияния исследуемых препаратов на диуретическую активность и экскрецию электролитов проводили по методике McColly (1956) на 64 белых крысах обоего пола массой 170–280 г.

Клиническая часть работы выполнена в клинике урологии СПбГМА им. И.И. Мечникова. В исследование включали больных с камнями мочеточников средней и нижней третьей размером до 0,7 см, имеющих тенденцию к самостоятельному отхождению и не требующих экстренного инструментального или оперативного пособия. Рентгенологическое исследование производили при помощи аппарата «Compact Diagnost-56 CD 1» (Германия). Ультразвуковое (УЗ) исследование почек проводили на УЗ диагностической системе «Simens Sobroline SL-1» фирмы Siemens (Германия). Эффективность почечного кровотока изучали с помощью УЗ диагностической системы «Acuson 128 XP/10» фирмы Acuson (США) с применением компьютерной программы «Допплеровская визуализация сосудов». Анализ доплеровского спектра включал измерение линейной скорости кровотока (ЛСК) и индекса периферического сопротивления (RI) в почечных (ПА) и сегментарных (МДА) артериях. Оценка интенсивности болевого синдрома проводилась при помощи визуально-аналоговой шкалы оценки боли.

Для обработки полученных данных использовали персональную ЭВМ типа Intel Pentium II-366 с применением пакетов прикладных программ Excel 7.0 и Statgraphics V.2.1 для статистической обработки результатов медико-биологических исследований.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

Раствор диуманкала в концентрации  $10^{-9}$  М в течение 20 мин приводил силу автоматического сокращения мочеточника к новому стационарному уровню моторики на 12% ниже исходного. Последующие концентрации диуманкала в большей степени уменьшали амплитуду фазного сокращения. При концентрации раствора  $10^{-7}$  М произошло статистически достоверное сокращение мочеточника на 43%. Аналогичная тенденция прослеживалась и при более высоких концентрациях раствора: при  $10^{-6}$  М концентрации амплитуда сокращения уменьшилась на 76,5 %, а при  $10^{-5}$  М — на 94,4%. В некоторых экспериментах при действии диуманкала в концентрации  $10^{-5}$  М получено практически полное подавление силы фазного сокращения и резкое снижение тонической реакции. Отмывание препарата раствором Кребса не восстанавливало тоническую реакцию. Эти данные согласуются с результатами Г.И. Дьячука (1993), который показал, что в этой концентрации диуманкал подавлял сократительную и биоэлектрическую активность воротной вены крыс.

Характер действия нифедипина аналогичен с диуманкалом. В сравнительно низком диапазоне исследованных концентраций сила сокращения уменьшалась незначительно (в пределах 12–15%). При более высоких концентрациях раствора, начиная с  $10^{-7}$  М, наблюдали более выраженное подавление силы сокращения. Максимальный эффект, как и при применении диуманкала, имел место при использовании нифедипина в концентрации  $10^{-5}$  М. Действие атропина отличалось от АК тем, что быстро подавлялась тоническая компонента сокращения. Папаверин действовал аналогично атропину, при этом отмечали более медленное снижение амплитуды тонических сокращений гладкомышечных клеток (ГМК) мочеточника. Результаты исследования представлены в табл. 1.

Все исследуемые препараты оказывали диуретическое действие. В то же время, только АК статистически достоверно увеличивали суммарный диурез у исследуемых животных. При этом, диуманкал показал высокую диуретическую активность. Количество мочи после его приема увеличилось на 73,3% по сравнению с группой контрольных животных. После введения диуманкала количество выделяемой мочи возрастало в первые часы и снижалось через



Таблица 1

**Влияние исследуемых веществ  
на сократительную активность мочеточника  
(в процентах к исходному уровню)**

| Исследуемые вещества | Концентрация веществ (М) |                  |                  |                  |                  |
|----------------------|--------------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
|                      | 10 <sup>-9</sup>         | 10 <sup>-8</sup> | 10 <sup>-7</sup> | 10 <sup>-6</sup> | 10 <sup>-5</sup> |
| Диуманкал            | 87,77                    | 83,52            | 62,58*           | 23,49*           | 5,63*            |
| Нифедипин            | 87,16                    | 84,24            | 68,28*           | 26,05*           | 7,63*            |
| Атропин              | 85,17                    | 80,12*           | 60,05*           | 18,43*           | 3,13*            |
| Папаверин            | 87,45                    | 85,09            | 64,49*           | 21,43*           | 5,16*            |

\* Здесь и в табл. 2, 5, 6: достоверное отличие от исходных значений при  $p < 0,05$ .

3–4 ч после введения препарата. Действие нифедипина существенно отличалось от предыдущих препаратов. Оно характеризовалось резким повышением диуреза между 1-м и 2-м часом и образованием своеобразного «диуретического плато» в последующие часы после введения препарата. Такое действие нифедипина, вероятнее всего, связано с его выраженным влиянием на тонус периферических сосудов. Почасовая динамика диуреза под влиянием исследуемых веществ представлена в табл. 2.

На фоне применения диуманкала экскре-

Таблица 2

**Почасовая динамика диуреза (мл)  
под влиянием исследуемых веществ**

| Исследуемое вещество | n  | Срок после водной нагрузки (ч) |       |       |      |
|----------------------|----|--------------------------------|-------|-------|------|
|                      |    | 1                              | 2     | 3     | 4    |
| Контроль             | 10 | 4,25*                          | 1,01* | 0,74  | 0,35 |
| Диуманкал            | 12 | 5,22*                          | 2,48* | 0,62  | 0,85 |
| Нифедипин            | 11 | 0,52*                          | 3,68* | 3,52  | 1,54 |
| Атропин              | 10 | 2,43                           | 2,23  | 1,48  | 1,94 |
| Папаверин            | 10 | 4,29                           | 2,83  | 1,26* | 0,34 |

\* Достоверное отличие от исходных значений при  $p < 0,05$ .

ция ионов натрия с мочой не возрастала. Противоположная тенденция выявлена по отношению к экскреции ионов калия, которая возросла на 12%. Влияние различных доз диуманкала на экскрецию электролитов с мочой отражена в табл. 3.

В основу клинической части исследования положены результаты обследования и лечения 42 больных (36 мужчин и 6 женщин) в возрасте от 40 до 68 лет. В плановом порядке для лечения поступили 13 (30,9%) больных, а 29 (69,0%) — были госпитализированы в экстренном порядке. Камни мочеточников встречались примерно

одинаково как с правой, так и с левой стороны. Локализация конкрементов приведена в табл. 4. Что касается локализации камня в мочеточнике, то у абсолютного большинства больных (80,9%) это была нижняя треть. У 14,3% больных конкремент находился в средней трети, а в 4,8% случаев — камни были локализованы в верхней трети мочеточника.

В ходе полного обследования было установлено, что основное заболевание осложнялось развитием латентной формы ХПН в стадии компенсации у 5 (11,9%) больных. У 32 (76,2%) пациентов были выявлены различные сопутствующие заболевания. Их анализ позволил отметить разнообразие различной соматической патологии в исследуемой группе и, как следствие этого, преобладание сложного контингента больных. Частично это было обусловлено критерием включения в исследование.

Комплексная камнеизгоняющая терапия (ККТ) у всех больных включала в себя, кроме лекарственной терапии, водные нагрузки, физиотерапевтические процедуры и лечебную физкультуру. Стимуляцию верхних мочевых путей проводили с помощью аппарата ВСЗУ-2,7/3,0-01 «ДАЛС» (Россия). Аппарат разрешен к применению в медицинской практике для лечения дискинезий внутренних органов (приказ МЗ РФ № 219 от 20.07.98). Всего проводилось 7–10 сеансов экспозицией 15 мин 1–2 раза в сутки. Диуманкал назначали в дозе 10 мг 3 раза в сутки per os через равные промежутки времени. Одним из компонентов комплексной терапии у больных с камнями мочеточников было использование антибактериальных препаратов и уросептиков, а также их комбинаций. Выбор антибактериального препарата зависел от вида возбудителя и его чувствительности к препарату.

При локализации камня в верхней трети мочеточника выявлено движение конкремента в пределах 1–2 позвонков. У 12 больных (локализация камня в нижней трети мочеточника) в течение 2–3 нед на фоне проводимой терапии произошло отхождение конкремента размерами от 2 до 4 мм. 13 больных (локализация камня в средней и нижней третях мочеточника) в течение 3 нед после выписки из стационара выделили камень, размеры которого не превышали 6 мм. Сроки отхождения конкремента варьировали в широком диапазоне — от 1 до 5 нед и более. Такая вариабельность в отхождении конкремента обусловлена главным образом размерами камня и его локализацией. Следует отметить выраженную тенденцию к более раннему отхождению камня в группе пациентов, которые принимали диуманкал. Также следует отметить то, что определяется взаимосвязь между длительностью приема препарата и уменьшении



Таблица 3

## Влияние диуманкала на экскрецию электролитов с мочой

| Вещество (доза) | Диурез (мл) | Исследуемые электролиты |                 |                |                |
|-----------------|-------------|-------------------------|-----------------|----------------|----------------|
|                 |             | Натрий, ммоль/л         | Натрий, ммоль/с | Калий, ммоль/л | Калий, ммоль/с |
| Контроль        | 4,25        | 110,58                  | 0,51            | 101,16         | 0,46           |
| Диуманкал:      |             |                         |                 |                |                |
| 1,5 мг/кг       | 4,40        | 112,11                  | 0,53            | 102,0          | 0,47           |
| 5 мг/кг         | 5,22        | 107,41                  | 0,47            | 113,33*        | 0,58*          |
| 10 мг/кг        | 5,51        | 109,23                  | 0,50            | 115,06         | 0,60           |

\* Достоверное отличие от исходных значений при  $p < 0,05$ .

Таблица 4

## Локализация конкрементов в мочеточнике перед началом лечения

| Сторона    |      |            |      | Локализация   |     |               |      |              |      |
|------------|------|------------|------|---------------|-----|---------------|------|--------------|------|
| Правая     |      | Левая      |      | Верхняя треть |     | Средняя треть |      | Нижняя треть |      |
| Абс. число | %    | Абс. число | %    | Абс. число    | %   | Абс. число    | %    | Абс. число   | %    |
| 22         | 52,4 | 20         | 47,6 | 2             | 4,8 | 6             | 14,3 | 34           | 80,9 |

ем срока отхождения конкремента.

Интенсивность болевого синдрома у больных, получавших комплексную терапию с использованием диуманкала, и у больных контрольной группы носила разный характер. Так, если до начала лечения нет статистически достоверной разницы в оценке боли пациентами в обеих группах, то к 7–10-м суткам после начала лечения у пациентов, принимавших диуманкал, боли не было, тогда как в группе принимавших плацебо имела место незначительная боль.

Отдельного внимания заслуживает изучение почечной гемодинамики в исследуемой группе больных при поступлении, а также на фоне проводимой терапии. Результаты исследования отражены в табл. 5 и 6. На стороне локализации

камня ЛСК в ПА составляла, в среднем, 0,33 м/с и была снижена по сравнению с контралатеральной почкой на 25%. ЛСК в МДА во всех случаях была снижена и составляла, в среднем, 0,21 м/с. Также отмечалась нестабильность кровотока в МДА в виде перепадов линейной скорости в 7–8 ед.

Проведен сравнительный анализ ЛСК и RI в ПА и МДА на стороне обструкции и в контралатеральной почке до лечения, а также на фоне приема диуманкала и плацебо. ЛСК в ПА на здоровой стороне до лечения составила 0,44 м/с. На 5-е сутки после приема как диуманкала, так и плацебо она возросла до 0,52 м/с, что статистически незначимо. В то же время на стороне обструкции после приема диуманкала ЛСК достоверно возросла с 0,33 м/с до 0,54 м/с (см. табл. 6).

Линейная скорость кровотока в МДА на здоровой стороне статистически достоверно не изменялась как на фоне приема диуманкала, так и после приема плацебо. На стороне обструкции ЛСК на 5-е сутки после приема диуманкала возросла в 2 раза, что не произошло после приема плацебо.

Индекс периферического сопротивления в почечных артериях изменялся незначительно, и эти изменения были статистически незначимы.

Увеличение ЛСК в почечных сосудах, при сохраняющихся высоких показателях периферического сопротивления в этих сосудах, по нашему мнению, обусловлено компенсаторной реакцией, направленной на сохранение перфузионного градиента и поддержание адекватного кровоснабжения корковых отделов почечной паренхимы в условиях значительных структурно-функциональных нарушений.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Таблица 5

## Линейная скорость кровотока и индекс периферического сопротивления в ПА на стороне обструкции и в контралатеральной почке на фоне приема диуманкала и плацебо

| Сроки                                | ПА на здоровой стороне |      | ПА на стороне обструкции |      |
|--------------------------------------|------------------------|------|--------------------------|------|
|                                      | V <sub>max</sub>       | RI   | V <sub>max</sub>         | RI   |
| До начала лечения                    | 0,44                   | 0,55 | 0,33                     | 0,55 |
| На 5-е сутки после приема диуманкала | 0,52                   | 0,62 | 0,54*                    | 0,56 |
| На 5-е сутки после приема плацебо    | 0,52                   | 0,53 | 0,36                     | 0,57 |

Таблица 6

## Линейная скорость кровотока и индекс периферического сопротивления в МДА на стороне обструкции и в контралатеральной почке на фоне приема диуманкала и плацебо

| Сроки                                | МДА на здоровой стороне |      | МДА на стороне обструкции |      |
|--------------------------------------|-------------------------|------|---------------------------|------|
|                                      | V <sub>max</sub>        | RI   | V <sub>max</sub>          | RI   |
| До начала лечения                    | 0,37                    | 0,54 | 0,21                      | 0,54 |
| На 5-е сутки после приема диуманкала | 0,34                    | 0,57 | 0,42*                     | 0,55 |
| На 5-е сутки после приема плацебо    | 0,37                    | 0,56 | 0,26                      | 0,57 |



Основным эффектом при включении диуманкала в ККТ являлась нормализация почечной гемодинамики и снижение сократительной активности мочеточника. Положительный эффект наблюдался с 3–5-го дня лечения, что подтверждалось данными доплерографии почечных сосудов и клиническим течением заболевания. Сочетанное применение диуманкала у больных с камнями мочеточников сопровождается формированием комплекса реакций, приводящих к восстановлению адекватного функционирования микроструктур в целом организме. В частности, усиливается микровазкуляция паренхимы почки за счет уменьшения периферического сопротивления почечных сосудов, в первую очередь коркового слоя [3, 6, 7]. Механизм анальгетического эффекта диуманкала можно объяснить несколькими причинами. АК усиливают действие, как экзогенного морфина, так и его эндогенных аналогов. Не исключено и седативное действие АК на центральную нервную систему, так как рецепторы АК, обладающие к ним высоким сродством, обнаружены в головном мозге. Ряд исследователей указывают на возможность участия кальцийзависимых механизмов в регуляции боли. Болеутоляющее действие опиатов обусловлено снижением входа кальция в клетки и его связыванием с синаптическими мембранами [12]. Таким образом, блокада кальциевых каналов способна усиливать анальгезирующий эффект опиатов. Для сравнительной оценки анальгетического эффекта диуманкала, по отношению к другим АК, с одной стороны, и анальгетическим препаратам, с другой, требуется дополнительное исследование. Доза диуманкала, которую мы использовали, давала адекватный диуретический и спазмолитический эффект. Диуманкал продемонстрировал более высокую диуретическую активность, чем другие исследуемые лекарственные препараты. Количество мочи после приема увеличилось на 73,3% по сравнению с группой контроля. Известно, что АК способствуют почечной экскреции натрия и воды. Отсутствие изменений в экскреции ионов натрия можно объяснить следующими причинами: во-первых, малой дозой диуманкала, которую мы использовали в работе, во-вторых, особенностями фармакокинетики препарата. По нашему мнению, низкая экскреция ионов натрия с мочой при использовании диуманкала в указанной дозе является положительным фактом, так как в клинической практике часто возникают ситуации, когда большая потеря натрия организмом не всегда полезна, а зачастую и опасна [4, 20].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Антагонисты кальция диуманкал и нифедипин в терапевтических концентрациях снижают фазную и тоническую реакцию гладкомышечных клеток мочеточника.

2. Нифедипин и диуманкал у лабораторных животных оказывают диуретическое действие, при этом последний повышает экскрецию ионов калия на 12%, однако в комплексной терапии у больных с камнями мочеточников диуманкал не вызывает статистически значимого изменения экскреции ионов натрия и калия.

3. Диуманкал в комплексной камнеизгоняющей терапии приводит к нормализации почечной гемодинамики, проявляющейся увеличением линейной скорости кровотока на стороне обструкции.

Таким образом, полученные данные позволяют рекомендовать новый антагонист кальция диуманкал в дозе 30 мг/сут по новым показаниям в клиническую практику в комплексном лечении больных с камнями мочеточников, но при назначении антагонистов кальция необходимо учитывать, что эти препараты оказывают спазмолитическое действие в узком диапазоне доз, а с увеличением дозы преобладают гемодинамические эффекты.

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Андреев Н.А., Моисеев В.С. Антагонисты кальция в клинической медицине.—М., 1995.—158 с.
2. Вислобоков А.И., Копылов А.Г., Бовтюшко В.Г. Кальциевые каналы клеточных мембран // Успехи физиол. наук.—1995.—Т. 26, № 1.—С. 93–110.
3. Владимирова Н.Н., Яненко Э.К., Комарова В.А. и др. Центральная и почечная гемодинамика у урологических больных // Урол. и нефрол.—1999.— № 5.—С. 40–44.
4. Горн М.М., Хейтц У.И., Сверинген П.Л. Водно-электролитный и кислотно-основной баланс: Пер. с англ.—СПб.: Невский диалект, 1999.—320 с.
5. Дрогвозов С.М., Россихн В.В., Исакова Т.И. и др. Фармакотерапия заболеваний мочевой системы.—Харьков: Основа, 1995.—240 с.
6. Квятковский Е.А., Хархота В.Б. Диагностика острозастойной почки при почечной колике с помощью ультразвуковой доплерометрии почечных артерий // Врач. дело.—1998.— № 2.—С. 58–60.
7. Митьков В.В., Хитрова А.Н. и др. Цветное картирование и импульсная доплерография в диагностике уретеролитиаза и сопутствующих нарушений уродинамики // Ультразвуковая диагностика.—1998.— № 1.—С. 63–74.
8. Пытель А.Я., Золотарев И.И. Уратный нефролитиаз.—М.: Медицина, 1995.—182 с.
9. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Антагонисты кальция.—М.: АОЗТ «Информатика», 1997.—174 с.
10. Тиктинский О.Л., Александров В.П. Мочекаменная болезнь.—СПб.: Питер, 2000.—370 с.
11. Bajor G. Beta-blocking agent facilitating the spontaneous passage of ureteral stones // Int. Urol. Nephrol.—1990.— Vol. 22, № 1.—P. 33–36.



12. Bedenec K.G., Harris R. Effect of calcium ions and ionophore on morphine tolerance // *J. Pharmacol. Exp.*—1998.—Vol. 195.—P. 488–498.
13. Borghi L., Meschi T., Amato F. et al. Nifedipine and methylprednisolone in facilitating ureteral stone passage: a randomized, double-blind, placebo-controlled study // *J. Urol.*—1994.—Vol. 152, № 4.—P. 1095–1098.
14. Boulier J.A., Laguna P., Parra R.P. Treatment options for distal ureteral stones // *Arch. Esp. Urol.*—1997.—Vol. 50, № 2.—P. 208–213.
15. Capelouto C.C., Saltzman B. The pathophysiology of ureteral obstruction // *J. Endour.*—1993.—Vol. 7, № 2.—P. 93–103.
16. Caravati E.M., Runge J.W., Bossart P.J. et al. Nifedipine for the relief of renal colic: a double-blind, placebo-controlled clinical trial // *Ann. Emerg. Med.* — 1989.—Vol. 18, № 4.—P. 352–354.
17. Ghoniem G.M., Dilworth J.P., Roberts J.A. Effect of nifedipine on kidney and ureteral function after experimental acute unilateral ureteral obstruction // *Urology.*—1993.—Vol. 41, № 5.—P. 484–488.
18. Horgan P.G., Sarazen A.A. Jr., Lennon G.M. et al. The effect of stones on renal and ureteric physiology // *World J. Urol.*—1993.—Vol. 11, № 1.—P. 7–12.
19. Hubner W.A., Irby P., Stoller M.L. The small urinary calculus: natural course and current treatment concepts // *Wien. Med. Wochenschr.* —1995.—Vol. 145, № 11–12.—P. 276–279.
20. Krekels M.M., Gaillard C.A., Viergever P.P. et al. Natriuretic effect of nitrendipine is preceded by transient systemic and renal hemodynamic effects // *Cardiovasc. Drugs Ther.*—1997.—Vol. 11, № 1.—P. 33–38.
21. Maggi C.A., Giuliani S. A pharmacological analysis of calcium channels involved in phasic and tonic responses of the guinea-pig ureter to high potassium // *J. Auton. Pharmacol.*—1995.—Vol. 15, № 1.—P. 55–64.
22. Miller O.F., Kane C.J. Time to stone passage for observed ureteral calculi: a guide for patient education // *J. Urol.*—1999.—Vol. 162, № 3.—P. 688–690.
23. Rutchik S.D., Resnick M.I. Ureteropelvic function obstruction and renal calculi. Pathophysiology and implications for management // *Urol. Clin. N. Am.*—1998.—Vol. 25, № 5.—P. 317–321.

Поступила в редакцию 15.09.2000 г.



© А.В.Грачев, 2001  
УДК 616.12-008.331-072.7:616.61-002

*А.В.Грачев*

## ОСОБЕННОСТИ ВНУТРИСЕРДЕЧНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ, РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ И ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ФУНКЦИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ С ПОЧЕЧНО-ПАРЕНХИМАТОЗНЫМИ АРТЕРИАЛЬНЫМИ ГИПЕРТОНИЯМИ

*A. V. Grachev*

## PECULIARITIES OF INTRACARDIAC HEMODYNAMICS, LEFT VENTRICULAR REMODELING AND DIASTOLIC FUNCTION IN PATIENTS WITH NEPHROGENIC ARTERIAL HYPERTENSION

Кафедра факультетской и госпитальной терапии Первого Ташкентского государственного медицинского института, Узбекистан

### РЕФЕРАТ

Обследованы 399 больных с мягкой, умеренной и тяжелой артериальной гипертензией (АГ), 261 мужчина и 138 женщин. Из них у 80 больных причиной АГ был хронический гломерулонефрит (ХГН), у 45 больных — хронический пиелонефрит (ПН<sub>хр</sub>), у 274 — эссенциальная гипертензия (ЭГ). У больных с ХГН и ПН<sub>хр</sub> по сравнению с больными с ЭГ достоверно чаще формировалась концентрическая и эксцентрическая гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) — в 61,3%, 44,4% в сравнении с 28,1% при ЭГ, но у больных с ЭГ достоверно чаще наблюдался эхокардиографически нормальный тип ремоделирования левого желудочка (ЛЖ) — у 49,6%. У больных с нефрогенной АГ чаще также формируется гипертрофический тип диастолической дисфункции ЛЖ, при котором удлиняется активная диастолическая релаксация ЛЖ и нарушается характер его диастолического наполнения.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, нефрогенная, эссенциальная, левый желудочек, ремоделирование, диастолическая функция, эхокардиография, доплерэхокардиография.

### ABSTRACT

Under observation there were 399 patients with mild to severe arterial hypertension (AH) — 261 men and 138 women. Among them in 80 patients AH was caused by chronic glomerulonephritis (CGN), in 45 — by chronic pyelonephritis (CPN), and in 274 — by essential hypertension (EH). In patients with CGN and CPN the concentric and eccentric left ventricular hypertrophy was found more frequently as compared with EH — in 61.3% and 44.4% versus 28.1%. But in patients with EH the normal echocardiographic type of the left ventricular remodeling was observed more frequently — in 49.6%. In patients with nephrogenic AH the «hypertrophic» type of the left ventricular diastolic dysfunction was also found more often and included longer activation of the left ventricle relaxation and impaired left ventricle diastolic filling.

**Key words:** arterial, nephrogenic, essential hypertension; left ventricular remodeling, diastolic function, echocardiography, doppler-echocardiography.

### ВВЕДЕНИЕ

Синдром артериальной гипертензии (АГ) часто наблюдается у больных с заболеваниями почек, в частности у больных с хроническим гломерулонефритом (ХГН) [2, 8]. По данным European Dialysis and Transplant Association [25] и United States Renal Data System [29], сердечно-сосудистые нарушения обуславливают 30–52% от всех случаев общей смертности среди больных с заболеваниями почек за счет АГ и хронической почечной недостаточности (ХПН). Существует точка зрения, что характер изменений гемодинамики при вторичных АГ не зависит от ее формы [3]. Развитие гипертрофии левого же-

лудочка (ГЛЖ) как ведущего механизма адаптации сердца при АГ почечного генеза авторы ряда исследований связывают с появлением и утяжелением уремии. Так, выявление ГЛЖ при почечно-паренхиматозных АГ, по данным эхокардиографии (ЭхоКГ), сильно варьирует от 4–45% при компенсированной ХПН до 76–92% — при терминальной [5, 23, 24]. Наиболее часто у больных с почечно-паренхиматозными АГ развивается концентрическая ГЛЖ [5, 6], с современных позиций — наименее благоприятная форма [22], эксцентрическая ГЛЖ развивается реже. Нарушения диастолической функции (ДФ) сердца также присутствуют в общей кар-



тине нарушений гемодинамики у больных с АГ с заболеваниями почек, однако исследования этого вопроса преимущественно касаются аспектов наступившей ХПН [4, 19]. В то же время, имеются немногочисленные данные о механизмах адаптации сердца при АГ у больных с заболеваниями почек в доуремической стадии заболевания. Цель нашего исследования — выявить особенности внутрисердечной гемодинамики, ремоделирования и диастолической функции у больных с почечно-паренхиматозными АГ при ХГН и хроническом пиелонефрите (ПН<sub>хр</sub>) в зависимости от тяжести АГ, наличия ГЛЖ, типа диастолической дисфункции ЛЖ и характера течения АГ по сравнению с больными с эссенциальной гипертензией (ЭГ).

#### ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 399 больных с мягкой, умеренной и тяжелой АГ. Из них у 80 больных (1-я группа) причиной АГ был ХГН, у 45 больных (2-я группа) — ПН<sub>хр</sub>, у 274 (3-я группа) — ЭГ, которая выполняла функцию группы сравнения. Обследованы 261 мужчина и 138 женщин. Средний возраст больных в группах составил  $41,5 \pm 8,1$ ,  $44,5 \pm 11,6$  и  $45,5 \pm 10,3$  лет ( $p < 0,05$ ), т. е. больные с ХГН были несколько моложе пациентов с ПН<sub>хр</sub> и ЭГ ( $p < 0,05$ ). Обследованы также 46 здоровых лиц (ЗЛ), сопоставимых с основными группами наблюдения по полу и возрасту. Из исследования исключались больные с АГ с клиническими признаками недостаточности кровообращения или с уровнем фракции выброса ЛЖ (ФВ<sub>лж</sub>) менее 50% [20], уровнем суточного креатинина более 0,20 ммоль/л [6], а больные с ПН<sub>хр</sub> — также при наличии вторично сморщенной почки. В исследование включались больные с АГ почечного генеза в стадии ремиссии основного заболевания. Этиологический диагноз АГ устанавливался на основании клинко-инструментальных исследований в случае ХГН, был подтвержден, по данным пункционной биопсии почки, у 66,7% ( $n=16$ ) больных с мягкой и умеренной АГ (у 20% от общего числа больных с ХГН). Мезангиопролиферативный гломерулонефрит был установлен у 8 (50%) больных, мезангиомембранозный — у 2 (12,5%), мембранозный — у 4 (25%), мембранозный с тубулоинтерстициальным склерозом — у 1 (6,3%), фокально-сегментарный гломерулосклероз — у 1 (6,3%).

В качестве основного критерия рандомизации в группах больных с ХГН, ПН<sub>хр</sub> и ЭГ выступила продолжительность АГ, которая, в среднем, составила  $7,2 \pm 5,4$ ,  $7,8 \pm 4,9$  и  $7,7 \pm 6,7$  лет ( $p=0,68$ ). Поскольку больные с ХГН и ПН<sub>хр</sub> по сравнению с больными с ЭГ характеризовались более высокими уровнями среднего гемодина-

мического давления (АД<sub>ср</sub>) —  $134 \pm 19,1$  мм рт. ст.,  $132,0 \pm 16,7$  мм рт. ст. по сравнению при ЭГ с  $121,0 \pm 15,8$  мм рт. ст., то в качестве второго критерия рандомизации использовалось разделение больных с АГ на подгруппы с мягкой (АГ<sub>I</sub>), умеренной (АГ<sub>II</sub>) и тяжелой АГ (АГ<sub>III</sub>) в соответствии с рекомендациями JNC-VI и Комитета экспертов ВОЗ по АГ (1999) [21, 31]. Измерение АД проводилось в положении сидя после 15 мин отдыха в покое по методу Н.С.Короткова ртутным сфигмоманометром, среднее гемодинамическое давление (АД<sub>ср</sub>) рассчитывали по формуле ХиКема.

Внутрисердечную гемодинамику и состояние ДФ ЛЖ оценивали по данным ЭхоКГ и доплер-ЭхоКГ, выполненных на аппарате Toshiba SSH-60A (Япония) в соответствии с рекомендациями Американской ассоциации эхокардиографии [15, 18]. Индекс конечно-диастолического объема ЛЖ (ИКДО<sub>лж</sub>) и левого предсердия (ИО<sub>лп</sub>) рассчитывали по формуле L.E.Teicsholz и соавт. [28]. По общепринятым формулам рассчитывали частоту сердечных сокращений (ЧСС), ударный индекс (УИ), общее периферическое сопротивление сосудов (ОПС). Глобальную сократимость ЛЖ оценивали по величине ФВ<sub>лж</sub> и скорости циркулярного сокращения миокарда ЛЖ ( $Vcf_{лж}$ ). Индекс массы миокарда ЛЖ (ИММ<sub>лж</sub>) рассчитывали по Penn convention method [13]. В качестве ЭхоКГ критерия ГЛЖ в исследовании использована величина ИММ<sub>лж</sub> более  $134 \text{ г/м}^2$  у мужчин и  $110 \text{ г/м}^2$  — у женщин [10]. Для выделения типов геометрии ЛЖ (ТГ<sub>лж</sub>) у больных с АГ без ГЛЖ были использованы рекомендации R.Vergecchia и соавт. [30]. В соответствии с ними были выделены: эхокардиографически нормальное ремоделирование ЛЖ (I ТГ<sub>лж</sub>) — в случае, если относительная толщина межжелудочковой перегородки ( $OT_{мжп} = 2 \cdot T_{мжпд} / KDP_{лж}$ , где  $T_{мжпд}$  — толщина межжелудочковой перегородки в диастолу, а  $KDP_{лж}$  — конечно-диастолический размер ЛЖ) и относительная толщина задней стенки ЛЖ ( $OT_{зслж} = 2 \cdot T_{зслжд} / KDP_{лж}$ , где  $T_{зслжд}$  — толщина задней стенки ЛЖ в диастолу) были менее или равны 0,45; концентрическое ремоделирование ЛЖ (II ТГ<sub>лж</sub>),  $OT_{мжп} > 0,45$ ; изолированная гипертрофия межжелудочковой перегородки (III ТГ<sub>лж</sub>),  $OT_{мжп} > 0,45$ ,  $OT_{зслж} \leq 0,45$  и изолированная гипертрофия задней стенки ЛЖ (IV ТГ<sub>лж</sub>),  $OT_{мжп} \leq 0,45$ , а  $OT_{зслж} > 0,45$ . Для выделения типов ГЛЖ использовали рекомендации A.Sana и соавт. [11], для чего рассчитывали относительную толщину стенок миокарда ЛЖ (ОТС) [12]. Если ОТС была более или равна 0,45, выделялась концентрическая ГЛЖ (V ТГ<sub>лж</sub>), если ОТС была  $< 0,45$  — то эксцентрическая ГЛЖ (VI ТГ<sub>лж</sub>). О характере



адаптации ЛЖ к возросшей посленагрузке судили также по отношению конечно-диастолического объема ЛЖ к массе миокарда ЛЖ — КДО/ММ [9] и величине конечно-систолического меридианального стресса — КСМС [14].

Среди индексов ДФ ЛЖ оценивали нормализованную продолжительность фазы изоволюмической релаксации (НФИР), максимальную скорость раннего диастолического наполнения (Е), максимальную скорость предсердной систолы (А), их отношение (Е/А), время замедления раннего наполнения (ВЗРН), процентный вклад первой трети диастолического наполнения ( $1/3\text{ФН}$ ). О состоянии пассивных диастолических свойств левых отделов сердца судили по индексу оптимальности наполнения  $[\text{ИОН} = 100 \cdot (\text{ПРН} + \text{ППН}) / \text{ПН}, \%]$ , где ПРН, ППН и ПН — период раннего, предсердного и общего наполнения ЛЖ, суммарной комплайнс предсердия и желудочка (КолПЛЖ), которую рассчитывали с использованием уравнения F. Flashkampf и соавт. [16]. Величину конечно-диастолического давления в ЛЖ рассчитывали по уравнению Th. Störk и соавт. [27].

По уравнениям E. Höffler и соавт. [1] с применением интегральной реографии тела по измерению активной составляющей импеданса тела человека, измеренной на аппарате BIOSET-6000 (Германия), рассчитывали объемы общей воды (ООВ), внеклеточной жидкости (ОВЖ) и их индексированные к площади поверхности тела величины (ИООВ, ИОВЖ).

Рассмотрение ремоделирования внутрисердечной гемодинамики и адаптации ЛЖ в условиях АГ различного генеза в группах больных с ХГН, ПН<sub>хр</sub> и ЭГ в нашем исследовании проводилось в зависимости от тяжести АГ, наличия ГЛЖ, характера диастолической дисфункции (ДД) сердца и течения АГ (кризового и некризового), а также с учетом пола больных с АГ. Следует отметить, что кризовый характер течения АГ (АГ<sub>кт</sub>) по сравнению с некризовым течением (АГ<sub>нкт</sub>) в большей степени характерен для больных с ЭГ, нежели для больных с АГ при ХГН и ПН<sub>хр</sub>, о чем можно судить по картине представленного ниже распределения больных с АГ в зависимости от характера ее течения (табл. 1).

Таблица 1  
Распределение больных с АГ в зависимости от характера ее течения

| Больные          | АГ <sub>кт</sub> (%) | АГ <sub>нкт</sub> (%) | Всего (%) |
|------------------|----------------------|-----------------------|-----------|
| ХГН              | 7 (13,5)             | 45 (86,5)             | 52 (100)  |
| ПН <sub>хр</sub> | 8 (22,9)             | 27 (73,1)             | 35 (100)  |
| ЭГ               | 88 (49,7)            | 89 (51,3)             | 177 (100) |

Если характер течения почечно-паренхиматозных АГ (при ХГН и ПН<sub>хр</sub>) отличается от характера течения ЭГ, то он сам не зависит от ее этиологии.

Для выявления различий в группе из трех переменных применяли метод дисперсионного анализа ANOVA, при выявлении отличий одной переменной в группе из трех — метод линейных контрастов Шеффе [7]. При попарном сравнении переменных в группах больных с АГ, а также при сравнении с группой контроля использовали непарный t-критерий. Изучение взаимосвязей параметров гемодинамики в группах проводили методом парного корреляционного анализа с нормализацией результатов последнего путем вероятностной оценки к  $n=50$  для сопоставления результатов в группах больных с разным числом наблюдений.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

При почечно-паренхиматозных АГ по сравнению с ЭГ, как показывают результаты нашего исследования, при сопоставимой длительности и в отсутствии ХПН АГ чаще протекает более тяжело, если судить об этом по представленному ниже распределению больных с АГ на мягкую умеренную и тяжелую (табл. 2).

Таблица 2  
Распределение больных по тяжести АГ

| АГ               | АГ I      | АГ II       | АГ III     |
|------------------|-----------|-------------|------------|
| ХГН              | 9 (11,2%) | 15 (18,8%)  | 56 (70,0%) |
| ПН <sub>хр</sub> | 3 (6,7%)  | 13 (28,9%)  | 29 (64,4%) |
| ЭГ               | 85 (31%)  | 107 (39,1%) | 82 (29,9%) |

Если же рассматривать распределение больных в группах ХГН и ПН<sub>хр</sub> в зависимости от тяжести АГ, то достоверных различий нами выявлено не было. Таким образом, сердца больных с почечно-паренхиматозными АГ, независимо от этиологии последней, функционируют при более высоких условиях посленагрузки по сравнению с больными с ЭГ. Данное утверждение справедливо как по отношению к больным с АГ с ГЛЖ и без ГЛЖ, так и для пациентов с АГ с различными вариантами нарушения ДФ ЛЖ, а также в отношении больных с АГ с некризовым течением заболевания. В то же время при кризовом течении АГ подобные различия были выражены недостоверно, что может быть отчасти обусловлено достаточно малым числом больных с АГ с кризовым течением гипертонии среди больных с ХГН и ПН<sub>хр</sub>.

Основная задача системы гемодинамики у больных с АГ — обеспечить достаточную вели-



чину разовой и минутной производительности сердца при максимально возможном распределении нагрузки на миокард и компенсации при этом различных гемодинамических нарушений [23]. Следует отметить, что механизмы подобной адаптации при различных исходных условиях гемодинамики обеспечиваются различными путями. Так, среди наших больных основным механизмом адаптации сердца в условиях АГ является развитие ГЛЖ. Однако в последние годы было показано, что процесс адаптации сердца в условиях АГ в виде относительного увеличения толщины стенок миокарда ЛЖ по отношению к его размеру происходит и при нормальной величине ММ<sub>ЛЖ</sub>. Этот процесс называется ремоделированием ЛЖ и приводит к формированию различных ЭхоКГ ТГ<sub>ЛЖ</sub>. В обследованных нами группах больных с АГ, по данным ЭхоКГ, были выявлены следующие ТГ<sub>ЛЖ</sub> (табл. 3).

Таблица 3  
Типы геометрии левого желудочка у обследованных больных

| ТГ <sub>ЛЖ</sub> | ХГН <sub>м</sub> | ХГН <sub>ж</sub> | ПН <sub>хрм</sub> | ПН <sub>хрж</sub> | ЭГ <sub>м</sub> | ЭГ <sub>ж</sub> |
|------------------|------------------|------------------|-------------------|-------------------|-----------------|-----------------|
| I                | 10 (20%)         | 9 (29%)          | 4 (29%)           | 13 (42%)          | 107 (54%)       | 29 (38%)        |
| II               | 2 (4%)           | 1 (3%)           | 0 (0%)            | 0 (0%)            | 22 (11%)        | 4 (5%)          |
| III              | 4 (8%)           | 5 (16%)          | 3 (21%)           | 4 (13%)           | 25 (13%)        | 3 (4%)          |
| IV               | 0 (0%)           | 0 (0%)           | 1 (7%)            | 0 (0%)            | 5 (3%)          | 2 (3%)          |
| V                | 14 (29%)         | 6 (19%)          | 4 (29%)           | 7 (23%)           | 12 (6%)         | 14 (18%)        |
| VI               | 19 (39%)         | 10 (32%)         | 2 (14%)           | 7 (23%)           | 27 (14%)        | 24 (32%)        |

Примечание. м — мужчины; ж — женщины.

Если развитие ГЛЖ в целом является наиболее общей адаптационной реакцией ЛЖ преимущественно у больных с почечно-паренхиматозными АГ, то характер адаптации ЛЖ сердца пациентов с АГ при ХГН, ПН<sub>хр</sub> и ЭГ, проявляющийся в виде более глобального процесса ремоделирования ЛЖ, в значительной мере зависит от пола больного и этиологической причины АГ. В то же время в группах больных с АГ с одинаковой нозологией половые различия по частоте встречаемости ТГ<sub>ЛЖ</sub> были выражены значительно слабее. Так, у больных с ХГН не наблюдалось различий по ТГ<sub>ЛЖ</sub> в зависимости от пола как по абсолютным значениям ТГ<sub>ЛЖ</sub> ( $\chi^2=2,6$ ;  $p=0,63$ ), так и при их процентном распределении ( $\chi^2=7,2$ ;  $p=0,12$ ). Мужчины и женщины с ПН<sub>хр</sub> также не имели отличий между собой по абсолютным цифрам ТГ<sub>ЛЖ</sub> ( $\chi^2=8,1$ ;  $p=0,15$ ), однако у женщин по сравнению с мужчинами при сравнении частот встречаемости различных ТГ<sub>ЛЖ</sub> несколько чаще встречались I и VI ТГ<sub>ЛЖ</sub> ( $\chi^2=30,3$ ;  $p<0,001$ ). В группе с ЭГ сре-

ди мужчин чаще встречались варианты ремоделирования ЛЖ с нормальной массой миокарда ЛЖ (ТГ<sub>ЛЖ</sub> I, II, III), а среди женщин — варианты ГЛЖ ( $\chi^2=22,8$ ;  $p<0,001$ ). При сравнении мужчин с ХГН, ПН<sub>хр</sub> и ЭГ оказалось, что при ХГН чаще по сравнению с ПН<sub>хр</sub> и ЭГ встречался VI ТГ<sub>ЛЖ</sub>. V ТГ<sub>ЛЖ</sub> встречался одинаково часто у больных с ХГН и ПН<sub>хр</sub>, но чаще нежели у пациентов с ЭГ, зато в группе больных с ЭГ значительно чаще, нежели в группах с ХГН и ПН<sub>хр</sub>, встречались I, II и III ТГ<sub>ЛЖ</sub> ( $\chi^2=79,1$ ;  $p<0,001$ ). В группе женщин с АГ среди больных с почечно-паренхиматозными АГ не наблюдалось существенных различий в характере ремоделирования ЛЖ, частота встречаемости различных вариантов ГЛЖ была сопоставимой, но в то же время в группе с ХГН по сравнению с больными с ЭГ и ПН<sub>хр</sub> реже встречался I ТГ<sub>ЛЖ</sub>, а в группах с ХГН и ПН<sub>хр</sub> по сравнению с группой с ЭГ несколько чаще отмечался III ТГ<sub>ЛЖ</sub> ( $\chi^2=22,8$ ;  $p<0,012$ ).

Из результатов нашего исследования хорошо видно, что уровень «клинического» АД, измеренного в состоянии физического покоя, оказывает существенное влияние не только на уровень ИММ<sub>ЛЖ</sub>, но и на состояние индексов ОТС и КДО/ММ (табл. 4), отражающих общую тенденцию адаптации сердец больных с АГ различной этиологии по формированию концентрических форм ремоделирования ЛЖ. В наибольшей степени это утверждение характерно для величины систолического артериального давления (САД) в отношении больных с ХГН, ПН<sub>хр</sub> и ЭГ, причем этот процесс более характерен для больных с ЭГ, нежели для пациентов с почечно-паренхиматозными АГ. Подобное утверждение также справедливо и по отношению к величине диастолического артериального давления (ДАД).

У части больных АГ приводила к нарушениям ДФ сердца, характер которых определялся в соответствии с рекомендациями Т. Sabatini и соавт. [26]. При этом мы выделяли несколько типов диастолической дисфункции (ТДД) ЛЖ. Так при соотношении  $E/A \leq 1$  устанавливали «гипертрофический» тип наполнения ЛЖ (ТДД-II), при соотношении  $2 > E/A > 1$  — истинно нормальный тип наполнения ЛЖ (ТДД-Ia), а при соотношении  $E/A \geq 2$  — «псевдонормальный» или «рестриктивный» тип наполнения ЛЖ (ТДД-Ib). Ниже приведем распределение больных по ТДД в группах больных с ХГН, ПН<sub>хр</sub>, ЭГ (табл. 5).

Поскольку в группу обследованных нами больных с АГ изначально не входили пациенты с хронической сердечной недостаточностью, то



Таблица 5

**Тимы диастолической дисфункции  
у обследованных больных**

| АГ/ТДД           | Ia (%)     | II (%)    | Ib (%)  | Всего (%) |
|------------------|------------|-----------|---------|-----------|
| ХГН              | 38 (47,5)  | 36 (45)   | 6 (7,5) | 80 (100)  |
| ПН <sub>хр</sub> | 29 (64,4)  | 13 (28,9) | 3 (6,7) | 45 (100)  |
| ЭГ               | 183 (67,5) | 88 (32,5) | 0 (0)   | 271 (100) |

частота наличия «рестриктивного» ТДД ЛЖ во всех трех группах была минимальной (в группе с ЭГ ТДД-Ib отсутствовал). Однако у больных с почечно-паренхиматозными АГ по сравнению с пациентами с ЭГ чаще имела место тяжелая АГ. Именно поэтому в этих группах встречались больные с «рестриктивным» ТДД — прогностически наиболее неблагоприятным в смысле развития сердечной недостаточности и ее последующего прогрессирования и исхода. Однако при сравнении распределений больных по ТДД в группах с ХГН и ПН<sub>хр</sub> нами не было выявлено достоверных различий. Исходя из представленных данных с учетом малого числа больных с ТДД-Ib, мы объединили больных с ТДД-Ia и ТДД-Ib в общую группу с ТДД-I.

### ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ параметров внутрисердечной гемодинамики в группах больных с АГ с различными исходными условиями функционирования представлен в табл. 6–8. Характер адаптации сердца в условиях физического покоя у больных с АГ различного происхождения не одинаков. Так, хорошо видно, что величина ЧСС в условиях отсутствия сердечной недостаточности существенно не отличается от аналогичного параметра у ЗЛ. Только у больных с ЭГ с ТДД-I она несколько ниже ЧСС у ЗЛ. Такое состояние индексов ЧСС в подгруппах с АГ объяснимо, поскольку у всех больных с АГ ЛЖ сердца в условиях физического покоя обеспечивает достаточную величину ударного объема (УО), о чем можно судить по величине УИ. В группах больных с почечно-паренхиматозными АГ УИ превосходит аналогичный параметр не только в группе ЗЛ, но и у больных с ЭГ. Особенно хорошо это отличие проявляется в группах больных с АГ с ГЛЖ ( $p_{\text{ЭГ-ХГН}} < 0,05$ ) и ТДД-I ( $p < 0,01$ ). Такая перестройка центральной гемодинамики позволяет уравновесить возросшую величину посленагрузки ( $АД_{\text{ср}}$ ) и уровень сердечного выброса, что проявляется в сопоставимых уровнях индекса ОПС у больных с АГ с ГЛЖ и без нее, у больных с АГ с ТДД-I и ТДД-II, а также у больных с кризовым течением АГ независимо от этиологии последней. В то же время, величина

Таблица 4

**Результаты корреляционного анализа между рядом индексов внутрисердечной гемодинамики, ремоделирования и диастолической функции ЛЖ в группах больных с АГ (n=50)**

| Параметры         | САД    |                  |        |        | ДАД    |                  |        |        | НОФР   |                  |        |    | РЕ/РА  |                  |        |        |
|-------------------|--------|------------------|--------|--------|--------|------------------|--------|--------|--------|------------------|--------|----|--------|------------------|--------|--------|
|                   | ХГН    | ПН <sub>хр</sub> | ЭГ     | ЗЛ     | ХГН    | ПН <sub>хр</sub> | ЭГ     | ЗЛ     | ХГН    | ПН <sub>хр</sub> | ЭГ     | ЗЛ | ХГН    | ПН <sub>хр</sub> | ЭГ     | ЗЛ     |
| ИММ <sub>лж</sub> | 0,530  | 0,433            | 0,760  | -      | 0,418  | -                | 0,640  | -      | -      | 0,369            | 0,539  | -  | -      | -                | -0,590 | -0,394 |
| ОТС               | 0,333  | 0,370            | 0,689  | -      | -      | 0,312            | 0,593  | 0,299  | 0,307  | 0,483            | 0,411  | -  | -      | -                | -0,495 | -0,391 |
| КДО/мм            | -0,363 | -0,348           | -0,677 | -      | -      | -                | -0,567 | -0,301 | -0,374 | -0,482           | -0,437 | -  | -      | -                | 0,529  | 0,421  |
| НОФР              | 0,343  | 0,347            | 0,694  | -      | 0,298  | -                | 0,731  | -      | -      | -                | -      | -  | -0,488 | -0,470           | -0,690 | -      |
| РЕ                | -      | -                | -      | -0,371 | -      | -                | -      | -0,365 | -0,600 | -0,422           | -0,332 | -  | 0,764  | 0,505            | 0,826  | 0,500  |
| РА                | -      | -                | 0,620  | -      | -0,279 | -                | 0,432  | -      | -      | -                | 0,543  | -  | -0,768 | -0,562           | -0,918 | -0,476 |
| РЕ/РА             | -      | -                | -0,598 | -      | 0,322  | -                | -0,483 | -0,390 | -0,488 | -0,470           | -0,690 | -  | -      | -                | -      | -      |
| ИО <sub>лп</sub>  | 0,431  | -                | -0,594 | -      | -      | -                | 0,298  | -      | -      | -                | -      | -  | -      | -                | -0,448 | 0,367  |

Примечание. 0,271 ≤ r < 0,349; p < 0,05; 0,349 ≤ r < 0,434; p < 0,01; r ≥ 0,434; p < 0,001; - — отсутствие достоверно значимой связи.



на ОПС у больных с АГ при различных исходных вариантах гемодинамики независимо от этиологии АГ превышает величину ОПС у ЗЛ (кроме варианта мягкой АГ у больных с ХГН и ПН<sub>хр</sub>), т. е. в основе механизма повышения АД в большинстве групп наблюдения независимо от происхождения АГ лежит повышение тонуса резистивных сосудов.

Особенности перестройки центральной гемодинамики у больных с АГ во многом обусловлены особенностями его геометрии. Так, по мере утяжеления течения АГ при ХГН, ПН<sub>хр</sub> и ЭГ одним из механизмов, обеспечивающих увеличение или поддержание величины УО в условиях возрастающей посленагрузки, лежит механизм Франка—Старлинга, реализующийся за счет увеличения конечно-диастолического объема ЛЖ. У больных с почечно-паренхиматозным АГ показатели ИКДО<sub>лж</sub> и индексов сократимости ЛЖ (ФВ<sub>лж</sub>, Vcf<sub>лж</sub>) оказываются большими по сравнению с аналогичными показателями у больных с ЭГ как раз за счет механизма адаптации Франка—Старлинга, хотя по мере роста АД<sub>ср</sub> и увеличения тяжести АГ этот механизм у этих больных начинает давать сбои, а индексы глобальной сократимости ЛЖ начинают снижаться. Аналогичные закономерности прослеживаются также при сравнении групп больных с АГ различного генеза в зависимости от наличия ГЛЖ, ТДД и

Таблица 6

Параметры внутрисердечной гемодинамики и ремоделирования ЛЖ в группах больных с ХГН ( $\bar{x} \pm SD$ )

| Характер АГ         | АД <sub>ср</sub> ,<br>мм рт. ст. | ЧСС,<br>уд/мин | УИ,<br>мл/м <sup>2</sup> | ОПС,<br>дин·с·см <sup>-5</sup> | ИКДО <sub>лж</sub> ,<br>мл/м <sup>2</sup> | ФВ <sub>лж</sub> ,<br>% | Vcf <sub>лж</sub> ,<br>с <sup>-1</sup> | ИММ <sub>лж</sub> ,<br>г/м <sup>2</sup> | ОТС,<br>%       | КДО/мм,<br>мл/г  | КОМС×10 <sup>3</sup> ,<br>дин/см <sup>2</sup> |
|---------------------|----------------------------------|----------------|--------------------------|--------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------|----------------------------------------|-----------------------------------------|-----------------|------------------|-----------------------------------------------|
| АГ,<br>n=9          | 105,0±4,4<br>*                   | 77,6±10,2      | 45,1±14,4                | 1441±398                       | 67,4±18,1                                 | 65,6±8,4                | 1,29±0,23                              | 128,0±50,2 <sup>а</sup>                 | 40,4±3,8<br>#   | 0,62±0,09<br>#   | 66,8±12,2<br>^                                |
| АГII,<br>n=15       | 120,0±3,8<br>*                   | 68,9±9,5       | 45,9±7,6                 | 1715±388                       | 67,7±8,7<br>#                             | 66,9±7,1                | 1,26±0,16                              | 135,0±32,8<br>*                         | 41,9±7,8<br>#   | 0,60±0,15<br>#   | 66,3±14,3<br>#                                |
| АГIII,<br>n=56      | 143,0±15,6<br>*                  | 72,8±11,0      | 44,2±9,9<br>#            | 2028±501<br>*                  | 71,3±17,6<br>*                            | 61,9±9,0<br>^           | 1,18±0,22                              | 158,0±55,8<br>*                         | 44,2±7,1<br>*   | 0,55±0,12<br>*   | 85,4±24,3<br>*                                |
| Р <sub>II-III</sub> | <0,001                           | >0,05          | >0,05                    | <0,001                         | >0,05                                     | >0,05                   | >0,05                                  | >0,05                                   | >0,05           | >0,05            | 0,004                                         |
| С ГЛЖ,<br>n=49      | 139,0±19,7<br>*                  | 71,4±11,0      | 47,7±10,5<br>*           | 1858±510<br>*                  | 77,5±16,3<br>*                            | 61,2±8,8<br>#           | 1,18±0,22                              | 178,0±48,5<br>*                         | 45,0±7,6<br>*   | 0,54±0,12<br>*   | 84,7±24,9<br>*                                |
| Без ГЛЖ,<br>n=31    | 127,0±16,0<br>* #                | 74,6±10,2      | 39,7±6,7<br>- *          | 1975±510<br>* -                | 58,6±7,2<br>- *                           | 66,6±7,8<br>- #         | 1,26±0,21<br>- -                       | 106,0±13,9<br>* *                       | 40,9±5,1<br>* # | 0,62±0,11<br>* # | 72,0±18,0<br>* ^                              |
| ТДД-I,<br>n=44      | 136,0±21,0<br>*                  | 72,5±10,0      | 45,8±11,1<br>#           | 1939±409<br>*                  | 73,2±17,4<br>*                            | 62,4±9,6                | 1,20±0,24                              | 152,0±58,1<br>*                         | 42,3±7,0<br>*   | 0,59±0,12<br>*   | 84,4±26,1<br>*                                |
| ТДД-II,<br>n=36     | 133,0±16,4<br>* -                | 72,8±11,8      | 43,1±8,4<br>^ -          | 1860±445<br>* -                | 66,5±14,2<br>^ -                          | 64,3±7,8                | 1,22±0,19                              | 147,0±45,3<br>* -                       | 44,7±6,9<br>* - | 0,54±0,12<br>* - | 74,2±17,9<br>* ^                              |
| АГкт,<br>n=7        | 141,0±19,3<br>#                  | 63,7±4,8       | 47,3±11,9                | 2224±779                       | 72,1±15,1                                 | 64,6±7,7                | 1,09±0,22                              | 136,0±30,4<br>^                         | 40,3±5,5<br>^   | 0,62±0,11<br>^   | 84,6±18,6<br>^                                |
| АГнкт,<br>n=45      | 135,0±18,6<br>* -                | 72,8±10,5      | 44,1±9,1<br># -          | 1915±491<br>* -                | 67,7±16,3<br># -                          | 65,0±7,5<br>- -         | 1,25±0,21<br>- -                       | 146,0±55,9<br>* -                       | 44,0±7,6<br>* - | 0,56±0,13<br>* - | 77,0±21,4<br>* -                              |

Примечание. Условные обозначения приведены в разделе пациенты и методы; достоверность отличий в табл. 6, 7, 10 и 11 представлена в виде: а/б — а — отличие между больными с АГ и ЗЛ; б — отличия в группах с АГ: с ГЛЖ — без ГЛЖ; ТДД-I—ТДД-II; АГкт — АГнкт.



кризового течения АГ (см. табл. 6–8). Здесь следует отметить, что подобная перестройка геометрии ЛЖ в большей степени зависит от уровня посленагрузки, нежели от уровня преднагрузки, на что указывают ниже приводимые значения ИООВ и ИОВЖ для больных с ХГН, ПН<sub>хр</sub> и ЭГ в зависимости от уровня тяжести АГ (табл. 9).

Следует отметить, что величины ИООВ и ИОВЖ практически во всех подгруппах наблюдения не отличаются от аналогичных параметров у ЗЛ. В то же время у больных с ХГН в случае мягкой и тяжелой АГ параметры ИООВ и ИОВЖ превосходят аналогичные параметры у больных с ПН<sub>хр</sub> и ЭГ и, напротив, при умеренной АГ оказываются ниже аналогичных значений у больных с ПН<sub>хр</sub> и ЭГ. Данные особенности жидкостных объемов, выявляемые у больных с ХГН, свидетельствуют о том, что фактор преднагрузки может иметь значение при формировании характера перестройки гемодинамики, вероятно, и ремоделирования сердца на этапе появления АГ и ее значительного утяжеления. Здесь следует отметить, что в нашем исследовании уровень ООВ имел значение для формирования величины массы миокарда ЛЖ (ММ<sub>лж</sub>) при ЭГ ( $r_{50}=0,382$ ;  $p<0,01$ ) и в несколько большей степени при ХГН ( $r_{50}=0,493$ ;  $p<0,001$ ), а величина ОВЖ положительно коррелировала с величиной ММ<sub>лж</sub> только у больных с ХГН ( $r_{50}=0,318$ ;  $p<0,05$ ). Данные корреляционного анализа подтверждают тезис о том, что характер преднагрузки имеет важное значение для формирования ГЛЖ в особенности у больных с ХГН.

Другим и не менее важным механизмом адаптации гемодинамики к условиям функционирования в условиях АГ,

Таблица 7

Параметры внутрисердечной гемодинамики и ремоделирования ЛЖ в группах больных с ПН<sub>хр</sub> ( $\bar{X} \pm SD$ )

| Характер АГ                             | АД <sub>ср</sub> ,<br>мм рт. ст. | ЧСС,<br>уд/мин               | УЛ,<br>мл/м <sup>2</sup>     | ОПС,<br>дин·с·см <sup>-5</sup> | ИКД <sub>л</sub> ,<br>мл/м <sup>2</sup> | ФВ <sub>лж</sub> ,<br>%      | Vcf <sub>лж</sub> ,<br>с <sup>-1</sup> | ИММ <sub>лж</sub> ,<br>г/м <sup>2</sup> | ОТС,<br>%                    | КДО/ММ,<br>мл/г               | КСМС $\times 10^3$ ,<br>дин/см <sup>2</sup> |
|-----------------------------------------|----------------------------------|------------------------------|------------------------------|--------------------------------|-----------------------------------------|------------------------------|----------------------------------------|-----------------------------------------|------------------------------|-------------------------------|---------------------------------------------|
| АГ,<br>n=3                              | 106,0 $\pm$ 1,9<br>*             | 68,0 $\pm$ 4,6<br>—          | 40,8 $\pm$ 5,5<br>—          | 1551 $\pm$ 133<br>—            | 57,7 $\pm$ 4,0<br>—                     | 69,3 $\pm$ 7,1<br>—          | 1,23 $\pm$ 0,17<br>—                   | 102,0 $\pm$ 17,0<br>—                   | 39,1 $\pm$ 3,6<br>—          | 0,64 $\pm$ 0,09<br>—          | 56,7 $\pm$ 16,5<br>—                        |
| АГII,<br>n=13                           | 119,0 $\pm$ 3,5<br>*             | 72,8 $\pm$ 10,1<br>—         | 40,8 $\pm$ 5,3<br>—          | 1848 $\pm$ 315<br>*            | 64,8 $\pm$ 12,3<br>—                    | 63,0 $\pm$ 7,6<br>—          | 1,11 $\pm$ 0,14<br>^                   | 119,0 $\pm$ 36,8<br>^                   | 40,1 $\pm$ 5,2<br>^          | 0,63 $\pm$ 0,13<br>^          | 79,4 $\pm$ 15,0<br>*                        |
| АГIII,<br>n=29                          | 141,0 $\pm$ 13,7<br>*            | 71,7 $\pm$ 9,4<br>—          | 42,3 $\pm$ 6,8<br>—          | 2106 $\pm$ 402<br>*            | 63,6 $\pm$ 10,7<br>—                    | 65,9 $\pm$ 6,6<br>—          | 1,24 $\pm$ 0,21<br>—                   | 131,0 $\pm$ 33,6<br>*                   | 43,5 $\pm$ 5,4<br>*          | 0,56 $\pm$ 0,10<br>*          | 76,2 $\pm$ 17,9<br>*                        |
| Р <sub>I-II-III</sub><br>С ГЛЖ,<br>n=20 | <0,001<br>138,0 $\pm$ 17,9<br>*  | >0,05<br>69,1 $\pm$ 8,4<br>— | >0,05<br>45,2 $\pm$ 6,8<br># | 0,004<br>2004 $\pm$ 409<br>*   | >0,05<br>70,4 $\pm$ 11,3<br>*           | >0,05<br>63,8 $\pm$ 8,1<br>— | >0,05<br>1,18 $\pm$ 0,18<br>—          | >0,05<br>156,0 $\pm$ 24,9<br>*          | 0,025<br>45,2 $\pm$ 5,4<br>* | 0,044<br>0,53 $\pm$ 0,09<br>* | >0,05<br>82,6 $\pm$ 17,8<br>*               |
| Без ГЛЖ,<br>n=25                        | 128,0 $\pm$ 14,8<br>*            | 73,9 $\pm$ 9,6<br>—          | 39,0 $\pm$ 4,2<br>—          | 1988 $\pm$ 398<br>*            | 58,0 $\pm$ 6,4<br>—                     | 66,5 $\pm$ 5,8<br>—          | 1,22 $\pm$ 0,20<br>—                   | 101,0 $\pm$ 15,2<br>*                   | 39,8 $\pm$ 4,1<br>*          | 0,64 $\pm$ 0,11<br>*          | 70,4 $\pm$ 15,6<br>*                        |
| ТДД-I,<br>n=32                          | 132,0 $\pm$ 17,3<br>*            | 71,9 $\pm$ 8,2<br>—          | 42,1 $\pm$ 6,2<br>—          | 1957 $\pm$ 409<br>*            | 64,7 $\pm$ 11,0<br>^                    | 64,6 $\pm$ 7,2<br>—          | 1,18 $\pm$ 0,17<br>—                   | 124,0 $\pm$ 34,1<br>*                   | 41,1 $\pm$ 5,8<br>*          | 0,61 $\pm$ 0,12<br>*          | 76,8 $\pm$ 18,4<br>*                        |
| ТДД-II,<br>n=13                         | 133,0 $\pm$ 15,8<br>*            | 71,4 $\pm$ 12,1<br>—         | 40,9 $\pm$ 6,5<br>—          | 2087 $\pm$ 369<br>*            | 60,6 $\pm$ 10,3<br>—                    | 67,0 $\pm$ 6,4<br>—          | 1,25 $\pm$ 0,24<br>—                   | 129,0 $\pm$ 35,7<br>#                   | 44,8 $\pm$ 3,4<br>*          | 0,53 $\pm$ 0,06<br>#          | 73,3 $\pm$ 15,7<br>#                        |
| АГк <sub>т</sub> ,<br>n=8               | 129,0 $\pm$ 16,5<br>*            | 72,5 $\pm$ 7,5<br>—          | 41,9 $\pm$ 6,5<br>—          | 1859 $\pm$ 295<br>#            | 63,5 $\pm$ 10,1<br>—                    | 65,1 $\pm$ 2,0<br>—          | 1,13 $\pm$ 0,15<br>—                   | 121,0 $\pm$ 34,8<br>—                   | 40,9 $\pm$ 3,7<br>#          | 0,60 $\pm$ 0,08<br>#          | 79,3 $\pm$ 16,6<br>^                        |
| АГнк <sub>т</sub> ,<br>n=27             | 134,0 $\pm$ 18,1<br>*            | 71,6 $\pm$ 9,0<br>—          | 42,5 $\pm$ 6,5<br>—          | 2016 $\pm$ 411<br>*            | 64,5 $\pm$ 11,6<br>—                    | 65,6 $\pm$ 8,5<br>—          | 1,25 $\pm$ 0,18<br>—                   | 127,0 $\pm$ 34,9<br>*                   | 42,2 $\pm$ 6,2<br>*          | 0,59 $\pm$ 0,13<br>*          | 76,1 $\pm$ 20,1<br>*                        |



Таблица 8

Параметры внутрисердечной гемодинамики и ремоделирования ЛЖ в группах больных с ЭГ ( $\bar{X} \pm SD$ )

| Характер АГ                             | АД <sub>ср</sub> ,<br>мм рт. ст. | ЧСС,<br>уд/мин          | УИ,<br>мл/м <sup>2</sup> | ОПС,<br>дин·с·см <sup>-5</sup> | ИКД <sub>О<sub>1</sub></sub> ,<br>мл/м <sup>2</sup> | ФВ <sub>ЛЖ</sub> ,<br>%  | Vc <sub>ЛЖ</sub> ,<br>с <sup>-1</sup> | ИММ <sub>ЛЖ</sub> ,<br>г/м <sup>2</sup> | ОТС,<br>%                  | КДО/мм,<br>мл/г             | КСМСх10 <sup>3</sup> ,<br>дин/см <sup>2</sup> |
|-----------------------------------------|----------------------------------|-------------------------|--------------------------|--------------------------------|-----------------------------------------------------|--------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------------|----------------------------|-----------------------------|-----------------------------------------------|
| АГ,<br>n=85                             | 108,0±3,3<br>^ *                 | 70,5±9,1<br>--          | 37,3±6,3<br>--           | 1776±384<br>^ *                | 59,0±9,3<br>--                                      | 62,1±5,4<br>^ --         | 1,15±0,18<br>-- ^                     | 108,0±21,2<br>-- *                      | 40,4±4,5<br>-- *           | 0,62±0,10<br>-- *           | 68,8±13,4<br>-- *                             |
| АГII,<br>n=107                          | 117,0±4,2<br>^ *                 | 70,1±9,8<br>--          | 38,0±7,7<br>* --         | 1896±389<br>-- *               | 59,7±12,6<br># --                                   | 62,9±5,5<br>^ ^          | 1,15±0,17<br>-- ^                     | 111,0±25,2<br>**                        | 41,2±5,2<br>-- *           | 0,61±0,11<br>-- *           | 72,5±14,0<br>-- *                             |
| АГIII,<br>n=82                          | 140,0±14,7<br>-- *               | 72,3±9,8<br>--          | 38,9±8,1<br>* --         | 2205±579<br>-- *               | 62,5±11,4<br>* --                                   | 61,1±5,7<br>* *          | 1,15±0,16<br>-- ^                     | 130,0±27,4<br>* *                       | 44,0±5,3<br>-- *           | 0,55±0,11<br>-- *           | 82,7±18,0<br>-- *                             |
| Р <sub>I-II-III</sub><br>С ГЛЖ,<br>n=77 | <0,001<br>129,0±17,8<br># *      | >0,05<br>70,5±9,0<br>-- | >0,05<br>43,1±8,6<br>^ # | <0,001<br>1886±441<br>-- *     | 0,017<br>68,6±13,2<br>* *                           | 0,05<br>62,0±6,3<br>-- # | >0,05<br>1,15±0,18<br>-- ^            | <0,001<br>144,0±26,9<br>* *             | <0,001<br>43,4±4,8<br>-- * | <0,001<br>0,55±0,08<br>-- * | <0,001<br>77,0±18,5<br>-- *                   |
| Без ГЛЖ,<br>n=197                       | 118,0±13,0<br>***                | 71,1±9,8<br>--          | 36,0±5,8<br>***          | 1977±498<br>-- *               | 57,1±8,6<br>-- *                                    | 62,2±5,2<br>* * --       | 1,15±0,16<br>* ^ --                   | 105,0±16,3<br>-- *                      | 41,1±5,3<br>-- *           | 0,61±0,11<br>-- *           | 73,3±14,9<br>-- *                             |
| ТДД-I,<br>n=183                         | 119,0±14,8<br>**                 | 69,0±8,7<br>^ ^         | 37,9±7,4<br>* --         | 1971±501<br>-- *               | 59,8±11,5<br>* --                                   | 62,5±5,4<br>-- #         | 1,14±0,16<br>^ #                      | 111,0±24,5<br>* *                       | 41,0±4,9<br>-- *           | 0,61±0,10<br>-- *           | 74,0±16,0<br># *                              |
| ТДД-II,<br>n=88                         | 125,0±16,6<br>^ * #              | 74,5±10,1<br>-- *       | 38,4±7,3<br># --         | 1906±434<br>-- *               | 61,5±11,0<br>-- --                                  | 61,5±5,7<br>* * --       | 1,18±0,18<br>-- ^                     | 126,0±27,6<br># * *                     | 43,5±5,0<br>-- *           | 0,56±0,09<br>-- *           | 75,1±16,3<br>-- *                             |
| АГкт,<br>n=88                           | 128,0±19,2<br>-- *               | 71,1±9,8<br>--          | 38,3±7,3<br># --         | 2029±537<br>-- *               | 61,0±11,0<br>--                                     | 61,9±5,4<br>-- *         | 1,16±0,17<br>--                       | 122,0±26,2<br>-- *                      | 42,7±5,3<br>-- *           | 0,58±0,11<br>-- *           | 77,3±18,8<br>-- *                             |
| АГнкт,<br>n=89                          | 120,0±14,4<br>* * #              | 70,8±9,5<br>--          | 37,9±6,5<br>* --         | 1928±374<br>-- *               | 60,4±9,5<br># --                                    | 61,8±5,6<br>* * --       | 1,14±0,14<br>* ^ --                   | 114,0±24,7<br>* * ^                     | 41,4±5,7<br>-- *           | 0,61±0,12<br>-- *           | 73,8±15,5<br>-- *                             |
| ЗЛ,<br>n=46                             | 88,7±8,2                         | 72,4±9,4                | 39,5±6,3                 | 1440±325                       | 59,7±9,4                                            | 65,2±5,1                 | 1,23±0,21                             | 89,5±19,6                               | 35,9±4,1                   | 0,74±0,12                   | 55,1±9,5                                      |

Примечание. При указании достоверности отличий в табл. 8, 12: а/в/с: а — достоверность различий между группами больных с ЭГ—ХГН—ПН<sub>хр</sub> (ANOVA); в — достоверность отличий в паре больных с АГ—ЗЛ; с — достоверность отличий в парах больных с АГ: с ГЛЖ — без ГЛЖ, ТДД-I—ТДД-II, АГкт—АГнкт. Уровни достоверности: \*p<0,001; #p<0,02; ^p<0,05; -- — достоверность отличий отсутствует.



Таблица 9

Индексы ООВ и ОВЖ у обследованных больных ( $\bar{X} \pm SD$ )

| Индексы                | АГ                 | ХГН       | ПН <sub>хр</sub> | ЭГ        | P <sub>ANOVA</sub> |
|------------------------|--------------------|-----------|------------------|-----------|--------------------|
| ИООВ, л/м <sup>2</sup> | I                  | 30,2±2,4  | 24,9±2,1         | 25,4±2,45 | 0,0009             |
|                        | II                 | 22,7±1,7  | 25,0±2,9         | 25,7±2,82 | 0,004              |
|                        | III                | 25,7±2,9  | 25,0±2,6         | 25,6±2,79 | >0,05              |
|                        | P <sub>ANOVA</sub> | 0,002     | >0,05            | >0,05     |                    |
|                        | С ГЛЖ              | 24,8±3,1  | 26,0±3,1         | 24,8±3,1* | >0,05              |
|                        | Без ГЛЖ            | 25,3±3,2  | 25,0±2,8         | 25,9±2,4  | >0,05              |
|                        | ТДД-I              | 25,6±3,5  | 25,1±2,6         | 25,6±2,7  | >0,05              |
|                        | ТДД-II             | 25,8±2,6  | 24,6±2,6         | 25,5±2,8  | >0,05              |
| ИОВЖ, л/м <sup>2</sup> | I                  | 5,17±0,33 | 4,50±0,25        | 4,48±0,58 | 0,049              |
|                        | II                 | 3,99±0,23 | 4,63±0,60        | 4,85±2,40 | 0,033              |
|                        | III                | 4,68±0,73 | 4,65±0,60        | 4,57±0,67 | >0,05              |
|                        | P <sub>ANOVA</sub> | 0,005     | >0,05            | >0,05     |                    |
|                        | С ГЛЖ              | 4,68±0,63 | 4,57±0,56        | 4,88±2,69 | >0,05              |
|                        | Без ГЛЖ            | 4,58±0,83 | 4,68±0,60        | 4,54±0,57 | >0,05              |
|                        | ТДД-I              | 4,54±0,79 | 4,67±0,57        | 4,69±1,85 | >0,05              |
|                        | ТДД-II             | 4,79±0,58 | 4,56±0,63        | 4,55±0,69 | >0,05              |

Примечание. В группе с ЗЛ ИООВ составил 26,1±2,6 л/м<sup>2</sup>, а ИОВЖ — 4,63±0,64 л/м<sup>2</sup>. Достоверность отличий в группах с АГ—ЗЛ: \*p<0,05.

наряду с вовлечением механизма Франка—Старлинга, является увеличение  $MM_{ЛЖ}$  при условии концентрической трансформации полости ЛЖ, о чем говорит увеличение  $ИММ_{ЛЖ}$  и индекса ОТС, а также уменьшение параметра КДО/ММ. Данные механизмы адаптации сердца к условиям АГ носят универсальный характер независимо от почечно-паренхиматозной или эссенциальной природы АГ. Эти механизмы ремоделирования ЛЖ наиболее явно реализуются с увеличением тяжести АГ от мягкой к умеренной и тяжелой, а также у больных с АГ с ГЛЖ, при формировании II типа ТДД ЛЖ и кризовом течении заболевания. И тем не менее, описанные выше механизмы адаптации сердца больных с АГ не в состоянии в полной мере обеспечить равномерное распределение уровня посленагрузки на

Таблица 10

Параметры диастолической функции ЛЖ сердца в группах больных с ХГН ( $\bar{X} \pm SD$ )

| Характер АГ                | НФИР, мс  | РЕ, м/с   | РА, м/с   | РЕ/РА, отн. ед. | ВЗРН, мс   | ИОН, %    | Ко ЛПЛЖ, мл/мм рт. ст. | КДД, мм рт. ст. | 1/3ФН, %  | ИО <sub>лп</sub> , мл/м <sup>2</sup> |
|----------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------------|------------|-----------|------------------------|-----------------|-----------|--------------------------------------|
| АГ, n=9                    | 62,6±21,4 | 0,61±0,16 | 0,52±0,08 | 1,22±0,41       | 129,0±24,9 | 84,1±10,6 | 16,4±3,4               | 7,2±1,7         | 49,2±10,8 | 27,8±14,4                            |
| АГII, n=14                 | —         | —         | #         | —               | —          | ^         | —                      | ^               | #         | —                                    |
| АГIII, n=56                | 87,4±15,3 | 0,57±0,21 | 0,56±0,12 | 1,07±0,45       | 128,0±36,0 | 74,0±16,0 | 19,8±10,0              | 11,9±11,5       | 53,4±19,8 | 32,7±12,0                            |
| p <sub>I-II-III</sub>      | *         | —         | *         | ^               | —          | —         | —                      | —               | —         | #                                    |
| ГЛЖ+, n=49                 | 88,6±24,4 | 0,58±0,14 | 0,51±0,13 | 1,21±0,47       | 136,0±36,2 | 80,7±11,8 | 17,5±4,4               | 8,04±4,2        | 51,7±10,3 | 33,3±12,1                            |
| ГЛЖ-, n=30                 | *         | —         | *         | ^               | —          | #         | —                      | #               | *         | *                                    |
| p <sub>ГЛЖ(+)-ГЛЖ(-)</sub> | 0,025     | >0,05     | >0,05     | >0,05           | >0,05      | >0,05     | >0,05                  | >0,05           | >0,05     | >0,05                                |
| ТДД-I, n=44                | 88,4±24,3 | 0,57±0,15 | 0,51±0,13 | 1,23±0,53       | 139,0±39,2 | 78,4±11,9 | 18,2±6,4               | 8,8±7,6         | 52,6±12,3 | 36,8±11,9                            |
| ТДД-II, n=35               | *         | —         | *         | —               | —          | —         | —                      | ^               | #         | *                                    |
| p <sub>ТДД-I-ТДД-II</sub>  | 80,5±22,9 | 0,59±0,15 | 0,54±0,12 | 1,12±0,30       | 125,0±24,2 | 82,3±13,8 | 17,1±4,2               | 8,3±2,3         | 50,3±12,5 | 25,9±10,0                            |
| АГКТ, n=7                  | *         | —         | *         | *               | #          | #         | —                      | *               | *         | —                                    |
| АГНКТ, n=44                | >0,05     | >0,05     | >0,05     | >0,05           | <0,05      | >0,05     | >0,05                  | >0,05           | >0,05     | <0,001                               |
| ЗЛ, n=46                   | 77,4±22,0 | 0,66±0,13 | 0,47±0,10 | 1,47±0,41       | 132,0±32,8 | 77,3±12,6 | 15,1±3,0               | 6,1±1,3         | 57,8±10,4 | 32,3±12,2                            |
| p <sub>ЗЛ-АГ</sub>         | *         | #         | —         | —               | —          | —         | *                      | —               | —         | *                                    |
| Р <sub>ТДД-I-ТДД-II</sub>  | <0,001    | <0,001    | <0,001    | <0,001          | >0,05      | <0,05     | <0,001                 | <0,001          | <0,001    | >0,05                                |
| Р <sub>ТДД-I-ТДД-II</sub>  | 95,5±22,7 | 0,48±0,13 | 0,59±0,12 | 0,83±0,17       | 136,0±37,6 | 83,1±12,2 | 21,2±6,4               | 11,8±8,1        | 44,1±10,3 | 32,9±12,7                            |
| Р <sub>ТДД-I-ТДД-II</sub>  | *         | #         | *         | *               | —          | *         | #                      | *               | *         | *                                    |
| Р <sub>ТДД-I-ТДД-II</sub>  | <0,001    | <0,001    | <0,001    | <0,001          | >0,05      | <0,05     | <0,001                 | <0,001          | <0,001    | >0,05                                |
| АГКТ, n=7                  | 89,2±15,0 | 0,55±0,13 | 0,55±0,09 | 1,00±0,22       | 161,0±15,1 | 76,7±12,7 | 18,2±3,8               | 8,3±2,1         | 53,8±9,9  | 30,0±8,1                             |
| АГНКТ, n=44                | *         | —         | #         | #               | —          | —         | —                      | *               | —         | #                                    |
| ЗЛ, n=46                   | 83,5±24,3 | 0,61±0,15 | 0,52±0,14 | 1,27±0,49       | 129,0±30,5 | 78,7±14,2 | 16,8±5,2               | 8,0±4,2         | 53,8±13,8 | 32,9±12,7                            |
| p <sub>ЗЛ-АГ</sub>         | *         | —         | *         | —               | ^          | —         | —                      | #               | ^         | *                                    |
| Р <sub>ЗЛ-АГ</sub>         | >0,05     | >0,05     | >0,05     | <0,05           | <0,05      | >0,05     | >0,05                  | >0,05           | >0,05     | >0,05                                |
| ЗЛ, n=46                   | 59,1±22,0 | 0,57±0,13 | 0,42±0,11 | 1,39±0,35       | 146,0±36,2 | 74,1±10,9 | 17,7±3,6               | 5,8±1,4         | 60,1±9,9  | 22,5±6,7                             |



миокард сопоставимо с контрольной группой. Именно поэтому величина КСМС нарастает с увеличением тяжести АГ даже у больных с АГ со сформировавшейся ГЛЖ.

Формирование АГ приводит не только к изменению формы ЛЖ, но и к изменению его функции и прежде всего диастолической (табл. 10–12). Ее нарушения носят разнообразный характер, но в основном проявляются замедлением процесса активной диастолической релаксации (увеличением индекса НФИР<sub>ЛЖ</sub>). В наибольшей степени эти изменения проявляются у больных с ЭГ и в несколько меньшей степени ( $p>0,05$ ) у больных с почечно-паренхиматозными АГ. Это может свидетельствовать о нескольких отличных механизмах формирования подобных нарушений гемодинамики у больных с АГ различного генеза. Ввиду данных предпосылок наибольшее снижение волны Е раннего диастолического наполнения и процентного вклада  $1/3$  диастолического наполнения наблюдаются также у больных с ЭГ. Причины данного явления как раз лежат преимущественно в нарушении активной диастолической релаксации [17], поскольку в нашем исследовании прослеживается четкая обратная корреляционная связь между величиной раннего диастолического наполнения

(волной Е) и продолжительностью активной релаксации (НФИР<sub>ЛЖ</sub>) во всех трех группах больных с АГ (см. табл. 4). Здесь следует отметить, что подобные нарушения ДФ ЛЖ носят универсальный характер и нарастают с увеличением тяжести АГ, формировании ГЛЖ и в наибольшей степени выражены у больных с ТДД-II, т. е. соответствуют ее «гипертрофическому» типу. Такой тип ДД ЛЖ превалирует у больных с АГ при ХГН как более тяжелой, несколько реже встречается среди больных с ЭГ и АГ при ПН<sub>хр</sub>. Отсутствие резкого уменьшения волны Е раннего диастолического наполнения у больных с почечно-паренхиматозными АГ, по-видимому, связано не только с менее выраженными нарушениями активной релаксации, но и возможно с более выраженным уровнем преднагрузки, хотя в нашем исследовании корреляционной связи между индексами преднагрузки ООВ, ОВЖ и величиной волны Е не было выявлено.

Механизмы компенсации нарушенного раннего диастолического наполнения носят универсальный характер независимо от природы АГ и включают увеличение объема (скорости А) позднего диастолического наполнения за счет дилатации полости левого предсердия и мобилизации механизма Франка—Старлинга. В наиболь-

Таблица 11

Параметры диастолической функции ЛЖ сердца в группах больных с ПН<sub>хр</sub> ( $\bar{X} \pm SD$ )

| Характер АГ                                  | НФИР,<br>мс             | РЕ,<br>м/с               | РА,<br>м/с              | РЕ/РА,<br>отн. ед.       | ВЗРН,<br>мс              | ИОН,<br>%               | Ко ЛПЛЖ,<br>мл/мм рт. ст. | КДД,<br>мм рт. ст.     | $1/3$ ФН,<br>%          | ИО <sub>лп</sub> ,<br>мл/м <sup>2</sup> |
|----------------------------------------------|-------------------------|--------------------------|-------------------------|--------------------------|--------------------------|-------------------------|---------------------------|------------------------|-------------------------|-----------------------------------------|
| АГ,<br>n=3                                   | 50,9±23,1<br>—          | 0,74±0,38<br>—           | 0,68±0,43<br>—          | 1,15±1,25<br>—           | 178,0±57,3<br>—          | 78,3±18,0<br>—          | 15,0±6,2<br>—             | 6,4±1,4<br>—           | 56,8±12,4<br>—          | 26,3±11,4<br>—                          |
| АГII,<br>n=13                                | 76,1±28,4<br>—          | 0,58±0,14<br>—           | 0,50±0,14<br>—          | 1,25±0,49<br>—           | 145,0±33,5<br>—          | 80,8±13,3<br>—          | 17,4±4,8<br>—             | 7,6±3,1<br>—           | 52,5±10,8<br>*          | 28,1±8,1<br>^                           |
| АГIII,<br>n=29                               | 90,3±28,6<br>*          | 0,60±0,13<br>—           | 0,52±0,13<br>#          | 1,21±0,41<br>—           | 139,0±33,5<br>—          | 78,7±14,6<br>—          | 16,8±3,8<br>—             | 8,2±4,5<br>^           | 54,6±12,2<br>^          | 27,0±10,2<br>^                          |
| Р <sub>I-II-III</sub><br>ГЛЖ+,<br>n=20       | 0,003<br>96,0±24,5<br>* | >0,05<br>0,59±0,18<br>—  | >0,05<br>0,52±0,19<br>^ | >0,05<br>1,22±0,44<br>—  | >0,05<br>155,0±37,5<br>— | >0,05<br>74,3±12,7<br>— | >0,05<br>17,0±3,9<br>—    | >0,05<br>7,1±1,7<br>#  | >0,05<br>58,1±8,7<br>—  | >0,05<br>31,4±9,8<br>#                  |
| ГЛЖ-,<br>n=25                                | 73,5±30,2<br>^          | 0,61±0,14<br>—           | 0,53±0,14<br>*          | 1,21±0,40<br>^           | 134,0±31,6<br>—          | 83,2±14,3<br>#          | 16,7±4,5<br>—             | 8,6±5,1<br>^           | 51,0±12,8<br>#          | 24,0±8,0<br>—                           |
| Р <sub>ГЛЖ(+)-ГЛЖ(-)</sub><br>ТДД-I,<br>n=32 | <0,01<br>76,3±29,1<br># | >0,05<br>0,65±0,15<br>#  | >0,05<br>0,49±0,16<br>^ | >0,05<br>1,38±0,37<br>—  | <0,05<br>141,0±38,8<br>— | <0,05<br>78,1±11,9<br>— | >0,05<br>15,3±3,1<br>#    | >0,05<br>6,4±1,4<br>—  | <0,05<br>56,8±10,2<br>— | <0,01<br>26,1±9,8<br>—                  |
| ТДД-II,<br>n=13                              | 101,0±24,0<br>*         | 0,48±0,10<br>^           | 0,61±0,14<br>*          | 0,81±0,15<br>*           | 149,0±26,3<br>—          | 82,2±18,8<br>—          | 20,7±4,03<br>#            | 11,7±5,6<br>#          | 47,6±12,6<br>*          | 30,2±8,3<br>*                           |
| Р <sub>ТДД-I-ТДД-II</sub><br>АГкт,<br>n=8    | <0,01<br>84,1±35,7<br>— | <0,001<br>0,51±0,14<br>— | <0,05<br>0,53±0,13<br>^ | <0,001<br>1,03±0,43<br>^ | >0,05<br>148,0±21,7<br>— | >0,05<br>86,5±17,2<br>— | <0,001<br>19,9±5,6<br>—   | <0,01<br>10,6±6,2<br>— | <0,05<br>47,8±11,7<br># | >0,05<br>29,1±9,0<br>^                  |
| АГнкт,<br>n=27                               | 82,8±29,2<br>*          | 0,62±0,12<br>—           | 0,49±0,10<br>#          | 1,32±0,42<br>—           | 139,0±36,0<br>—          | 77,0±11,8<br>—          | 15,9±3,0<br>—             | 6,8±1,8<br>^           | 56,3±10,8<br>—          | 26,9±10,7<br>—                          |
| Р <sub>КТ-нкт</sub><br>ЗЛ, n=46              | >0,05<br>59,1±22,0      | <0,05<br>0,57±0,13       | >0,05<br>0,42±0,11      | >0,05<br>1,39±0,35       | >0,05<br>146,0±36,2      | >0,05<br>74,1±10,9      | >0,05<br>17,7±3,6         | >0,05<br>5,8±1,4       | >0,05<br>60,1±9,9       | >0,05<br>22,5±6,7                       |



шей степени эти компенсаторные механизмы реализуются с увеличением тяжести АГ, при формировании ГЛЖ и «гипертрофического» типа ДД. Несколько отличный характер соотношения пред- и посленагрузки у больных с почечно-паренхиматозными АГ в отличие от ЭГ, а также специфика ремоделирования ЛЖ у этих больных вносят некоторые особенности, проявляющиеся прежде всего в более высоких значениях скоростей Е и А у больных с ХГН и ПН<sub>хр</sub>. Однако независимо от этого суммарный эффект перераспределения скоростей Е и А приводит к стереотипному уменьшению отношения Е/А во всех трех группах больных с АГ, а такая перестройка характера диастолического наполнения ЛЖ в конечном итоге приводит и к увеличению КДД в полости ЛЖ.

К числу других механизмов компенсации нарушенного раннего диастолического наполнения независимо от этиологии АГ и исходного состояния кровообращения относятся увеличение ВЗРН, ИОН ЛЖ и суммарной Ко ЛПЛЖ, вероятно, за счет возрастания долевого участия предсердия подобно тому, как это наблюдается у больных в условиях нарушенного наполнения ЛЖ при формировании выраженного митраль-

ного стеноза [16]. Совокупность всех этих механизмов компенсации нарушенного раннего диастолического наполнения в условиях физического покоя у больных с АГ при заболеваниях почек и при ЭГ позволяет обеспечить должную величину УО.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. У больных с почечно-паренхиматозными АГ по сравнению с ЭГ артериальная гипертензия имеет более тяжелый характер, протекает при более высоком уровне АД и достоверно чаще сопровождается формированием ГЛЖ, причем среди мужчин больных с ХГН и ПН<sub>хр</sub> в отличие от больных с ЭГ чаще формируется концентрический тип ГЛЖ.

2. Механизмы адаптации сердца к АГ при заболеваниях почек (ХГН и ПН<sub>хр</sub>) имеют общие проявления с аналогичными механизмами у больных с ЭГ и реализуются в виде ГЛЖ. Активации механизма Франка—Старлинга по мере прогрессирования АГ и формирования ГЛЖ чаще наблюдаются при почечном генезе АГ. Формирование концентрических форм ремоделирования ЛЖ более характерно для больных с ЭГ по сравнению с больными с ХГН и ПН<sub>хр</sub> и

Таблица 12

Параметры диастолической функции ЛЖ сердца в группах больных с ЭГ ( $\bar{X} \pm SD$ )

| Характер АГ                | НФИР, мс  | РЕ, м/с   | РА, м/с   | РЕ/РА, отн. ед. | ВЗРН, мс   | ИОН, %    | Ко ЛПЛЖ, мл/мм рт. ст. | КДД, мм рт. ст. | $1/3$ ФН, % | ИО <sub>лп</sub> , мл/м <sup>2</sup> |
|----------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------------|------------|-----------|------------------------|-----------------|-------------|--------------------------------------|
| АГ I, n=84                 | 72,4±25,4 | 0,47±0,08 | 0,42±0,08 | 1,14±0,20       | 161,0±32,0 | 81,5±11,7 | 20,7±3,1               | 6,6±1,6         | 52,5±10,0   | 26,1±6,5                             |
| Р <sub>а/б</sub>           | — #       | # *       | # —       | — *             | ^ ^        | — *       | **                     | — #             | — *         | — #                                  |
| АГ II, n=107               | 83,0±23,9 | 0,48±0,08 | 0,44±0,08 | 1,11±0,20       | 165,0±38,4 | 81,9±12,8 | 20,6±3,3               | 6,8±1,8         | 51,6±10,2   | 27,5±7,4                             |
| Р <sub>а/б</sub>           | — *       | **        | * —       | — *             | * #        | — *       | **                     | ^ *             | — *         | — *                                  |
| АГ III, n=80               | 94,5±21,4 | 0,48±0,11 | 0,50±0,13 | 1,01±0,24       | 153,0±31,9 | 85,1±12,2 | 20,7±4,5               | 8,0±2,9         | 48,0±10,7   | 29,6±8,4                             |
| Р <sub>а/б</sub>           | — *       | **        | — *       | **              | * —        | # *       | **                     | — *             | # *         | # *                                  |
| Р <sub>I-II-III</sub>      | <0,001    | >0,05     | <0,001    | <0,001          | 0,028      | >0,05     | >0,05                  | <0,001          | 0,009       | 0,007                                |
| ГЛЖ+, n=77                 | 92,0±25,7 | 0,48±0,11 | 0,51±0,13 | 0,99±0,23       | 153,0±33,2 | 83,3±13,3 | 20,6±4,3               | 8,2±2,6         | 48,8±11,3   | 32,6±8,0                             |
| Р <sub>а/б</sub>           | — *       | **        | — *       | **              | ^ —        | # *       | **                     | — *             | **          | — *                                  |
| ГЛЖ-, n=194                | 79,6±24,1 | 0,47±0,08 | 0,43±0,08 | 1,13±0,20       | 163,0±31,7 | 85,2±11,9 | 20,7±3,3               | 6,7±1,9         | 51,6±10,0   | 25,8±6,4                             |
| Р <sub>а/б</sub>           | — *       | **        | * —       | — *             | **         | — *       | **                     | * #             | — *         | — *                                  |
| Р <sub>ГЛЖ(+)-ГЛЖ(-)</sub> | <0,001    | >0,05     | <0,001    | <0,001          | <0,05      | >0,05     | >0,05                  | <0,001          | <0,05       | <0,001                               |
| ТДД-I, n=183               | 78,1±23,6 | 0,49±0,09 | 0,41±0,06 | 1,20±0,15       | 165,0±31,2 | 79,3±10,9 | 19,9±3,2               | 6,2±1,1         | 54,9±8,3    | 26,8±7,4                             |
| Р <sub>а/б</sub>           | — *       | **        | * —       | **              | **         | — #       | **                     | — —             | — *         | **                                   |
| ТДД-II, n=88               | 93,6±25,1 | 0,44±0,09 | 0,53±0,12 | 0,85±0,14       | 150,0±32,7 | 89,9±12,2 | 22,3±4,0               | 9,0±2,6         | 42,4±9,4    | 29,6±7,5                             |
| Р <sub>а/б</sub>           | — *       | ^ *       | # *       | — *             | — —        | # *       | ^ *                    | ^ *             | — *         | — *                                  |
| Р <sub>ТДД-I-ТДД-II</sub>  | <0,001    | <0,001    | <0,001    | <0,001          | <0,001     | <0,001    | <0,001                 | <0,001          | <0,001      | <0,02                                |
| АГ КТ, n=88                | 90,4±23,4 | 0,48±0,09 | 0,47±0,10 | 1,05±0,23       | 158,0±32,1 | 82,6±13,1 | 20,8±4,0               | 7,5±2,4         | 50,4±10,7   | 28,1±7,9                             |
| Р <sub>а/б</sub>           | — *       | — *       | # ^       | — *             | — ^        | — *       | — *                    | — *             | — *         | — *                                  |
| АГ НКТ, n=89               | 76,0±21,8 | 0,49±0,09 | 0,45±0,10 | 1,13±0,25       | 158,0±33,5 | 81,9±11,9 | 20,0±3,5               | 6,9±2,4         | 51,6±10,7   | 27,2±7,2                             |
| Р <sub>а/б</sub>           | — *       | **        | * —       | ^ *             | * ^        | — *       | **                     | — #             | — *         | **                                   |
| Р <sub>КТ-НКТ</sub>        | <0,001    | >0,05     | >0,05     | <0,05           | >0,05      | >0,05     | >0,05                  | >0,05           | >0,05       | >0,05                                |
| ЗЛ, n=46                   | 59,1±22,0 | 0,57±0,13 | 0,42±0,11 | 1,39±0,35       | 146,0±36,2 | 74,1±10,9 | 17,7±3,6               | 5,8±1,4         | 60,1±9,9    | 22,5±6,7                             |



направлено в условиях увеличенной посленагрузки на снижение уровня систолического мерицианального миокардиального стресса.

3. Нарушения ДФ сердца у больных с АГ затрагивают замедление активной диастолической релаксации ЛЖ и связанное с ней уменьшение раннего диастолического наполнения. При этом механизмы компенсации нарушенного раннего диастолического наполнения как и его проявления носят универсальный характер и не имеют принципиальных отличий у больных с почечно-паренхиматозными АГ в сравнении с ЭГ. К их числу относятся: увеличение объема предсердного наполнения, вовлечение пассивных диастолических свойств левого предсердия и изменение структуры наполнения ЛЖ.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Алмазов И.И., Аронов Д.М., Атьков О.Ю. Болезни сердца и сосудов: Руководство для врачей: В 4 т. / Ред. Е.И. Чазов. — М.: Медицина, 1992. — Т. 1. — 496 с.
- Гадаев А.Г., Акимов С.Л. Распространенность артериальной гипертензии и изменения почек при хроническом гломерулонефрите // Мед. журн. Узбекистана. — 1990. — № 4. — С. 29–31.
- Гургенян С.В., Григорян Т.З., Микаелян Е.С. и др. Состояние центральной гемодинамики у больных гипертонической болезнью и вторичной артериальной гипертензией // Кардиология. — 1989. — Т. 29, № 6. — С. 50–53.
- Дядык А.И., Багрий А.Э., Лебедь И.А. Сердечно-сосудистые нарушения у больных хронической почечной недостаточностью // Сборник трудов III ежегодного Санкт-Петербургского нефрологического семинара (26 мая–3 июня 1995 г., Санкт-Петербург, Россия). — СПб.: ТНА, 1995. — С. 158–161.
- Дядык А.И., Багрий А.Э., Митрофанов А.Н. и др. Гипертрофия левого желудочка у больных с нефрогенной артериальной гипертензией // Врач. дело. — 1994. — № 7–8. — С. 45–47.
- Ежова Л.Г., Шатковский Н.П., Левицкая Т.Б. и др. Миокардиальные аспекты нефрогенной гипертонии и лечение ее каптоприлом // Тер. арх. — 1988. — Т. 60, № 6. — С. 70–74.
- Поллард Дж. Справочник по вычислительным методам статистики: Пер. с англ. В.С. Задорнова / Ред. и предисл. Е.М. Четыркин. — М., 1982. — 344 с.
- Рябов С.И., Гадаев А.Г., Котовой Ю. О. и др. Морфофункциональные параллели при артериальной гипертензии у больных хроническим гломерулонефритом // Тер. арх. — 1992. — Т. 64, № 6. — С. 26–29.
- Шиллер Н., Осипов М.А. Клиническая эхокардиография. — М., 1993. — 347 с.
- Aberger E., Tase M., Bohlader J. Which definition for echocardiographic left ventricular hypertrophy? // Am. J. Cardiol. — 1995. — Vol. 75. — P. 489–503.
- Canau A., Devereux R.B., Roman M.J. et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension // J. Am. Coll. Cardiol. — 1992. — Vol. 19. — P. 1550–1558.
- Devereux R.B., Lutas E.M., Casale P.N. et al. Standardization of M-mode echocardiographic left ventricular anatomic measurements // J. Am. Coll. Cardiol. — 1984. — Vol. 4. — P. 1222–1230.
- Devereux R.B., Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man: anatomic validation of the method // Circulation. — 1977. — Vol. 55. — P. 613–618.
- Devereux R.B., Savage D.D., Sachs I.I., Laragh J.H. Relation of hemodynamic load to left ventricular hypertrophy and performance in hypertension // Am. J. Cardiol. — 1983. — Vol. 51. — P. 171–176.
- Feigenbaum H. Echocardiography. 5th ed. — Philadelphia: Lea & Febiger, 1994. — 695 p.
- Flashskampf F.A., Weyman A.E., Guerro J.L., Thomas J.D. Calculation of atrioventricular compliance from the mitral flow profile: Analytical and in vitro study // J. Am. Coll. Cardiol. — 1992. — Vol. 19. — P. 998.
- Genovesi E.A., Marabotti C., Palombo C. et al. Left ventricular filling: relationship with arterial blood pressure, left ventricular mass, age, heart rate and body build // J. Hypertens. — 1991. — Vol. 9, № 4. — P. 345–353.
- Hatle L., Angelsen B. Doppler Ultrasound in Cardiology. Physical Principles and Clinical Application. — Philadelphia, 1985. — P. 74–253.
- Huting J., Kramer W., Reitering J. et al. Abnormal diastolic left ventricular filling by pulsed doppler echocardiography in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis // Clin. Nephrol. — 1991. — Vol. 36, № 1. — P. 21–28.
- Iriart M., Murga N., Sagastagoitia D. et al. Congestive heart failure from left ventricular diastolic dysfunction in systemic hypertension // Am. J. Cardiol. — 1993. — Vol. 71. — P. 308–312.
- Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC-VI) // Arch. Intern. Med. — 1997. — Vol. 157. — P. 2413–2446.
- Krumholz H.M., Larson M., Levy D. Prognosis of left ventricular geometric patterns in framingham heart study // J. Am. Coll. Cardiol. — 1995. — Vol. 25. — P. 879–884.
- London G.M., Fabiani F. Left ventricular dysfunction in end-stage renal disease: echocardiographic insights // Cardiac dysfunction in chronic uremia / Ed. by P.S. Parfrey, J.D. Harnett, 1992. — P. 117–137.
- Palmer B.F., Henrich W.L. The effect of dialysis on left ventricular contractility // Cardiac dysfunction in chronic uremia / Ed. by P.S. Parfrey, J.D. Harnett, 1992. — P. 172–185.
- Raine A.E.G., Margreiter R., Brunner F.P. et al. Report on management of renal failure in Europe, XXII, 1991 // Nephrol. Dial. Transplant. — 1992. — Vol. 7. — P. 7–35.
- Sabatini T., Faggiano P., Rusconi C. et al. The study of pulmonary venous flow by transthoracic pulsed Doppler echocardiography in hypertensive patients // Eur. Heart. J. — 1995. — Vol. 16 (Suppl.). — P. 370.
- Stork Th.K., Muller R.M., Piske G. et al. Noninvasive measurement of left ventricular filling pressures by means of transmitral pulsed Doppler ultrasound // Am. J. Cardiol. — 1989. — Vol. 64. — P. 655–660.
- Teicholz L.E., Krueken T., Herman M.V., Gorlin R. Problems in echocardiographic volume determination // Am. J. Cardiol. — 1976. — Vol. 37. — P. 7–11.
- United States renal data system 1992 data report // Am. J. Kidney. Dis. — 1992. — Vol. 5 (suppl.2). — P. 1–50.
- Verdecchia P., Porcellati C., Zampi I. et al. Asymmetric left ventricular remodeling due to isolated septal thickening in patients with systemic hypertension and normal left ventricular masses // Am. J. Cardiol. — 1994. — Vol. 73. — P. 247–252.
- 1999 World Health Organization—International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. Guidelines Subcommittee // J. of Hypertension. — 1999. — Vol. 17. — P. 151–183.

Поступила в редакцию 20.07.2000 г.



© Коллектив авторов, 2001  
УДК 616.63:616.61-07-053.2/.5

*Н.А.Лисовая, Л.А.Носкин, В.Л.Эмануэль, Г.Д.Комаров, А.В.Папаян*

## ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНО-ЗНАЧИМЫЕ СДВИГИ СУБФРАКЦИОННОГО СОСТАВА МОЧИ, ОПРЕДЕЛЯЕМЫЕ МЕТОДОМ ЛАЗЕРНОЙ КОРРЕЛЯЦИОННОЙ СПЕКТРОСКОПИИ, В ДИАГНОСТИКЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ. СООБЩЕНИЕ II

*N.A.Lisovaya, L.A.Noskin, V.L.Emanuel, G.D.Komarov, A.V.Papayan*

## DIFFERENTIALLY SIGNIFICANT SHIFTS OF SUBFRACTIONAL COMPOSITION OF THE URINE DETERMINED BY THE METHOD OF LASER CORRELATION SPECTROSCOPY IN THE DIAGNOSIS OF RENAL DISEASES IN CHILDREN. II COMMUNICATION

Кафедры детских болезней № 2 с курсом нефрологии факультета усовершенствования врачей Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии, клинической лабораторной диагностики Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова, Санкт-Петербургский институт ядерной физики РАН, Россия

### РЕФЕРАТ

Лазерная корреляционная спектроскопия (ЛКС) является простым и информативным методом, позволяющим регистрировать субфракционный состав любых биологических жидкостей. Целью исследования явилось изучение информативности метода ЛКС в диагностике изменений субфракционного состава мочи при заболеваниях почек у детей. Обследованы 120 детей с различной почечной патологией. Выявлены различия субфракционного состава мочи при гломерулонефрите, пиелонефрите и мочекаменной болезни (МКБ). При гломерулонефрите преобладали изменения ЛК-спектра, связанные с увеличением вклада в светорассеяние низко- и среднемoleкулярных субфракций (от 0 до 50 нм и от 51 до 200 нм). Тогда как при пиелонефрите и МКБ увеличивалась экскреция с мочой высоко- и сверхвысокомoleкулярных субфракций (от 200 до 600 нм и выше).

Выявлена зависимость изменений субфракционного состава мочи от тяжести поражения почек. Показано использование ЛКС мочи для оценки эффективности глюкокортикоидной терапии при гломерулонефрите с минимальными изменениями (ГНМИ).

При одновременном исследовании субфракционного состава сыворотки крови и мочи выявлено, что односторонние сдвиги ЛК-спектра в крови и моче при гломерулонефрите наблюдались в 68% случаев (а при тяжелом течении заболевания — в 83%), тогда как при пиелонефрите — только в 28%.

Результаты работы указывают на целесообразность исследования субфракционного состава мочи методом ЛКС для оценки тяжести патологического процесса, контроля за эффективностью проводимой терапии при заболеваниях почек у детей.

**Ключевые слова:** лазерная корреляционная спектроскопия, гломерулонефрит, пиелонефрит, мочекаменная болезнь, дети.

### ABSTRACT

Laser correlation spectroscopy (LCS) is a simple and informative method allowing to record the subfractional composition of any biological fluid.

The purpose of the research was to study the informative abilities of the LCS method in the diagnostics of changes of the subfractional composition of urine in children with different renal diseases.

Under examination there were 120 children with different renal diseases. Differences of the urine subfractional composition in glomerulonephritis, pyelonephritis and urolithiasis were established. In glomerulonephritis the changes in LC-spectrum associated with a greater contribution in light scattering of low- and middle-molecular weight subfractions (from 0 to 50 nm and from 51 to 200 nm) predominated while in pyelonephritis and urolithiasis the excretion of high and superhigh molecular weight subfractions (from 200 up to 600 nm and above) with urine increased.

The dependence of changes in the urine subfractional composition on the severity of damage to the kidneys was established. The usage of LCS was indicated for the estimation of the efficiency of glucocorticoid therapy in minimal changes of the nephrotic syndrome. A simultaneous study of the subfractional composition of blood serum and urine has found that unidirectional shifts of the LC- spec-



trum in blood and urine in glomerulonephritis were observed in 68% of cases (and in patients with a severe course of the disease - 83%) while in pyelonephritis only in 28%. The results of the research suggest the expediency of studying the subfractional composition of urine by the LCS method for the estimation of severity of the pathological process for monitoring the efficiency of the therapy used in children with renal diseases.

**Key words:** laser correlation spectroscopy, pyelonephritis, glomerulonephritis, urolithiasis, children.

## ВВЕДЕНИЕ

Многие принятые в клинической практике традиционные методы исследования мочи обладают низкой информативностью. Диагностика почечной патологии на основе общего анализа мочи строится на определении ее физических свойств, содержания белка и сахара, а также микроскопии осадка. Известно, что в моче содержатся множество белковых ингредиентов, определить которые не представляется возможным из-за низкой чувствительности существующих методов, а изменение спектра уропротеинов при различных заболеваниях почек имеет важное диагностическое и прогностическое значение [6].

Предварительные данные об исследовании других биологических жидкостей [3] убеждают в высокой концентрационной чувствительности метода лазерной корреляционной спектроскопии (ЛКС). Следует отметить, что чувствительность его относительно белковых компонентов составляет менее 1 мкг/мл, что достаточно для идентификации белковых ингредиентов даже в слезной жидкости [5] и конденсате влаги выдыхаемого воздуха [4], что вообще не доступно никакому другому подходу, используемому в лабораторной практике. Поэтому с помощью ЛКС регистрируются различные белковые составляющие мочи, которая на основе любых других методов [2] считается свободной от белка.

Целью настоящего исследования явилось изучение информативности метода ЛКС в диагностике субфракционных сдвигов в моче при различных заболеваниях почек у детей.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Всего методом ЛКС обследованы 120 детей с различными заболеваниями почек: 49 — с гломерулонефритом, 44 — с пиелонефритом и 27 — с мочекаменной болезнью. Группу пациентов с гломерулонефритом составили: 15 детей — с гломерулонефритом с минимальными изменениями (ГНМИ) в возрасте от 3,9 до 13 лет; 25 детей (от 5 до 15 лет) — с различными клиническими вариантами хронического гломерулонефрита (ХГН) (2 — с ХГН с нефротическим синдромом, НС, 8 — с НС и гематурией, 10 с НС, гематурией и гипертензией; 9 детей от 3,8 до 16 лет — с острым гломерулонефритом с нефротическим синдромом). Во всех случаях диа-

гноз был подтвержден результатами полного клинико-лабораторного обследования в условиях нефрологического стационара.

Из утренней порции мочи, собранной по общим правилам, в центрифужную пробирку отливали 10 мл и центрифугировали при 2000 об/мин в течение 30 мин. Затем 1 мл надосадка отбирали в стерильные пластиковые пробирки типа «Эппендорф», замораживали при температуре  $-20^{\circ}\text{C}$  и хранили до момента исследования. Перед исследованием пробирки размораживали в термостате при  $37^{\circ}\text{C}$  в течение 30 мин и повторно центрифугировали в течение 15 мин при 5000 об/мин. Затем образец в объеме 200 мкл помещали в кювету ЛКС спектрометра и проводили измерение, аналогично описанному в сообщении I.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В используемом классификаторе ЛК-спектров мочи были выделены четыре информативные зоны: I — зона низкомолекулярных ингредиентов (от 1 до 50 нм); II — зона средномолекулярных ингредиентов (от 51 до 200 нм); III — зона высокомолекулярных ингредиентов (от 201 до 600 нм) и зона сверхвысокомолекулярных ингредиентов (выше 600 нм). Как и в случае сыворотки крови, наименование семиотического сдвига отражает только общий характер идентифицируемого спектра, разбитого на 4 дискретные зоны. Однако и число зон, и их размерность принципиально иные, чем при анализе ЛК-спектров сыворотки крови. Поэтому, несмотря на схожесть семиотических обозначений в классификаторах крови и мочи, состав их различен. Вместе с тем, общая направленность спектральных трансформаций сохраняет ту же аналогию. Так, интоксикационно-подобные сдвиги характеризуют кластеры, в которых снижается вклад высокомолекулярных субфракций за счет повышения содержания средномолекулярных. Катаболически-подобные сдвиги, соответствующие большей степени гидролиза высокомолекулярных субфракций, характеризуются еще большим перераспределением в сторону средномолекулярных (51–200 нм) и даже частично низкомолекулярных (до 50 нм) субфракций. Дистрофически-подобные сдвиги, соответствующие предельным значениям гидролиза гликолипопротеиновых ингредиентов, характе-



ризуются высоким контрастированием низкомолекулярной фракции спектра (до 50 нм). Аллерго-подобные сдвиги соответствуют повышенной экскреции с мочой высокомолекулярных субстратов (201–600 нм). Аутоиммунopodobные сдвиги характеризуются предельным контрастированием наиболее высокомолекулярной зоны спектра (выше 600 нм). Варианты смешанных сдвигов соответствуют различному характеру одновременных перераспределений между низко-, средне- и высокомолекулярными субфракциями. Относительно 0 группы (нормологической) можно выделить два основных направления семиотических сдвигов в моче: гидролитически-направленные сдвиги, которые характеризуются увеличением вклада в светорассеяние низко- и среднемолекулярных субфракций и включают интоксикационно-, катаболически- и дистрофически-подобные; при увеличении экскреции с мочой высоко- и сверхвысокомолекулярных субфракций формируются аллерго- и аутоиммунно-подобные сдвиги.

В табл. 1 приведены обобщенные результаты наблюдаемых сдвигов ЛК-спектра мочи при гломерулонефрите, пиелонефрите и мочекаменной болезни (МКБ), из которых следует, что каждой нозологии соответствуют дифференциально значимые перераспределения. При пиелонефрите у значительной части обследованных больных (38,6%) выявлялись аллерго-подобные сдвиги ЛК-спектра, что в 1,5 раз чаще, чем при МКБ (22,2%), и более чем в 2 раза чаще, чем при гломерулонефритах (16,3%). Вместе с тем,

при гломерулонефритах более чем у  $1/3$  больных (36,7%) обнаруживались катаболически-подобные сдвиги, что близко соответствует МКБ (33%), и в 2 раза чаще, чем при пиелонефрите (16%). Следует отметить и высокую частоту обнаружения дистрофически-подобных сдвигов при гломерулонефритах — почти у  $1/4$  больных (22,5%), что в 3 раза выше, чем при пиелонефрите (6,8%) и МКБ (7,4%). Наконец, аутоиммунopodobные сдвиги при МКБ составили 14,8%, при гломерулонефрите — 4% и вообще не встречались при пиелонефрите. Только по частоте встречаемости так называемых смешанных сдвигов существенных различий не установлено: они достаточно редкие и составляют при гломерулонефритах 6%, при пиелонефритах — 4,5%, при МКБ — 7,4%. Редко встречались и сдвиги, обозначаемые как нормологические: при гломерулонефритах — у 2%, при пиелонефритах — у 16%, при МКБ — у 3,7%.

Суммируя описанные выше закономерности, следует отметить, что в моче при гломерулонефритах преобладали гидролитически-направленные сдвиги ЛК-спектра: сумма интоксикационно-, катаболически-, дистрофически-подобных сдвигов составила 71,4%, что существенно выше, чем при МКБ (52%) и пиелонефрите (41%). Вместе с тем, при пиелонефрите с наибольшей частотой выявлялись аллерго-подобные сдвиги (38,6%), связанные с экскрецией с мочой высокомолекулярных субфракций. Для мочекаменной болезни, в отличие от других заболеваний, характерным оказалось увеличение вклада аутоиммунopodobных сдвигов (14,8%).

Если принять во внимание предположение, что аллерго- и аутоиммунopodobные сдвиги соответствуют не столько общей аллергизации организма, сколько деструктивным процессам в почках и мочевыводящих путях, сопровождающимся попаданием в мочу высокомолекулярных тканевых компонентов, то идентификация подобных сдвигов может означать высокую степень заинтересованности почечных структур. Вместе с тем, направление сдвигов, включающее интоксикационно-, катаболически- и дистрофически-подобные может быть связано как с прямой экскрецией низкомолекулярных компонентов из плазмы крови, так и с локальной уреапротезной активностью

Таблица 1

Частота встречаемости семиотических сдвигов ЛК-спектра мочи при различных заболеваниях почек у детей

| Характер семиотических сдвигов   | По всем нозологиям |      | Нозологическая форма |      |             |      |                      |      |
|----------------------------------|--------------------|------|----------------------|------|-------------|------|----------------------|------|
|                                  |                    |      | Гломерулонефрит      |      | Пиелонефрит |      | Мочекаменная болезнь |      |
|                                  | п                  | %    | п                    | %    | п           | %    | п                    | %    |
| Норма                            | 9                  | 7,5  | 1                    | 2    | 7           | 16   | 1                    | 3,7  |
| Аллерго-подобные                 | 31                 | 26   | 8                    | 16,3 | 17          | 38,6 | 6                    | 22,2 |
| Интоксикационно-подобные         | 17                 | 14   | 6                    | 12,2 | 8           | 18,2 | 3                    | 11   |
| Дистрофически-подобные           | 16                 | 13,3 | 11                   | 22,5 | 3           | 6,8  | 2                    | 7,4  |
| Аутоиммунно-подобные             | 6                  | 5    | 2                    | 4,1  | —           | —    | 4                    | 14,8 |
| Катаболически-подобные           | 34                 | 28,3 | 18                   | 36,7 | 7           | 16   | 9                    | 33,3 |
| Аллерго-интоксикационно-подобные | 3                  | 2,5  | 2                    | 4,1  | —           | —    | 1                    | 3,7  |
| Аллерго-аутоиммунно-подобные     | 4                  | 3,3  | 1                    | 2    | 2           | 4,5  | 1                    | 3,7  |
| Всего                            | 120                | 100  | 49                   | 100  | 44          | 100  | 27                   | 100  |



почечной ткани, обеспечивающей различную степень гидролиза протеиновых комплексов. На основании этого следует, что пиелонефрит и МКБ характеризуются в основном локальным процессом в почках, тогда как при гломерулонефрите доминируют системные нарушения. В принципе подобные выводы согласуются с представлениями об этиопатогенезе изучаемых заболеваний почек.

При сравнении направлений субфракционных сдвигов сыворотки крови и мочи одних и тех же детей (с условием одновременного исследования крови и мочи) было выявлено, что при гломерулонефритах 32 случаям гидролитически-направленных сдвигов сыворотки крови соответствовали 22 наблюдения с гидролитически-направленными сдвигами в моче (68%). Тогда как при пиелонефрите 7 случаям с гидролитически-направленными сдвигами сывороточного гомеостаза соответствовали только 2 наблюдения с гидролитически-направленными сдвигами в моче (28%). Это подтверждает высказанное ранее предположение, что при гломерулонефрите преобладают системные нарушения, а при пиелонефрите — локальный процесс. При тяжелом течении гломерулонефрита однонаправленный характер сдвигов ЛК-спектра в крови и моче выявлялся значительно чаще (83%).

Таким образом, выявляемые при помощи ЛКС сдвиги ЛК-спектра в моче соответствуют основным патогенетическим механизмам изученных нозологических форм, что может быть использовано для экспертизы тяжести течения соответствующих патологических процессов.

С этой целью мы изучили изменения субфракционного состава мочи (в среднем, через 2 нед) у 12 пациентов с ГНМИ, получающих глюкокортикоидную терапию (табл. 2).

Динамика субфракционных сдвигов в моче на фоне глюкокортикоидной терапии характеризовалась снижением частоты встречаемости

гидролитически-направленных сдвигов более чем в 6 раз (с 58% до 9%), увеличением вклада алерго-подобных сдвигов (с 41% до 66,6%) и частым появлением нормологических спектров (у каждого четвертого пациента, получающего терапию), т. е. в подавляющем большинстве наблюдений более значимый (с точки зрения тяжести для организма) ЛКС сдвиг в моче трансформировался в менее значимый. И только в 1 наблюдении усиление гидролитической направленности ЛК-спектра мочи наблюдалось параллельно с усилением гидролитической направленности сывороточного гомеостаза. В данном случае у ребенка на фоне исчезновения отека и протеинурии, а также удовлетворительной динамики показателей липопротеинового метаболизма, отмечалось нарастание трансаминаз. Это лишний раз демонстрирует, во-первых, связь гидролитически-направленных сдвигов ЛК-спектра мочи с гидролитически-направленными сдвигами в крови при гломерулонефритах, а, во-вторых, более высокую чувствительность метода относительно оценки тяжести патологического процесса.

Для уточнения последнего мы изучили характер семиотических сдвигов в моче у больных с наиболее тяжелым течением гломерулонефрита. При сравнении результатов, приведенных в табл. 3, с результатами табл. 1 выявлено, что общая частота встречаемости интоксикационно-, катаболически-, дистрофически-подобных сдвигов составила 95% в случаях наиболее тяжелого течения гломерулонефрита, в то время как среди всей популяции гломерулонефритов — 71,4%. Особенно резко увеличился вклад катаболически-подобных сдвигов (с 36,7% до 70%), тогда как частота алерго- и аутоиммунотипических сдвигов заметно снизилась (с 20,4% до 0).

В проведенном ранее исследовании мы подробно описали взаимосвязь характера гомеостатических сдвигов в сыворотке крови с кли-

Таблица 2  
Динамика ЛКС-сдвигов мочи у больных с обострением ГНМИ на фоне глюкокортикоидной терапии

| Характер семиотических сдвигов | До лечения |     | На фоне лечения |      |
|--------------------------------|------------|-----|-----------------|------|
|                                | n          | %   | n               | %    |
| Нормологические                | —          | —   | 3               | 25   |
| Аллерго-подобные               | 5          | 41  | 8               | 66,6 |
| Интоксикационно-подобные       | 1          | 8,3 | —               | —    |
| Катаболически-подобные         | 3          | 25  | 1               | 9,1  |
| Дистрофически-подобные         | 3          | 25  | —               | —    |

Таблица 3  
Классификация ЛКС-сдвигов в моче при наиболее тяжелых формах гломерулонефритов

| Характер семиотического сдвига   | Число наблюдений | %   |
|----------------------------------|------------------|-----|
| Аллерго-подобный                 | —                | —   |
| Интоксикационно-подобный         | 1                | 5   |
| Дистрофически-подобный           | 4                | 20  |
| Аутоиммунотипический             | —                | —   |
| Катаболически-подобный           | 14               | 70  |
| Аллерго-интоксикационно-подобный | 1                | 5   |
| Всего                            | 20               | 100 |



нически обоснованными критериями тяжести гломерулонефрита: при повышении тяжести заболевания возрастал вклад катаболически- и дистрофически-подобных сдвигов. Аналогичная зависимость получена нами и относительно сдвигов в моче, что подтверждает предположение о соответствии гидролитически-направленных сдвигов в моче при гломерулонефрите общей отягощенности организма. С целью проверки данного факта мы сравнили встречаемость семиотических сдвигов в моче при различных вариантах гломерулонефрита с клинико-лабораторными данными, используемыми для оценки тяжести заболевания.

Отечный синдром при ГНМИ отсутствовал только у 1 ребенка (6,6%), у 3 детей (20%) отмечалась умеренная пастозность век и голеней, у 4 больных (26%) выявлялись распространенные периферические отеки и у 6 (40%) — периферические отеки сочетались с асцитом. У всех 6 больных с распространенными периферическими и полостными отеками выявлялись катаболически- (у 2) и дистрофически-подобные (у 4) семиотические сдвиги, в то время как, в среднем, по всей популяции гломерулонефритов они отмечались только у 59%. При ХГН отечный синдром встречался достаточно редко (36%). Вместе с тем из 9 детей с ХГН и наличием отечного синдрома у 4 отмечался катаболически-подобный, у 4 — дистрофически-подобный и 1 — смешанный сдвиг ЛК-спектра мочи. Таким образом, рассматривая отечный синдром как показатель тяжести гломерулонефрита, можно утверждать, что катаболически- и дистрофически-подобные сдвиги в моче отражают более тяжелое течение заболевания.

Многие принятые в клинической практике исследования мочи при гломерулонефритах обладают предельно низкой информативностью. Малоинформативным оказалось определение относительной плотности мочи; ни в одном наблюдении не выявлено глюкозурии. Лейкоцитурия на момент обследования отсутствовала в подавляющем большинстве случаев (94%) и лишь незначительная лейкоцитурия (до 10–20 в п/зр.) была выявлена у 3 детей (7,5%). Такой показатель, как гематурия, был абсолютно неинформативным при ГНМИ, так как отсутствовал у 13 из 15 больных (86,6%). Более информативной оказалась гематурия при других вариантах гломерулонефрита, выявляясь в 14 случаях (56%) хронического гломерулонефрита и во всех наблюдениях острого гломерулонефрита. При ХГН во всех случаях значительной гематурии (до 50 в п/зр. и выше) выявлялись гидролитически-направленные сдвиги (у 3 — интоксикационно-подобные и у 2 — катаболически- и дистрофически-подобные). У 3 больных с острым гломе-

рулонефритом с гематурией, достигающей уровня «все поля зрения», наблюдался катаболически-подобный сдвиг. Таким образом, нам удалось проследить взаимосвязь гидролитически-направленных сдвигов ЛК-спектра мочи со степенью гематурии.

В клинико-лабораторной практике достаточно информативными считаются методы, регистрирующие белок в моче. При гломерулонефритах протеинурия различной степени выраженности наблюдалась у большинства больных (92%). Сам факт протеинурии подчеркивает то обстоятельство, что методы, дифференцирующие субфракционный состав экскретируемых белковых ингредиентов, могут быть особенно информативными для диагностики сдвигов в моче. Но если при гломерулонефрите частота значимых ответов ЛКС мочи находится на близком уровне относительно биохимических методов, регистрирующих белок в моче, то по дифференциации сдвигов он заметно превосходит последний. Так, на момент обследования умеренная протеинурия (до 1 г/л) отмечалась у 12 больных с гломерулонефритом (24,5%), от 1 до 3 г/л — у 16 (32,6%), от 3 до 5 г/л — у 3 (6,1%), от 5 до 10 г/л — у 11 (22,4%) и более 10 г/л — у 3 (6%). У 12 из 16 детей (75%) с протеинурией более 3 г/л выявлялись дистрофически- и катаболически-подобные сдвиги ЛК-спектра, а у 2 — аллерго-подобные и у 2 — смешанные. Появление сдвигов ЛК-спектра, связанных с экскрецией высокомолекулярных субфракций, появляющихся при протеинурии более 5 г/л (смешанные) и более 10 г/л (аллерго-подобные), по-видимому, отражает более тяжелое поражение почечной ткани.

При пиелонефрите уровень протеинурии значительно менее информативен. Однако увеличение экскреции белка с мочой всегда свидетельствует о тяжести поражения почек. В нашем случае протеинурия в общем анализе мочи на момент исследования методом ЛКС отсутствовала или носила следовой характер у 26 детей (59%), содержание белка до 0,1 г/л наблюдалось у 4 пациентов (9,1%), от 0,1 до 0,5 г/л — у 9 больных (20,5%) и у 4 — выше 0,5 г/л (9%). Протеинурия 0,1 г/л и выше была выявлена у 7 из 10 детей (70%) с катаболически- и дистрофически-подобными сдвигами; причем у 3 из 4 — более 0,5 г/л. В свою очередь, из 26 детей с нормологическими, аллерго- и аллерго-аутоиммунopodobными сдвигами протеинурия более 0,1 г/л выявлялась только у 6 детей (23%). Во всех 8 случаях интоксикационно-подобных сдвигов протеинурия либо отсутствовала, либо носила следовой характер.

Лейкоцитурия является более патогномичным симптомом пиелонефрита. На момент



обследования незначительная лейкоцитурия (до 5 в п/зр.) была выявлена у 11 больных (25%), до 20 в п/зр. — у 21 ребенка (48%), до 50 в п/зр. — у 8 (18,2%) и резко выраженная лейкоцитурия (все п/зр.) — у 4 пациентов (9%). Лейкоцитурия 20 в п/зр. и выше наблюдалась у 6 из 10 детей (60%) с катаболически-, дистрофически-подобными сдвигами и у 14 из 17 детей (82%) с аллерго-подобными сдвигами. Сцепленность аллерго-подобных сдвигов при пиелонефрите с лейкоцитурией, по-видимому, отражает преимущественную связь их с местным воспалительным процессом в мочевыводящих путях, тогда как дистрофически- и катаболически-подобные сдвиги в большей степени отражают заинтересованность тубулоинтерстициальной ткани.

При анализе встречаемости отдельных сдвигов ЛК-спектра в моче относительно основных клинических симптомов пиелонефрита было выявлено, что фебрильная и субфебрильная температура тела на момент исследования мочи наблюдалась у всех пациентов с дистрофически-подобными и у большинства детей (71%) — с катаболически-подобными сдвигами в моче, а также у половины больных — с аллерго-подобными сдвигами, у 1 из 2 детей — с аллерго-аутоиммунноподобными, у 1 ребенка (14,3%) — с нормологическими сдвигами и у 1 из 7 (14,3%) — с интоксикационно-подобными. Абдоминальный болевой синдром сохранялся на момент обследования у 23 детей (52%), отмечаясь у всех пациентов с дистрофически-подобными сдвигами, у 5 детей с катаболически-подобными (71%), у 4 (57%) — с интоксикационно-подобными, у 8 (47%) — с аллерго-подобными и у 3 — с нормологическими сдвигами (43%). В 2 наблюдениях смешанных аллерго-аутоиммунноподобных сдвигов абдоминальный болевой синдром отсутствовал. Дизурические явления на момент обследования встречались крайне редко, сохраняясь лишь у 5 детей (11%).

Относительно степени активности пиелонефрита было выявлено, что 9 из 10 случаев катаболически- и дистрофически-подобных сдвигов наблюдались при высокой степени активности заболевания (90%). Тогда как в группе с нормологическими, аллерго- и аллерго-аутоиммунными сдвигами этот процент был несколько ниже (61%). Следует отметить, что такой интегральный показатель, как степень активности, устанавливается по совокупности клинико-лабораторных данных не столько на момент обследования, сколько с учетом всей картины заболевания. Дети поступают в стационар в различные сроки от момента обострения и начала антибактериальной терапии. Последнее обстоятельство может носить существенный вклад. Поэтому мы проанализиро-

вали зависимость различных семиотических сдвигов ЛК-спектра мочи от длительности заболевания с момента обострения к моменту взятия анализа мочи на ЛКС и выявили зависимость от остроты процесса только для дистрофически-подобных сдвигов (все случаи наблюдались при длительности обострения до 10 сут). Таким образом, относительно клинических проявлений пиелонефрита нами выявлена связь катаболически- и дистрофически-подобных сдвигов с более тяжелым течением заболевания.

Наиболее патогномоничными для пиелонефрита оказались аллерго-подобные семиотические сдвиги мочи. Они выявлялись с одинаковой частотой как в дебюте пиелонефрита, так и при обострении хронического процесса (независимо от длительности обострения и степени активности пиелонефрита), на фоне выраженной клинической симптоматики и умеренной. Единственный параметр, с которым данные сдвиги были сцеплены, — это уровень лейкоцитурии, т. е. аллерго-подобные сдвиги, по-видимому, отражают локальный воспалительный процесс. Дистрофически- и катаболически-подобные сдвиги ЛК-спектра в моче при пиелонефрите, выявляясь при более тяжелом течении заболевания, как правило, в острый период, при наличии выраженной клинической симптоматики и высокой степени активности воспалительного процесса, сопровождаясь наиболее значительной протеинурией (независимо от уровня лейкоцитурии), по-видимому, отражают большую заинтересованность тубулоинтерстициальной ткани.

В результате проведенного исследования нами установлена связь отдельных семиотических сдвигов в моче с тяжестью клинического течения пиелонефрита, что позволит использовать ЛКС мочи для оценки тяжести поражения почек при пиелонефрите и контроля за эффективностью проводимой терапии.

Наименее информативными являются обычные методы исследования мочи в диагностике и мониторинге мочекаменной болезни, так как при небольших конкрементах и отсутствии активной фазы сопутствующего калькулезного пиелонефрита, изменений в общем анализе мочи, как правило, не наблюдается. Проявления пиелонефрита на момент обследования отмечены нами у 5 больных с МКБ (18,5%). Пиелонефрит характеризовался стертым клиническим течением, проявляясь только мочевым синдромом. Протеинурия в общем анализе мочи отсутствовала или носила следовой характер у 24 детей (89%), у 2 больных — не превышала 0,2 г/л и только у 1 ребенка — была выше 0,5 г/л. Лейкоцитурия отсутствовала у 23 детей (85%), незначительная лейкоцитурия (до 10–20 в п/зр.)



выявлялась у 4 больных (14%). Даже такой патогномоничный для МКБ мочевого синдром, как гематурия, отсутствовал на момент обследования у большинства детей (78%), у 3 больных (11%) выявлялась незначительная гематурия (3–5 в п/зр.), у 2 (22%) — до 20 в п/зр. и у 1 ребенка — до 50 в п/зр. Кристаллурия, часто сопутствующая МКБ, наблюдалась у 8 детей (29%). Столь скудные изменения в анализах мочи не позволяют обсуждать их относительно субфракционных сдвигов в моче.

Однако из 8 больных с наиболее тяжелыми формами уrolитиаза у 2 на момент обследования были выявлены аллерго-подобные сдвиги ЛК-спектра мочи, у 1 — интоксикационно-подобные, у 2 — катаболически-подобные и у 3 — аутоиммуноподобные. Следует отметить, что в общей популяции больных с МКБ наиболее часто встречались аллерго-подобные и катаболически-подобные сдвиги (см. табл. 1). Из 6 наблюдений с аллерго-подобными сдвигами тяжелое течение уrolитиаза отмечалось у 2 (33%) и у 2 из 9 случаев катаболически-подобных сдвигов (22%). В дальнейшем при обследовании детей с МКБ в динамике заболевания выявлено, что наиболее типичными являются трансформации катаболически-подобных сдвигов в аллерго-подобные и наоборот. По-видимому, для мочекаменной болезни, в отличие от рассмотренных выше нозологических форм, катаболически-подобные сдвиги в моче являются более благоприятными, тогда как аутоиммуноподобные, характеризующиеся экскрецией сверхвысокомолекулярных ингредиентов, следует считать наиболее тяжелыми (из 4 наблюдений с аутоиммуноподобными сдвигами 3, 75%, сопровождались тяжелым течением). По-видимому, повышение общей гидролитической активности крови у больных с МКБ приводит к развитию мембранодеструктивных процессов и появлению в моче высокомолекулярных компонентов, которые, в свою очередь, могут служить промоторами кристаллообразования [1]. Поэтому обнаружение аутоиммуноподобных сдвигов в моче при МКБ следует считать неблагоприятным прогностическим признаком относительно рецидивов камнеобразования.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования мочи больных с гломерулонефритом, пиелонефритом и МКБ методом ЛКС показали, что изменения субфракционного состава мочи при перечисленных заболеваниях почек являются дифференциально-значимыми и отражают тяжесть патологического процесса. При гломерулонефритах лидируют сдвиги ЛК-спектра мочи, связанные

с увеличением вклада в светорассеяние низко- и средномолекулярных субфракций (интоксикационно-, катаболически- и дистрофически-подобные). Вместе с тем, при пиелонефрите и мочекаменной болезни существенно возрастает вклад аллерго-подобных и аутоиммуноподобных семиотических сдвигов мочи, связанных с экскрецией высоко- и сверхвысокомолекулярных субфракций. Из этого следует, что пиелонефрит и МКБ характеризуются в основном локальным процессом в почках и мочевыводящих путях, тогда как при гломерулонефрите доминируют системные нарушения. Это подтверждается результатами сопоставления субфракционного состава сыворотки крови и мочи. При гломерулонефритах гидролитически-направленные сдвиги сывороточного гомеостаза сочетались с гидролитически-направленными сдвигами в моче в 68% случаев (при тяжелом течении гломерулонефрита — в 83% случаев), тогда как при пиелонефрите — только в 28%.

Выявлена зависимость характера семиотических сдвигов в моче от тяжести патологического процесса: катаболически- и дистрофически-подобные сдвиги при гломерулонефрите и пиелонефрите сочетались с более тяжелым течением заболевания, а при МКБ, напротив, с более благоприятным течением. В то же время, выявление аутоиммуноподобных сдвигов при МКБ является неблагоприятным прогностическим признаком, свидетельствующим о выраженной деструкции мембран эпителия нефрона.

Следует отметить перспективность одновременного исследования субфракционного состава сыворотки крови и мочи, так как ЛКС сыворотки крови дает информацию о характере патологического процесса и тяжести его для всего организма, а ЛКС мочи — о характере и степени выраженности локального патологического процесса. А взаимоотношение локального процесса с общеорганизменными (системными) нарушениями является одним из важных вопросов клинической лабораторной диагностики. Дело в том, что локальный процесс, с одной стороны, может означать высокую резистентность организма в целом (локализует процесс), с другой стороны, — низкую резистентность организма, не препятствующего развитию общеорганизменных нарушений. Поэтому сама по себе локальность не всегда характеризует адекватность терапевтических мероприятий. Например, острый пиелонефрит, несмотря на выраженные клинические проявления и общеорганизменные сдвиги, в прогностическом плане является менее тяжелым для организма, чем хронический вяло текущий процесс.



**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

1. Изменения субфракционного состава мочи при гломерулонефрите, пиелонефрите и мочекаменной болезни являются дифференциально-значимыми.

2. Сдвиги в ЛК-спектрах мочи при различных заболеваниях почек отражают характер морфофункциональных изменений основных почечных структур.

3. Одновременное использование ЛКС сывотки крови и мочи позволяет оценить степень выраженности локального процесса и общеорганизменных нарушений.

4. Метод ЛКС, являясь простым и высокоавтоматизированным, выгодно дополняет используемый каскад методов, что обеспечивает целесообразность применения его в качестве экспертной системы оценки тяжести патологического процесса и эффективности проводимой терапии при заболеваниях почек у детей.

**БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК**

1. Жмуров В.А., Казеко Н.И., Лернер Г.Я. и др. Показатели дестабилизации клеточных мембран у больных мочека-

менной болезнью // Урол. и нефрол.—1991.—№ 3.—С. 12–15.

2. Меньшиков В.В. Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник.—М.: Медицина, 1987.—С. 48–50.

3. Сазонец О.И., Бируля И.В., Хоровская Л.А. и др. Исследование различных биологических жидкостей методом лазерной корреляционной спектроскопии у больных бронхиальной астмой // Клини. и лаб. диагностика.—1997.—№ 5.—С. 84.

4. Тимчик В.Г., Горбенко И.А., Хоровская Л.А. и др. Возможности метода лазерной корреляционной спектроскопии в оценке эффективности ингаляционной терапии аэрофитами у больных хроническим бронхитом // Сб. трудов 3-го Национальн. конгресса по курортному делу и натуротерапии.—СПб., 1998.—С. 160–161.

5. Хлебникова Н.Н., Таринец В.Л., Карганов М.Ю. и др. Перспективы применения метода лазерной корреляционной спектроскопии слезной жидкости в диагностике тяжести патологического процесса при консервативных и оперативных методах лечения глазных болезней // Лазерная медицина.—1999.—№ 3–4.—С. 25–31.

6. Ahmed Z., Lee J. Asymptomatic urinary abnormalities. Hematuria and proteinuria // Med. Clinics of North America.—1997.—Vol. 81.—P. 641–651.

Поступила в редакцию 09.10.2000 г.



© Коллектив авторов, 2001  
УДК 616.153.915:616.379-008.64:616.61

*В.А.Добронравов, А.А.Жучихина, И.А.Карпова, И.Г.Крупоткина, М.М.Мнускина, М.Н.Остроумова*

## НАРУШЕНИЯ ЛИПИДНОГО СОСТАВА КРОВИ У БОЛЬНЫХ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ I ТИПА С НЕФРОПАТИЕЙ

*V.A.Dobronravov, A.A.Zhuchikhina, I.A.Karpova, I.G.Krupotkina, M.M.Mnuskina, M.N.Ostroumova*

## LIPID DISORDERS IN TYPE I DIABETIC PATIENTS WITH NEPHROPATHY

Кафедра пропедевтики внутренних болезней Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова, Городской диабетологический центр, Городской диагностический центр № 1, Санкт-Петербург, Россия

### РЕФЕРАТ

Обследованы 195 больных с сахарным диабетом (СД) I типа. Из них у 87 поражение почек отсутствовало (экскреция альбумина менее 20 мкг/мин), у остальных определены различные стадии диабетической нефропатии (ДН). У больных с ДН в стадии микроальбуминурии выявлено повышение содержания в циркуляции общего холестерина (ОХ), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП). При дальнейшем прогрессировании ДН отмечены рост содержания липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП), триглицеридов (ТГ) и снижение липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). В результате пошагового регрессионного анализа установлено, что на концентрацию ОХ влияют уровень суточной протеинурии (СП), гликированного гемоглобина (HbA1c) и индекс массы тела (ИМТ). ЛПНП связан только с выраженностью СП. Концентрация мочевой кислоты (МК), HbA1c и длительность артериальной гипертензии (АГ) были предикторами сывороточного уровня триглицеридов (ТГ). Уровень ЛПОНП был связан с МК и длительностью АГ, а ЛПВП — с МК и курением.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, протеинурия, диабетическая нефропатия, дислипидемия.

### ABSTRACT

An examination of 195 patients with type 1 diabetes mellitus (DM) has shown that 87 of them had no damages to the kidneys (excretion of albumin <20 mkg/min), the rest of them had different stages of diabetic nephropathy (DN). Higher content of total cholesterol (TCh) in the circulation, low density lipoproteins (LDL) was diagnosed in patients with DN at the stage of microalbuminuria. Further progression of DN were characterized by growing content of very low density lipoproteins (VLDL), triglycerides (TG) and by the lessening of high density lipoproteins (HDL). The stepwise regression analysis has shown that the concentration of TCh is influenced by the level of diurnal proteinuria (DP), glycosylated hemoglobin (HbA1c) and body mass index. LDL is associated only with the degree of DP. The uric acid concentration, HbA1c and the length of arterial hypertension were the predictors of serum triglyceride level. The level of VLDL correlated with uric acid and length of AH, while LDL — with uric acid and smoking.

**Key words:** diabetes mellitus, proteinuria, diabetic nephropathy, dislipidemia.

### ВВЕДЕНИЕ

Нарушения обмена липопротеидов рассматривают как один из механизмов прогрессирования почечной патологии при недиабетических нефропатиях [15, 16]. В клинической практике у больных с сахарным диабетом (СД) гиперлипидемия (ГЛП) играет крайне важную роль, очевидно, являясь источником макрососудистых осложнений. У больных с диабетической нефропатией (ДН) липидные нарушения выражены в большей степени, чем при другой почечной патологии, поскольку при сахарном диабете (СД) развитию ГЛП способствуют ряд факторов — снижение активности липопроте-

идлазы и повышение синтеза триглицеридов на фоне кетоза и гипергликемии, неферментное гликирование липопротеидов и нарушение их внутриклеточного метаболизма [3, 20].

Есть достаточно веские основания предполагать, что липидные аномалии влияют и на развитие ДН [5, 13]. В значительном количестве работ выявлены развитие и нарастание ГЛП по мере развития и прогрессирования ДН [2, 4]. Депозиты липопротеидов обнаруживают в почечной ткани при экспериментальном СД [10, 14]. Однако, помимо почечной патологии, на концентрацию липопротеидов в циркуляции могут влиять целый ряд факторов, которые



большинством исследователей не учитывались. Поэтому основной целью представляемой работы являлось исследование относительного влияния ДН *per se* и других клинических факторов на развитие ГЛП у больных с СД I типа.

### ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

С 1997 по 2000 г. нами были обследованы 195 больных с СД I типа, из них 87 — с нормоальбуминурией (<20 мкг/мин), 35 — с микроальбуминурией (МАУ; 20–200 мкг/мин), 44 — с явной протеинурией и 29 — с диабетической нефропатией (ДН) в стадии хронической почечной недостаточности (ХПН).

Уровень альбуминурии определяли методом кинетической нефелометрии на автоматическом анализаторе Aray-360 (фирма «Beckman», США). У всех пациентов определяли содержание в сыворотке крови общего холестерина (ОХ), триглицеридов (ТГ) ферментативным методом (фирма «Bioscop», ФРГ). Липопротеиды высокой плотности (ЛПВП) определяли прямым иммунологическим методом (фирма «Bioscop», ФРГ), с последующим расчетом содержания липопротеидов низкой и очень низкой плотности (соответственно, ЛПНП и ЛПОНП). Также определяли концентрацию гликированного гемоглобина (HbA1c) методом колоночной хроматографии (фирма «Bio-Rad», США) и мочевой кислоты (МК) уриказным методом (фирма «Bioscop», ФРГ).

Регистрировали ряд клинических параметров, включая пол, возраст, продолжительность СД, наличие артериальной гипертензии (АГ; АД ≥ 140/90 мм рт. ст.) и ее продолжительность, АГ у родителей больного с СД, индекс массы тела (ИМТ), наличие привычки табакокурения, а также суточную дозу инсулина.

Статистические методики включали определение различия в группах с помощью двустороннего t-критерия и точного двустороннего критерия Фишера, а также применение множественного пошагового линейного регрессионного анализа. Уровнем достоверности считали значения  $p < 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТЫ

У больных с нормоальбуминурией (НАУ) все исследованные показатели липидного обмена были в пределах нормальных значений (табл. 1). В группе пациентов с МАУ по сравнению с нормоальбуминурическими больными было отмечено достоверное повышение уровня ОХ и ЛПНП. При развитии протеинурической стадии ДН сохранялась тенденция к дальнейшему росту уровня ОХ, ЛПНП. В этой стадии отмечено достоверное увеличение концентрации ЛПОНП и ТГ в сравнении с группой больных с СД и нормальной экскрецией альбумина с мочой. В группе пациентов с ХПН все исследованные показатели липидного обмена достоверно отличались от таковых в группе больных с НАУ. По сравнению с протеинурической стадией ДН при развитии ХПН обнаружили достоверное повышение содержания ОХ в сыворотке крови. Таким образом, установлено, что развитие и прогрессирование дислипидотеидемии определенно связано с прогрессированием ДН от НАУ до ХПН. Происходит рост сывороточных концентраций ОХ, ТГ, ЛПНП и ЛПОНП, а также снижение ЛПВП. Однако сравниваемые группы больных отличались по другим исследованным параметрам, потенциально спо-

Таблица 1

Показатели липидного обмена и клинические данные у больных с НАУ и различными стадиями ДН ( $\bar{X} \pm m$ )

| Признак                   | НАУ          | МАУ                      | Протеинурия              | ХПН                        |
|---------------------------|--------------|--------------------------|--------------------------|----------------------------|
| Количество наблюдений     | 87           | 35                       | 44                       | 29                         |
| Пол мужской, %            | 27,6         | 51,4 <sup>a</sup>        | 40,9 <sup>a</sup>        | 58,6 <sup>b</sup>          |
| Возраст, лет              | 43,0 ± 1,6   | 36,1 ± 3,0 <sup>a</sup>  | 36,6 ± 2 <sup>a</sup>    | 40,9 ± 3,1                 |
| Продолжительность СД, лет | 18,7 ± 0,5   | 18,0 ± 1,4               | 19,8 ± 1,0               | 22,0 ± 3,1 <sup>a</sup>    |
| АГ:                       |              |                          |                          |                            |
| отсутствует, %            | 72,4         | 51,4 <sup>a</sup>        | 41 <sup>a</sup>          | 0 <sup>c</sup>             |
| транзиторная, %           | 27,6         | 31,4                     | 18                       | 41,4                       |
| стабильная, %             | 0            | 17,1 <sup>c</sup>        | 18 <sup>c</sup>          | 58,6 <sup>c</sup>          |
| Длительность АГ, лет      | 2,5 ± 0,7    | 2,3 ± 0,9                | 3,2 ± 1,0                | 5,1 ± 1,1 <sup>a</sup>     |
| АГ у родителей, %         | 55,5         | 65,2                     | 59,4                     | 55,0                       |
| Курение, %                | 11,1         | 40,0 <sup>b</sup>        | 46,0 <sup>b</sup>        | 52,2 <sup>b</sup>          |
| HbA1c, %                  | 10,05 ± 0,24 | 10,38 ± 0,26             | 11,05 ± 1,1              | 9,83 ± 0,32                |
| Мочевая кислота, ммоль/л  | 174 ± 9      | 212 ± 10 <sup>a</sup>    | 220 ± 16 <sup>b</sup>    | 370 ± 18 <sup>c d</sup>    |
| ОХ, ммоль/л               | 5,10 ± 0,12  | 5,69 ± 0,21 <sup>b</sup> | 6,06 ± 0,23 <sup>c</sup> | 7,17 ± 0,19 <sup>c d</sup> |
| ТГ, ммоль/л               | 1,14 ± 0,07  | 1,34 ± 0,13              | 1,78 ± 0,22 <sup>b</sup> | 2,32 ± 0,12 <sup>c</sup>   |
| ЛПВП, ммоль/л             | 1,57 ± 0,05  | 1,59 ± 0,07              | 1,53 ± 0,09              | 1,39 ± 0,08 <sup>a</sup>   |
| ЛПНП ммоль/л              | 2,94 ± 0,12  | 3,74 ± 0,20 <sup>b</sup> | 4,16 ± 0,22 <sup>b</sup> | 4,34 ± 0,18 <sup>c</sup>   |
| ЛПОНП, ммоль/л            | 0,53 ± 0,04  | 0,63 ± 0,07              | 0,79 ± 0,11 <sup>b</sup> | 0,90 ± 0,1 <sup>c</sup>    |
| Инсулин, ЕД/сут           | 50 ± 3       | 51 ± 2                   | 48,5 ± 2                 | 38,6 ± 3 <sup>b</sup>      |

Примечание. а —  $p \leq 0,03$  по сравнению с НАУ; б —  $p \leq 0,01$  по сравнению с НАУ; с —  $p \leq 0,001$  по сравнению с НАУ; d —  $p < 0,02$  по сравнению с протеинурической стадией ДН.



собным влиять на уровень показателей липидного обмена — долям лиц мужского пола и курильщиков, выраженности и продолжительности АГ, длительности СД (см. табл. 1).

Для определения клинических факторов, связанных с развитием дислипотеидемии, был проведен множественный пошаговый регрессионный анализ, в котором роль зависимой переменной играл один из показателей липидного обмена, а независимыми переменными были остальные клинические параметры. Этот метод позволил выделить среди последних те, которые были достоверно и независимо связаны с показателями липидного обмена (табл. 2). Во всех случаях достоверность окончательной модели была достаточно высокой ( $p < 0,001$ ).

Таблица 2

**Независимые клинические факторы, связанные с показателями липидного обмена (по данным множественного пошагового регрессионного анализа)**

| Зависимая переменная | Независимые переменные                                                                | F    | R <sup>2</sup> |
|----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|------|----------------|
| ОХ                   | Суточная протеинурия ( $p=0,0006$ ), ИМТ ( $p=0,036$ ), HbA1c ( $p=0,039$ )           | 16,9 | 0,352          |
| ТГ                   | Мочевая кислота ( $p=0,00006$ ), HbA1c ( $p=0,029$ )<br>Длительность АГ ( $p=0,043$ ) | 11,2 | 0,354          |
| ЛПВП                 | Мочевая кислота ( $p=0,0007$ )<br>Курение ( $p=0,04$ )                                | 7,2  | 0,189          |
| ЛПНП                 | Суточная протеинурия ( $p=0,00002$ )                                                  | 12,4 | 0,286          |
| ЛПОНП                | Мочевая кислота ( $p=0,0007$ )<br>Длительность АГ ( $p=0,043$ )                       | 11,3 | 0,346          |

## ОБСУЖДЕНИЕ

В данном исследовании продемонстрированы развитие и усугубление дислипотеидемии по мере развития и прогрессирования ДН от микроальбуминурической стадии до почечной недостаточности. Нами установлено, что липидные нарушения появляются, начиная с относительно ранних стадий ДН (МАУ), и заключаются в повышении концентрации ОХ и ЛПНП. Подобные данные были получены и в других исследованиях [7, 8]. В некоторых опубликованных работах обнаруживали повышение уровня липидов только в протеинурической стадии ДН [9, 20]. Ряд авторов находили увеличение ЛПОНП и ТГ при развитии МАУ, концентрации же ОХ, ЛПНП и ЛПВП достоверно не отличались от характерных для больных с НАУ [12]. Столь же разноречивые данные касаются и липопротеина (а) [7, 12]. Очевидно, что на конечную концентрацию показателей ли-

пидного обмена потенциально могут влиять различные факторы. Предполагаем, что приведенные выше примеры несоответствия полученных в ряде исследований данных могли определяться различиями контингентов обследованных больных по уровню метаболического контроля, улучшение которого приводит к снижению гиперлипотеидемии [18], степени наследственной предрасположенности к нарушениям липидного спектра крови [1], распространенности АГ, курения, половому распределению в обследованных группах больных с СД. Поэтому мы поставили задачу выявить среди анализируемых признаков те, которые наиболее сильно связаны с исследованными показателями обмена липопротеидов.

При проведении мультивариантного анализа нами было выявлено, что определяющим уровнем ОХ и ЛПНП фактором является выраженность протеинурии, отражающая тяжесть диабетического гломерулосклероза. Похожие данные были получены S.O'Brien и соавт., которые при множественном анализе выявили связь между поражением клубочков (но не канальцев) и сывороточным уровнем ОХ и апопротеина В [17]. Существует достаточное количество исследований, в которых продемонстрирована депозиция липопротеидных комплексов в почечной ткани, а также пролит свет на некоторые механизмы «нефротоксичности» [15] этих молекул, связанные с их избыточным накоплением в клетках, увеличением продукции цитокинов и весьма напоминающие аналогичные процессы в стенке сосудов при атеросклерозе [6]. При этом остается открытым вопрос влияет ли прогрессирование и развитие почечной патологии *per se*, включая ДН, на изменение метаболизма липопротеидов или же нефропатия развивается преимущественно у больных с ГЛП. Тесную связь между выраженностью ДН и липидными нарушениями подтверждают данные о снижении ЛПНП на фоне спонтанного регресса протеинурии [5]. Учитывая вышеизложенное, можно предположить, что и регресс протеинурии, индуцированный лекарственной терапией, может вызвать снижение ОХ и ЛПНП.

Известно, что между ГЛП, АГ и избыточной массой тела у больных с инсулинорезистентностью существуют определенные взаимосвязи [19]. Выявленная нами положительная связь ИМТ, находящимся в пределах нормальных значений, с содержанием ОХ в крови у пациентов с инсулиновой недостаточностью требует дальнейшего уточнения. Повышение сывороточной концентрации ТГ, ЛПВП, ЛПОНП было достоверно связано с урикемией. На уровень ТГ и ЛПОНП также оказывала влияние дли-



тельность АГ, а на уровень ЛПВП — курение. Сывороточное содержание ОХ, как и сам сахарный диабет, были определены как независимые факторы риска развития хронической почечной недостаточности ХПН в недавно проведенном популяционном исследовании [11]. Нами установлено, что HbA<sub>1c</sub> является независимым фактором, определяющим сывороточное содержание ОХ и ТГ. Эта связь может иметь не только формальный характер, поскольку важное значение как в атерогенности липопротеидов, так и в неблагоприятном воздействии на ткань почек играют процессы их модификации за счет неферментного гликирования [14].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные показывают, что генез ГЛП при развитии ДН у больных с СД I типа носит мультифакториальный характер и определяется как прогрессированием почечной патологии, так и метаболическими изменениями, связанными с гипергликемическим статусом *per se*, курением, урикемией и длительностью персистенции АГ. Следовательно, терапия ДН, направленная на сдерживание ее развития и прогрессирования, должна дополняться воздействием на факторы, связанные с формированием липидных нарушений. Необходимы дополнительные исследования механизмов развития нарушений липидного обмена при ДН.

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Abraha A., Schultz C., Konopelska-Bahu. et al. Glycaemic control and familial factors determine hyperlipidaemia in early childhood diabetes // *Diabet. Med.*—1999.—Vol. 16, № 7.—P. 598–604.
2. Attman P.-O., Samuelsson O., Alaupovic P. Progression of renal failure: role of apoB-containing lipoproteins // *Kidney Int.*—1997.—Vol. 52, Suppl. 63.—P. 98–101.
3. Attman P.-O., Knight-Gibson C., Tavella M. et al. The compositional abnormalities of lipoproteins in diabetic renal failure // *Nephrol. Dial. Transplant.*—1998.—Vol. 13.—P. 2833–2841.
4. Bonnet F., Cooper M.E. Potential influence of lipids in diabetic nephropathy: insights from experimental data and clinical studies // *Diabetes Metab.*—2000.—Vol. 26, № 4.—P. 254–264.
5. Ellis D., Lloyd N., Becker D.J. et al. The changing course of diabetic nephropathy: Low-density lipoprotein cholesterol and blood pressure correlate with regression of proteinuria // *Am. J. Kid. Dis.*—1996.—Vol. 27.—P. 809–818.
6. Gin H., Rigalleau V., Aparicio M. Lipids, protein intake, and diabetic nephropathy // *Diabetes Metab.*—2000.—Vol. 26, Suppl. 4.—P. 45–53.
7. Groop P.H., Viberti G.C., Elliott T.G. et al. Lipoprotein(a) in type 1 diabetic patients with renal disease // *Diabet. Med.*—1994.—Vol. 11, № 10.—P. 961–967.
8. Groop P.H., Elliott T.G., Erstrand A. et al. Multiple lipoprotein abnormalities in type 1 diabetic patients with renal disease // *Diabetes*—1996.—Vol. 45, № 7.—P. 974–979.
9. Jensen T., Stender S., Deckert T. Abnormalities in plasma concentrations of lipoproteins and fibrinogen in type 1 (insulin-dependent) diabetic patients with increased urinary albumin excretion // *Diabetologia.*—1988.—Vol. 31, № 3.—P. 142–145.
10. Jin-Soo H., Yoshinori S., Kunio D. Rapid induction of glomerular lipodosis in ADA hamsters by streptozotocin // *Int. J. Exp. Pathol.*—1992.—Vol. 73.—P. 75–84.
11. Hsu C.Y., Bates D.W., Kuperman G.J., Curhan G.C. Diabetes, hemoglobin A(1c), cholesterol, and the risk of moderate chronic renal insufficiency in an ambulatory population // *Am. J. Kidney. Dis.*—2000.—Vol. 36, № 2.—P. 272–281.
12. Kapelrud H., Bangstad H.J., Dahl-Jorgensen K. et al. Serum Lp(a) lipoprotein concentrations in insulin dependent diabetic patients with microalbuminuria // *BMJ*—1991.—Vol. 303.—P. 675–678.
13. Krolewski A.S., Warram J.H., Christlieb A.R. Hypercholesterolemia — a determinant of renal function loss and deaths in IDDM patients with nephropathy // *Kidney Int.*—1994.—Vol. 45, Suppl. 45.—P. S125–131.
14. Miyata T., Sugiyama S., Suzuki D. et al. Increased carbonyl modification by lipids and carbohydrates in diabetic nephropathy // *Kidney Int.*—1999.—Vol. 56., Suppl. 71.—P. S54–S56.
15. Moorhead J.E., Chan M.K., El'Nahas M., Varghese Z. Lipid nephrotoxicity in chronic progressive glomerular and tubulointerstitial disease // *Lancet.*—1982.—Vol. II.—P. 1309–1311.
16. Moorhead J.E. Lipids and the pathogenesis of kidney disease // *Am. J. Kid. Dis.*—1991.—Vol. 27, Suppl. D.—P. 65–70.
17. O'Brien S.F., Watts G.F., Powrie J.K. et al. Lipids, lipoproteins, antioxidants and glomerular and tubular dysfunction in type 1 diabetes // *Diabetes Res. Clin. Pract.*—1996.—Vol. 32.—P. 81–90.
18. Perez A., Caixas A., Carreras G. et al. Lipoprotein compositional abnormalities in type I diabetes: effect of improved glycaemic control // *Diabetes Res. Clin. Pract.*—1997.—Vol. 36, № 2.—P. 83–90.
19. Tuck M. Glucose, insulin and insulin resistance as biochemical predictors of hypertension // *Am. J. Hypertens.*—1991.—Vol. 4.—P. 638–641.
20. Vannini P., Ciavarella A., Flammini M. et al. Lipid abnormalities in insulin-dependent diabetic patients with albuminuria // *Diabetes Care*—1984.—Vol. 7, № 2.—P. 151–154.

Поступила в редакцию 05.12.2000 г.



© Коллектив авторов, 2001

УДК 616.61-089.87-07-018:599.323.4

*В.А.Титова, И.К.Клемина, А.М.Есаян, В.В.Козлов, В.В.Барабанова*

## ИССЛЕДОВАНИЕ СТРУКТУРНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ОСТАВШИХСЯ НЕФРОНОВ КРЫС ПРИ СУБТОТАЛЬНОЙ НЕФРЭКТОМИИ

*V.A.Titova, I.K.Klemina, A.M.Essayan, V.V.Kozlov, V.V.Barabanova*

## INVESTIGATION OF STRUCTURAL CHANGES OF THE REST OF NEPHRONS IN RATS AFTER SUBTOTAL NEPHRECTOMY

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

## РЕФЕРАТ

Проведено обобщение материалов собственных работ коллектива авторов, посвященных исследованию механизмов повреждения оставшихся нефронов почки крыс при субтотальной нефрэктомии, в основу которого положены данные преимущественно морфологических исследований. Выделены определенные этапы развития структурных изменений клубочков. Анализируются результаты сравнительных исследований развития нефросклероза на разных линиях крыс, имеющих структурно-функциональные особенности сосудистой стенки. Обсуждаются механизмы влияния диеты с повышенным содержанием белка и малобелковой диеты на ранние структурные изменения капилляров клубочков.

**Ключевые слова:** субтотальная нефрэктомия, ранние структурные изменения.

## ABSTRACT

The materials of personal studies of the collective of investigators are devoted to researching the mechanisms of damage to the rest of the nephrons of the kidney in rats after subtotal nephrectomy based mainly on morphological data. The stages of the development of structural changes of glomeruli are determined. Results of comparative researches of the development of nephrosclerosis were analyzed in different strains of rats having structural-functional peculiarities of the vascular wall. Mechanisms of the influence of a diet with the increased content of proteins and of a diet with lower content of proteins on early structural changes in glomerular capillaries are discussed.

**Key words:** subtotal nephrectomy, early structural changes.

## ВВЕДЕНИЕ

Исследование структурных изменений в почках на терминальных стадиях развития почечной недостаточности практически не дает возможности идентифицировать исходное (первичное) заболевание, что позволяет полагать существование общих механизмов, которые обуславливают прогрессирование заболеваний почек в азотемический период [19]. Согласно существующим представлениям [6], общим механизмом, который обуславливает переход от нозологической фазы развития нефросклероза к синдромальной, является сосудистый фактор — развитие блока почечного кровотока на разных структурных уровнях, что объясняет интерес к экспериментальным исследованиям, которые могли бы дать возможность поэтапно исследовать влияние сосудистых нарушений на почечные структуры. Такой экспериментальной моделью стала субтотальная нефрэктомия (по-

этапная резекция почки), получившая оценку как модель хронического заболевания, при котором значительная редукция функционирующей массы сочетается с прогрессирующим гломерулярным склерозом и протеинурией [16, 23]. В данной работе авторы подводят итоги проводимых структурных исследований с целью исследования неиммунных механизмов повреждения оставшихся нефронов и апробации методов коррекции.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В экспериментах исследовали нормотензивных крыс линии Вистар, спонтанно гипертензивных крыс (СГК) и контрольных к ним нормотензивных крыс Вистар—Киото (ВКИ). Все животные к моменту операции имели возраст 8 нед. Животным удаляли полюс левой почки, а спустя 1 нед — правую почку [1]. В целом объем резецированной ткани составил 75–85%



от общей массы двух почек. В зависимости от целей эксперимента животные содержались на стандартной диете либо малобелковой и диете с белковой нагрузкой (с содержанием, соответственно, 18%, 4% и 40% белка животного происхождения). Перед первым этапом операции и перед забоем у крыс собирали мочу для биохимических исследований, кровь брали в момент проведения первого этапа операции и перед забоем. Контролем служили данные биохимических исследований крови и мочи ложно оперированных животных в соответствующие сроки после ложной операции. Все исследования проводили рутинными методами. Животных забивали в сроки: 1, 2, 4, 8 и 12 нед после субтотальной нефрэктомии. Оставшуюся почку фиксировали в формалине, срезы окрашивали гематоксилин-эозином, хромотропом и изучали с помощью светового микроскопа для оценки состояния и размера клубочков и развития тубулоинтерстициальных изменений (ТИИ). Выраженность морфологических изменений канальцев, клубочков, интерстиция и сосудов оценивали полукOLIчественно (0–3 балла).

Для статистической обработки материала использовали t-критерий Стьюдента и непараметрические методы корреляции.

Для трансмиссионного электронно-микроскопического исследования кусочки коркового вещества фиксировали в глутаральдегиде с последующим осмированием и заливкой в эпоксидные смолы. Ультратонкие срезы получали с помощью ультратома Ultracat (Reichert), которые просматривали в электронном микроскопе Hitachi-300. Параллельно для оценки подоцитного покрытия гломерулярных петель применили сканирующую электронную микроскопию [20]. Дополнительно исследовали гломерулярный фильтр с помощью электронно-гистохимических методик окраски на  $\text{Ca}^{2+}$  [10], гликозаминогликаны [21], а также метода перфузии хлористым лантаном [11, 22].

Исследование тромбоцитарного звена гемостаза проведено совместно с кафедрой патофизиологии [12, 13]. Подробно методики, использованные в каждой серии экспериментов, приводятся в оригинальных работах, ссылки на которые представлены в библиографическом указателе.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследование структурных изменений почки крыс Вистар методами световой и электронной микроскопии. У контрольных животных морфологическая картина состояния интерстиция и клубочков соответствовала норме [1, 23] (рис. 1, а, б). На ранних этапах после второго этапа операции (1 нед) в клубочках преобладали явления

внутреннего гидронефроза с расширением мочевого пространства Боуеновой капсулы (БК) клубочков при отсутствии либо слабой выраженности ТИИ. В клубочках наблюдалось расширение мочевого пространства БК, петли капилляров были спавшимися, в отдельных клубочках обнаруживался белковый выпот в капсулу. Просветы канальцев умеренно расширены, в единичных случаях наблюдались воспалительные изменения стромы, связанные с формированием послеоперационного рубца.

Через 2 нед у части животных сохранялись явления внутреннего гидронефроза в виде небольшого расширения БК, умеренного расширения просвета канальцев, местами был выражен отек стромы. В ряде клубочков отмечалась очаговая пролиферация клеток мезангия. Развитие ТИИ достигало различной степени выраженности. В ряде клубочков через 2 нед, помимо расширения капсулы, отмечалось небольшое увеличение диаметра клубочков, петли капил-

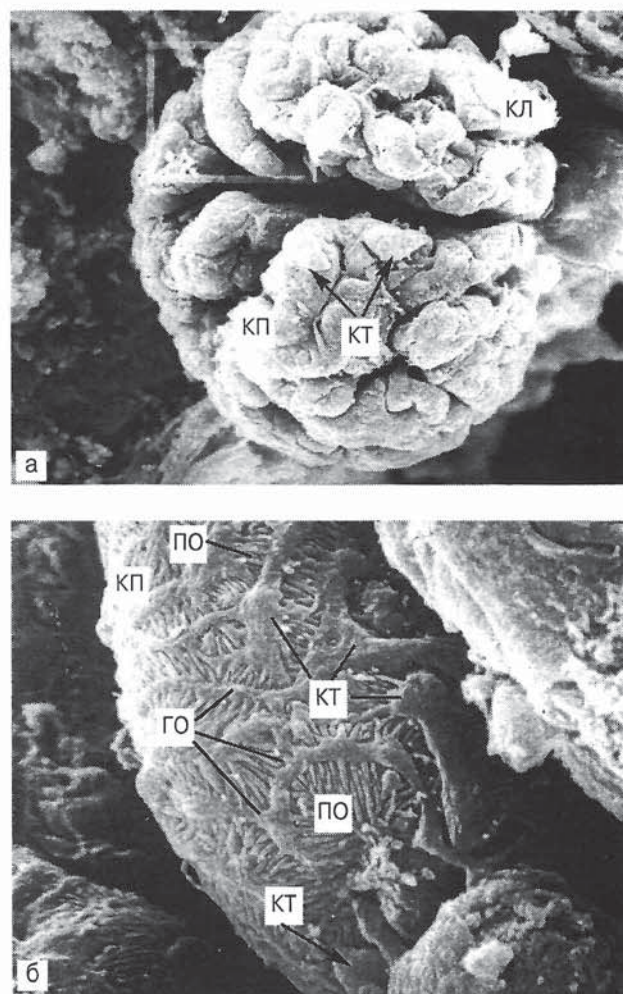


Рис. 1. Клубочек почки крысы линии Вистар, контроль.

а — сканирующая электронная микроскопия. б — капиллярная петля того же клубочка, выделенная на предыдущей фотографии.

КЛ — клубочек; КП — капиллярные петли; КТ — клеточные тела подоцитов; ГО — главные отростки подоцитов; ПО — подии. Ув.: а — 1000; б — 5000.



ляров были раздуты. В целом явления внутреннего гидронефроза держались до 2 нед после операции. В интерстиции наблюдались дистрофические изменения эпителия канальцев, вплоть до образования кист. Местами — тиреоидное перерождение канальцев. Эпителий оставшихся канальцев резко гипертрофирован, межклеточные щели расширены. При электронно-микроскопическом исследовании наблюдались признаки функционального напряжения подоцитов: увеличение числа микротрубочек и микрофиламентов, уплотнение матрикса педикул. Связь педикул с базальной мембраной была сохранена.

Через 4 нед после субтотальной нефрэктомии в оставшейся почке были увеличены размеры клубочков. В ряде клубочков капсулы были расширены. Имела место небольшая либо умеренная пролиферация клеток мезангия. При электронно-микроскопическом исследовании в цитоплазме подоцитов были увеличены число и размеры митохондрий, цистерн и вакуолей аппарата Гольджи; цистерны эндоплазматического ретикулаума расширены, нарастало количество рибосом. Ядра подоцитов были увеличены в размерах, часто встречались инвагинации ядер. Педикулы подоцитов в основном были сохранены, однако местами укорочены и расширены, определялось большое число микроворсинок на поверхности подоцитов и париетального эпителия капсулы. Эпителий проксимальных канальцев в отдельных участках был гипертрофирован, межклеточные щели расширены. В целом выраженность ТИИ варьировала от незначительных до выраженных. Картина этого периода соответствует периоду увеличения функции нефронов, что подтверждается имеющимися в литературе доказательствами развития гиперфункции нефронов в период 14–30 дней после субтотальной нефрэктомии [5, 17].

Через 8 нед в сравнении с предыдущим сроком наблюдения отмечалось значительное увеличение размеров клубочков: объем их вдвое превосходил первоначальный ( $p=0,01$ ); в большей степени выражена пролиферация клеток мезангия, увеличение мезангиального матрикса, сдавление ряда капиллярных петель. Ядра подоцитов и эндотелия были резко увеличены в размерах, отечны. В некоторых клубочках были видны сращения капилляров между собой с образованием лапчатости и сращений с капсулой. Электронно-микроскопические исследования выявили в подоцитах и мезангиальных клетках скопление осмиофильных гранул (рис. 2), что указывает на возникновение дефекта проницаемости гломерулярного фильтра для белка. Цитоплазма подоцитов местами была обеднена ор-

ганеллами, в отдельных капиллярных петлях были очагово слиты педикулы подоцитов.

Через 12–14 нед в ряде клубочков обнаруживался сегментарный склероз (рис. 3), в остальных клубочках — пролиферация клеток мезангия.

При электронно-микроскопическом исследовании вне зоны склероза — обилие осмиофильных гранул в подоцитах и мезангиальных клетках, запустевание цитоплазмы части подоцитов с деструкцией органелл и образованием вакуолей, полное слияние педикул подоцитов ряда капиллярных петель, в то время как в соседних петлях педикулы были сохранены. Наблюдались участки базальной

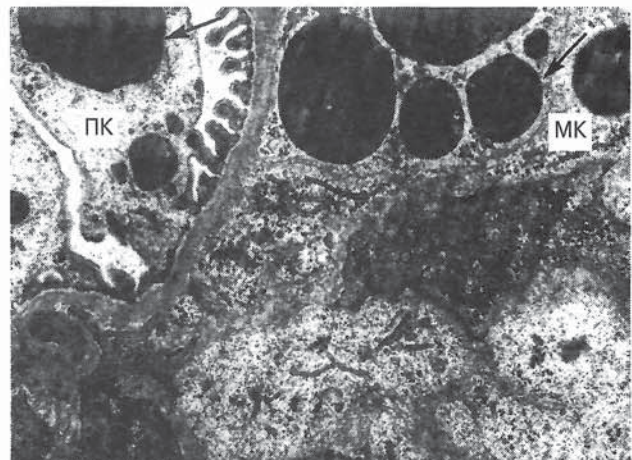


Рис. 2. Участок капиллярной петли крысы через 12 нед после операции субтотальной нефрэктомии.

Трансмиссионная электронная микроскопия. Видны осмиофильные белковые капли (стрелки) в цитоплазме подоцитов (ПК) и мезангиальных клеток (МК). Ув. 15 000.

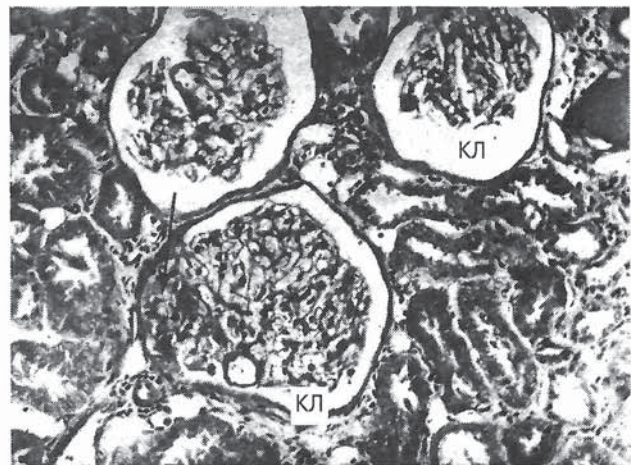


Рис. 3. Микрофотография светооптического препарата клубочка почки крысы линии Вистар через 12 нед после субтотальной нефрэктомии.

Стрелка указывает сегментарный склероз. Остальные обозначения те же, что на рис. 1. Ув. 300.



мембраны (БМ), лишенные подоцитарного покрытия (рис. 4).

Проведенный корреляционный анализ данных морфологического исследования у крыс линии Вистар, при котором сопоставлялись структурные изменения клубочков, канальцев и интерстиция, выявил достоверные связи (см. ниже).

Гистохимическое исследование сохранности анионных участков БМ и гликокаликса подоцитов и эндотелия показало, что в сравнении с контрольными животными, у которых окраска полианионными красителями выявила сохранность названных структур, через 12 нед после субтотальной нефрэктомии у животных наблюдается редукция окраски анионных структур. Анионное покрытие подоцитов у клеток, не подвергнувшихся деструкции, сохраняется в клеточной части и главном отростке и редуцируется на ножковых отростках при их деформации (рис. 5). На функционирующих канальцах сохраняется анионное покрытие щеточной каймы, цитолеммальных складок, в сохраненных участках интерстиция отчетливо виден гликокаликс эндотелия перитубулярных капилляров. При перфузии хлористым лантаном катионизированная часть метки у контрольных крыс оседает на гликокаликсе клеток гломерулярного фильтра, у оперированных крыс участки фильтра, подвергшиеся деструкции, не связывают катионизированный краситель. Прежде всего такие участки выявляются вблизи ворот клубочка. У контрольных животных *Lamina densa* задерживает некаатионизированную часть красителя, в то время как у оперированных животных функция *Lamina densa* нарушается, вследствие чего гранулы красителя определяются за пределами фильтра [11].

Гистохимическая реакция, выявляющая внутриклеточный  $\text{Ca}^{2+}$ , показала, что  $\text{Ca}^{2+}$ , являясь положительно заряженным элементом, связывается анионами гликокаликса, способствуя, таким образом, снижению отрицательного заряда ГФ. При морфометрическом исследовании ножковых отростков подоцитов было установлено, что при развитии экспериментальной ХПН на ранних этапах начинается расширение зоны контакта подия с базальной мембраной [10]. Введение ЭДТА контрольным крысам вызывало тенденцию к уменьшению длины контакта [10].

Биохимические исследования показали, что у крыс линии Вистар к 12 нед развивается уремия средней степени тяжести [1].

**Сравнительные исследования развития экспериментальной ХПН у крыс генетически разных линий.** Для проведения сравнительных исследований развития ХПН на разных линиях крыс использовали нормотензивных крыс линии

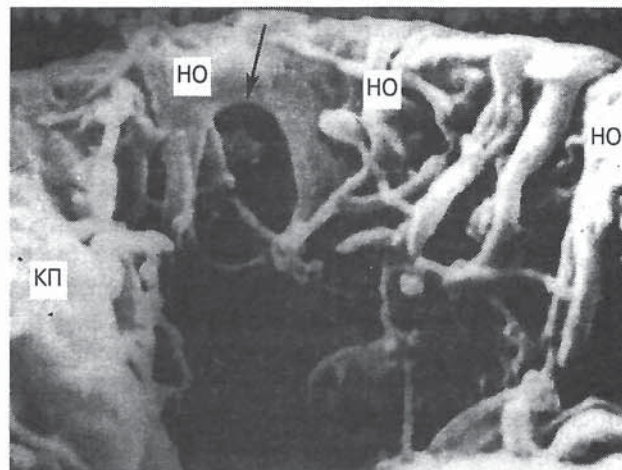


Рис. 4. Капиллярная петля клубочка почки крысы через 12 нед после субтотальной нефрэктомии.

Сканирующая электронная микроскопия. НО — деформированные ножковые отростки подоцитов. Стрелка указывает участок базальной мембраны, лишенный подоцитарного покрытия. Остальные обозначения те же, что на рис. 1. Ув. 15 000.

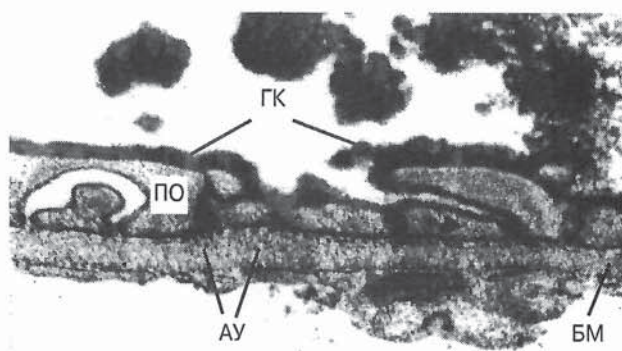


Рис. 5. Гломерулярный фильтр почки крысы через 8 нед после операции субтотальной нефрэктомии

Трансмиссионная электронная микроскопия. БМ — базальная мембрана; АУ — анионные участки; ГК — гликокаликс. Остальные обозначения те же, что на рис. 1. Окраска альциановым синим. Ув. 15 000.

Вистар, гипертензивных крыс сублинии СГК и ВКИ. При этом необходимо отметить, что предварительно у всех крыс в возрасте 8 нед, т. е. к моменту проведения операции, мы исследовали состояние сосудов почки, в частности артериол. По нашим данным, в этом возрасте крысы Вистар имели нормальную сосудистую стенку, крысы линии СГК имели утолщение меди и плазматическое пропитывание стенки. Наиболее интересной находкой было исследование сосудов крыс линии ВКИ, у которых также наблюдались изменения сосудистой стенки по гипертоническому типу, но выраженные в меньшей степени в сравнении с крысами линии СГК. Артериальное давление в этот период у всех крыс было нормальным. Через 12 нед после забоя у всех крыс развилась гипертензия, однако достоверных различий меж-



ду линиями не было [2]. Не было достоверных различий по показателям азотемии между крысами Вистар и ВКИ, однако азотемия была достоверно более выражена у крыс SGK. Крысы этой линии отличались плохой выживаемостью. Морфологические исследования показали, что у крыс SGK на каждом сроке забоя развитие склеротических изменений происходило быстрее, чем у крыс Вистар и ВКИ. На препаратах значительно больше были выражены ранние признаки повреждения эндотелия — фибрин и фибриновые тромбы в капиллярах, а также пролиферация мезангиальных клеток. К 12 нед после операции у них выявлен глобальный склероз клубочков (рис. 6) и выраженные ТИИ в отличие от крыс Вистар и ВКИ, у которых склероз в клубочках был сегментарным и ТИИ выражены в меньшей степени [2].

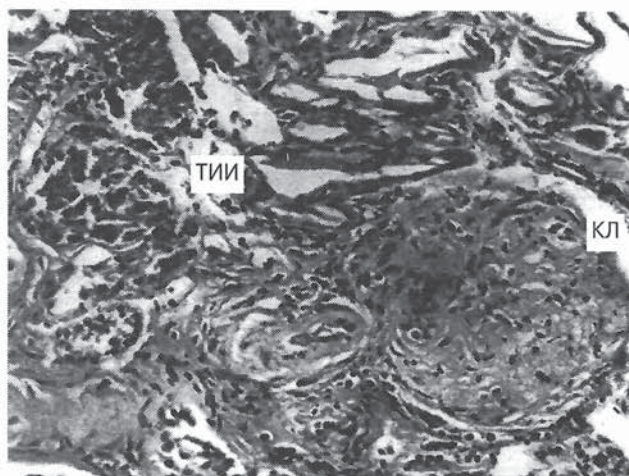


Рис. 6. Микрофотография светопрепарата почки крысы линии SGK через 12 нед после субтотальной нефрэктомии. КЛ — totally склерозированный клубочек; ТИИ — тубулоинтерстициальные изменения. Ув. 300.

#### Исследование внутрисосудистой коагуляции.

Поскольку внутрисосудистая коагуляция является одной из ведущих составляющих патогенеза гломерулопатии, мы изучали процессы тромбообразования в капиллярах всех линий крыс, а именно, состояние тромбоцитарного звена гемостаза, оценивая общее количество тромбоцитов и уровень малонового диальдегида (МДА) — конечного продукта метаболизма арахидоновой кислоты. У крыс после субтотальной нефрэктомии в 2,5 раза увеличилось общее число тромбоцитов, соответственно уменьшилось время свертывания крови, в 2 раза возрос уровень МДА в тромбоцитах [12].

С целью получить дополнительные сведения о причинах более быстрого развития патологии у крыс сублинии SGK и раннего появления признаков внутрисосудистой коагуляции мы

предприняли попытки исследовать особенности сосудов этой линии крыс в отношении их тромбогенных свойств [13]. У крыс SGK антиагрегационная активность аорты достоверно не отличалась от таковой в группе контрольных животных, хотя в единичном наблюдении была резко повышена, вплоть до полного блокирования агрегации тромбоцитов. В то же время прослеживалась отчетливая тенденция к снижению антикоагуляционной активности почечных артерий в сравнении с контролем. В почечной артерии выявлена тенденция к повышению тромбопластиновой активности [13].

**Исследование роли белковой нагрузки.** В отдельной серии экспериментов мы исследовали влияние белковой нагрузки на развитие ранних структурных изменений на двух линиях крыс — Вистар и SGK [9]. В качестве маркерных показателей выбрали показатели раннего повреждения капилляров, связанные с повышением внутриклубочкового давления. Определяли фибрин в капиллярах и наличие фибриновых тромбов в капиллярах, а также маркеры, отражающие прохождение через фильтр высокомолекулярных белков: наличие фибрина в проксимальных и дистальных канальцах и такие признаки, как пролиферация мезангиальных клеток и увеличение мезангиального матрикса. Исследования показали, что по всем выбранным показателям при ограничении белка в диете выраженность оценочных показателей достоверно снижена как у нормотензивных, так и спонтанно гипертензивных крыс ( $p < 0,01$ ).

Механизмы протективного действия низкобелковой диеты на прогрессирование хронической почечной недостаточности на сегодняшний день окончательно не установлены. Однако уже на ранних стадиях развития ХПН наблюдается подъем уровня мочевины в крови, зависящий от экскреторных возможностей почек и количества потребляемого белка. С целью уточнения влияния повышенной концентрации мочевины на прогрессирование ХПН мы провели сравнительные функционально-морфологические исследования у трех групп крыс линии Вистар после субтотальной нефрэктомии. 1-я группа находилась на диете с белковой нагрузкой, 2-я — на низкобелковой диете с добавлением в рацион мочевины и 3-я — на низкобелковой диете [3]. Показатели концентрации мочевины в сыворотке и протеинурия идентично нарастали у крыс, получавших корм с повышенным содержанием белка, и у животных на низкобелковой диете с добавлением в рацион мочевины, в отличие от крыс, содержащихся на низкобелковой диете. Гистологические изменения (увеличение размеров клубочков, пролиферация клеток мезангия и увеличение мезангиального



матрикса) были также сходны у животных 1-й и 2-й группы и были более выражены в сравнении с 3-й группой [3].

### ОБСУЖДЕНИЕ

Проследивая развитие структурных и функциональных нарушений при субтотальной нефрэктомии, можно отметить определенные этапы в развитии патологии оставшихся нефронов. Первый (включая первые 2 нед после операции) — нарушение уродинамики и начало компенсаторной гипертрофии клеток. Второй (4 нед) — выраженность (пик) усиления функции. Помимо гипертрофии клеток и признаков активации их деятельности, косвенным подтверждением гиперfiltrации является проведенное на собственном материале простое сопоставление массы оставшихся нефронов (не более 25%) и степени падения суммарной гломерулярной filtration (не более 50%). Гистохимические исследования активности ферментов в канальцах почки, выполненные на том же материале [5], показали, что на ранних этапах обнаруживается увеличение активности СДГ как маркера цикла Кребса, определяющего интенсивность клеточного дыхания. Это свидетельствует об усилении окислительных процессов в этот период. Уменьшение активности щелочной фосфатазы в эпителии перитубулярных капилляров свидетельствует о дефекте транспортных систем «эпителий—капилляр», что может в дальнейшем привести к дистрофическим процессам в эпителии.

При условии ограничения белка в диете за этим периодом следует период адаптации, продолжительность жизни у крыс мы наблюдали до 1 года. При забое у таких крыс определялись увеличенные в размерах клубочки с очаговым расширением мезангия, наличием сращений с капсулой. Склероз в клубочках не развивался, за исключением зоны послеоперационного рубца. Биохимические изменения у таких крыс оставались на уровне уремии слабой степени выраженности.

Белковая нагрузка вызывала переход от периода функционального напряжения клеток к периоду угасания функции. Наблюдались дальнейшее падение filtration, прогрессирование азотемии и развитие склеротических изменений в клубочках и интерстиции. Гистохимическое исследование ферментов выявило усиление к 8-й неделе активности ЛДГ как свидетельство истощения окислительных процессов и аварийного подключения анаэробного гликолиза. В целом данные гистохимического исследования показали, что вначале возникает метаболическая перестройка нефрона, связанная с усилением экскреции. Однако развивающийся ка-

пиллярно-паренхиматозный блок приводит к последующей декомпенсации [5, 6].

Проведенные электронно-микроскопические и электронно-гистохимические исследования показали, что при патологии, пусковым моментом которой являются гемодинамические нарушения, изменение проницаемости гломерулярного фильтра для белка начинается с эндотелия, подоциты вторично реагируют на прохождение белка через БМ. Имеет место нарушение анионных участков БМ и гликокаликса подиев. Гликокаликс главных отростков и ядерной части подоцитов сохраняется и нарушается только в деструктурированных клетках. Капилляры ворот клубочка страдают в первую очередь. В местах деструкции эндотелия и подоцитов полностью отсутствует окрашивание на сialogликопротеиды [11]. По мере развития ХПН кальций связывается анионными участками, таким образом, способствуя нейтрализации отрицательного заряда БМ [10]. Необходимо подчеркнуть, что как наши эксперименты, так и данные других исследователей [10, 15, 19, 26, 27], показали, что применение веществ, препятствующих проникновению кальция в клетки, дает превентивный эффект в отношении сохранности гликокаликса ножковых отростков подоцитов и сохранению контактов подоцитов с базальной мембраной.

Корреляционный анализ, проведенный на достаточно большом материале ( $n=87$ ), выявил группы взаимосвязанных параметров на ранних и более поздних этапах развития нефросклероза. На ранних этапах мы нашли (схема 1–3), что увеличение числа мезангиальных клеток имеет связь с процессами, отражающими нарушение барьерной функции гломерулярного фильтра в отношении высокомолекулярных белков, т. е. образованием фибриновых тромбов в капиллярах клубочка и обнаружением фибрина в проксимальных и дистальных канальцах.

Обращает на себя внимание параллелизм между пролиферацией мезангиальных клеток и показателем сращения капиллярных петель с капсулой. Известно, что сращения капиллярных петель с капсулой являются начальным этапом развития сегментарного склероза и, следовательно, очень важным патогномичным признаком. Субмикроскопическим субстратом для формирования сращений являются участки базальной мембраны, лишенные подоцитарного покрытия и обладающие повышенными адгезивными свойствами. На нашем материале мы наблюдали такие участки при электронно-микроскопическом исследовании (см. рис. 4). Необходимо заметить, что, помимо внутрисклеротических сращений, участки, лишенные подоцитарного покрытия, являются источником попа-



дания вещества базальной мембраны в просвет канальцев и к канальцевым клеткам, в связи с чем запускают цепь межклеточных аутоиммунных реакций, определяющих повреждение интерстиция [19, 25].

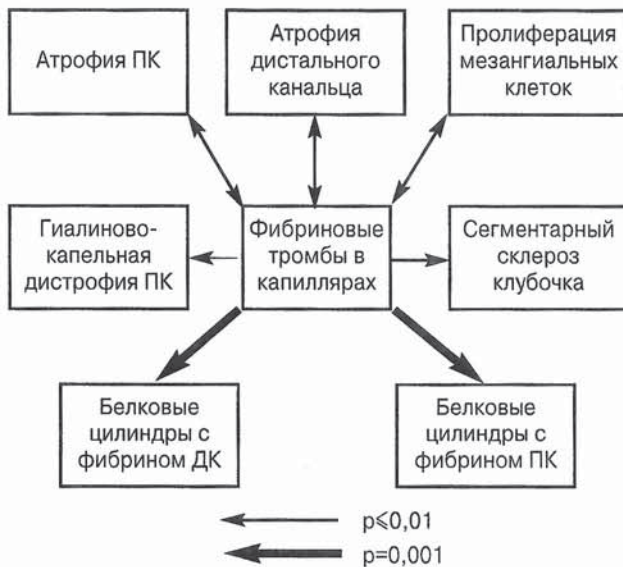


Схема 1. Корреляционные связи между выраженностью образования фибриновых тромбов в капиллярах и другими параметрами.

Здесь и на схемах 3–6: ПК — проксимальный каналец; ДК — дистальный каналец.



Схема 2. Корреляционные связи между выраженностью сращения капилляров с капсулой и другими параметрами.

Наши попытки выявить взаимосвязанные процессы канальцев и гломерул показали, что атрофия проксимального канальца связана преимущественно с более ранними клубочковыми изменениями (схема 4), в то время как атрофия дистального канальца — с глобальным склерозом клубочков и диффузным склерозом стромы (схема 5, 6).

Известно, что роль белковой нагрузки в развитии гиперфильтрации окончательно не ясна. Тем более в исследовании этого механизма представляют интерес сравнительные исследования белковой нагрузки с нагрузкой мочевиной относительно малобелковой диеты [3]. Наши исследования показали, что добавление в пищу мочевины нивелирует положительный эффект низкобелковой диеты. Считается, что ограничение белка в диете приводит к снижению скорости клубочковой фильтрации, способствуя уменьшению губительной для оставшихся клубочков гиперфильтрации [17, 19].

Показано, что одним из механизмов возникновения гиперфильтрации является подавление активности канальцево-клубочкового механизма обратной связи. Наши данные позволяют предположить, что влияние изменений концентраций белка или аминокислот в крови на внутриклубочковую гиперфильтрацию реализуется изменениями уровня конечного продукта метаболизма протеинов — мочевины. Последняя, как осмотически активное вещество, при повышении ее концентрации в ультрафильтрате способна изменить состав канальцевой жидкости и процессы транспорта веществ в различных уча-

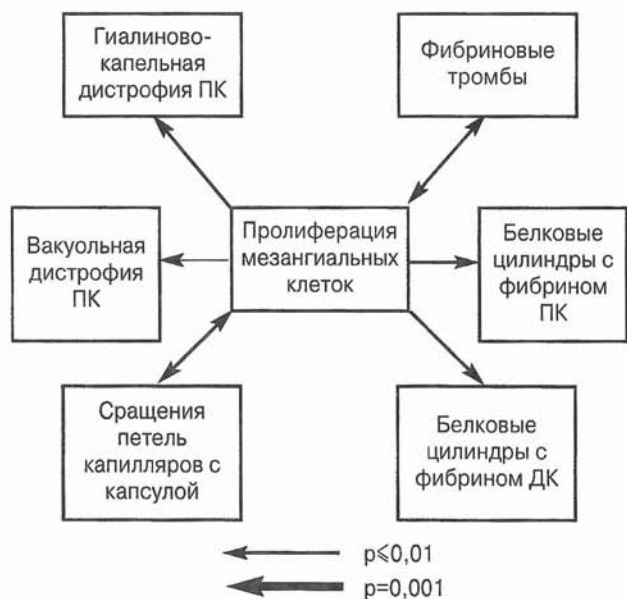


Схема 3. Корреляционные связи между выраженностью пролиферации мезангиальных клеток и другими параметрами.



стках нефрона, в том числе и в области плотного пятна. Таким образом, подобно глюкозе и маннитулу, мочевины могла бы трансформировать внутриклубочковую гемодинамику путем подавления активности канальцево-клубочкового механизма обратной связи. Несомненно, что это лишь гипотеза, которая требует проверки методами микропункции и микроперфузии.

Сравнительные исследования развития ХПН на генетически разных линиях крыс показали роль сосудистых изменений в развитии патологии в результате воздействия гемодинамических факторов. Как следует из литературных источников, у гипертензивных крыс разных линий по сравнению с нормотензивными, в силу более высокого сосудистого тонуса, повышена резистивность приводящей артериолы, в связи с чем почка этих животных оказывается защищенной от гиперперфузии, и у таких крыс значительно медленнее развиваются процессы повреждения нефронов после субтотальной нефрэктомии [14, 15, 21, 23]. Возможно, что крысы сублинии ВКИ, хотя и имели в возрасте 8 нед начальную степень изменения сосудистой стенки по гипертоническому типу в виде плазматического пропитывания (т. е. нарушение барьерной функции в отношении белков плазмы), вероятно, сохранили свойственный гипертензивным крысам тонус приводящей артериолы, что могло обусловить их устойчивость к повреждению капилляров клубочка при субтотальной резекции почки. Это предположение в известной мере подтверждается экспериментальными исследованиями, выявившими особенности реактивности сосудистой стенки крыс ВКИ в отношении некоторых сосудистых веществ по сравнению с крысами линии Вистар [7]. Однако крысы сублинии СГК, которой мы располага-

ли, не развивали АД более высокое, чем крысы Вистар или ВКИ, хотя к возрасту 8 нед обнаруживали признаки повышения проницаемости для плазменных белков, выраженное в значительно большей степени, чем у крыс ВКИ. Поэтому мы высказали предположение, что кры-

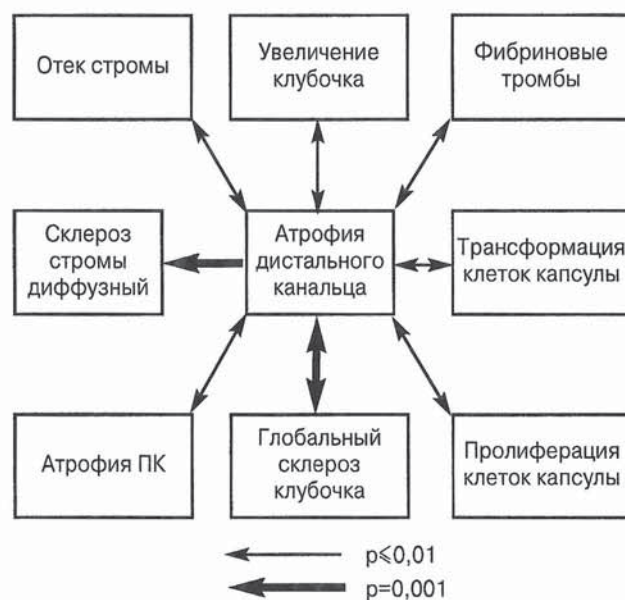


Схема 5. Корреляционные связи между выраженностью атрофии дистальных канальцев и другими параметрами.

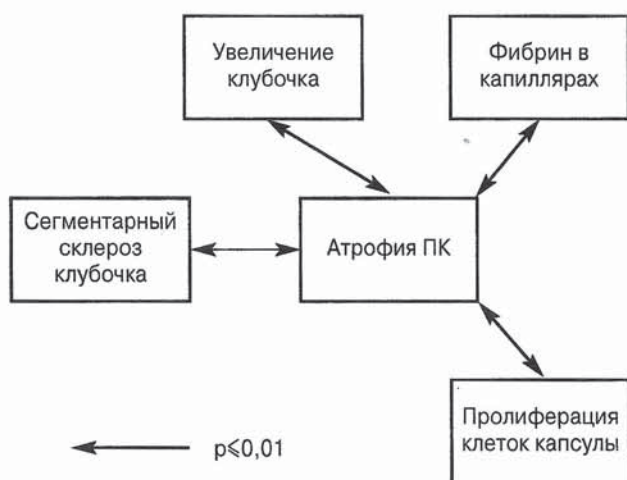


Схема 4. Корреляционные связи между выраженностью атрофии проксимальных канальцев и другими параметрами.



Схема 6. Корреляционные связи между выраженностью глобального склероза клубочков и другими параметрами.



сы сублинии SGK имели относительно сниженную резистивность приводящей артериолы и, таким образом, не имели защиты нефронов от гиперперфузии. Косвенным подтверждением этого предположения явился хороший результат, полученный нами при применении ингибитора ангиотензин-конвертирующего фермента (эналаприл), который, как известно, снижает тонус отводящей артериолы, уменьшая тем самым внутри клубочковое давление, и в нашем эксперименте нивелировал повреждающий эффект белковой нагрузки [8, 9, 23].

Однако это лишь одна вероятная причина, другая, возможно, заключается в состоянии тромбоцитарного звена всех крыс, подвергнутых нефрэктомии, и особенностях атромбогенных свойств сосудистой стенки крыс SGK. Мы получили данные, свидетельствующие о повышении коагуляционной потенции крови у крыс всех линий, обусловленные изменениями тромбоцитарного звена гемостаза как в количественном, так и качественном отношении (повышение уровня МДА в неактивированных *in vitro* тромбоцитах), что указывает на их активирование в сосудистом русле. Увеличение количества тромбоцитов в крови и их внутрисосудистая активация — условия для микротромбоза, развитие которого в микроциркуляторном русле оставшейся почки является одним из существенных факторов формирования нефросклероза [13, 21, 23, 24]. Что касается экспериментов с крысами SGK, можно полагать, что особенности сосудистой стенки крыс SGK свидетельствуют о снижении ее атромбогенных свойств и повышении ее тромбогенного потенциала, что является фактором, способствующим тромбообразованию и, по-видимому, лежит в основе более быстрого развития микротромбоза в капиллярах клубочков SGK с последующим развитием нефросклероза и азотемии.

Кроме эналаприла, мы исследовали другие препараты. На наш взгляд, наиболее интересные результаты получены при применении фуросемида [4]. В сериях экспериментов, проведенных на ранних этапах (6 нед) после операции, мы получили более выразительный положительный эффект от применения малых доз препарата не по показателям азотемии, а по анализу морфологических параметров. Применение малых доз фуросемида (20 мг/кг) оказало отчетливое превентивное воздействие в отношении развития ранних структурных клубочковых изменений. Большие дозы препарата (60 мг/кг) не давали положительный эффект и детальный гистологический анализ позволил выявить повреждающее действие, оказываемое препаратом на эпителий дистальных канальцев. В данном случае, как и в случаях с апробацией

других медикаментозных препаратов, ограничение исследований только показателями азотемии дало бы несравнимо более бедную информацию.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Субтотальная нефрэктомия является удобной и перспективной моделью для исследования неиммунных механизмов повреждения оставшихся нефронов и отработки методов коррекции.

2. В развитии структурных и функциональных изменений можно выделить определенные этапы от периода усиления функции клеток к периоду угасания.

3. Морфофункциональные особенности сосудистой стенки крыс разных линий обуславливают особенности развития нефросклероза.

4. Можно полагать, что в основе влияния содержания белка в диете на внутриклубочковую гемодинамику лежит концентрация конечного продукта метаболизма протеинов — мочевины в канальцевом ультраfiltrате, в частности, протекающем в области плотного пятна.

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Барабанова В.В., Титова В.А., Акимова С.Л. и др. Экспериментальная ХПН и функциональная активность воротной вены как отражение метаболических нарушений // Деп. ВИНТИ. № 2173–В91 от 26.06.91.
2. Барабанова В.В., Титова В.А., Мирошниченко Е.Л. Развитие ХПН у гипертензивных крыс // Бюл. exper. биол.—1993.—Т. 113, № 6.—С. 666–668.
3. Есаян А.М., Титова В.А., Шишкина Л.И. и др. Влияние мочевины на течение экспериментальной уремии у крыс с субтотальной нефрэктомией // Пат. физиол.—1997.—№ 2.—С. 39–41.
4. Есаян А.М., Барабанова В.В., Титова В.А. и др. Влияние фуросемида на течение экспериментальной хронической почечной недостаточности // Нефрология.—1999.—Т. 3, № 2.—С. 73–77.
5. Клечиков В.З., Береснева О.Н., Выриков К.А. и др. Сравнительный структурный анализ печени и почек при экспериментальной хронической почечной недостаточности // Бюл. exper. биол.—1993.—Т. 113, № 5.—С. 546–548.
6. Серов В.В., Яргин С.В. Морфо- и патогенез нефросклероза: клинико-лабораторный анализ // Тер. арх.—1986.—Т. 58, № 8.—С. 4–9.
7. Тимошенко Т.Е., Барабанова В.В., Белоусова Е.И. и др. Роль структурно-функциональных особенностей сосудистой стенки в механизме действия эритропозина на активность гладкомышечных клеток // Физиол. журн.—1993.—Т. 79, № 7.—С. 115–117.
8. Титова В.А., Есаян А.М., Шишкина Л.И., Барабанова В.В. Эффект применения эналаприла при экспериментальной ХПН у спонтанно гипертензивных крыс // Бюл. exper. биол.—1993.—Т. 113, № 8.—С. 171–173.
9. Титова В.А., Акимова С.Л., Козлов В.В. Влияние белковой нагрузки на развитие ранних структурных изменений клубочков при экспериментальном уменьшении массы действующих нефронов // Съезд нефрологов России, 1-й: Материалы.—Казань, 1994.—С. 52.



10. Титова В.А., Павленко И.Н., Балакина А.Ю. и др. Исследование морфометрических параметров ножковых отростков подоцитов при нарушении кальциевого обмена // Бюл. экспер. биол.—1999.—Т. 127, № 3.—С. 347–350.
11. Титова В.А., Томилин Н.В., Тимошенко Т.Е., Барабанова В.В. Оценка трансэндотелиальной проницаемости сосудов при экспериментальной хронической почечной недостаточности // Нефрология.—2000.—Т. 4, № 3.—С. 85–90.
12. Шестакова С.А., Барабанова В.В., Титова В.А. и др. Состояние тромбоцитарного звена гемостаза при экспериментальной ХПН // Ежегодный Санкт-Петербургский нефрологический семинар, 4-й: Материалы.—1996.—С. 257.
13. Шестакова С.А., Титова В.А., Барабанова В.В. Некоторые свойства артериальных сосудов почки у спонтанно гипертензивных крыс (SHR) // Конференция нефрологов Северо-Запада России, 5-я: Материалы.—СПб., 1997.—С. 257.
14. Bidani A.K., Griffin K.A., Plott W., Schwartz M.M. Genetic predisposition to hypertension and microvascular injury in the remnant kidneys model // J. Lab. Clin. Med.—1993.—Vol. 122, № 3.—P. 284–91.
15. Eberst M.E., Lee R., Bercowitz M.D., et al. Hemostasis in renal disease: Pathophysiology and management // J. of Med.—1994.—Vol. 96.—P. 168–179.
16. Hamaguchi A., Kim S., Wanibuchi H., Iwao H. Angiotensin 11 and calcium blockers prevent glomerular phenotypic changes in remnant kidneys model // Am. Soc. Nephrol.—1996.—Vol. 7, № 5.—P. 687–693.
17. Harris D.C., Chan L., Schrier R.W. Remnant kidney hypermetabolism and progression of chronic renal failure // Am. J. Physiol.—1988.—Vol. 254.—2 Pt2.—P. 267–276.
18. Jackson B., Debrevi L., Cubela R. et al. Preservation of renal function in the rat remnant kidney model of chronic renal failure by blood pressure reduction // Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.—1986.—Vol. 13, № 4.—P. 318–323.
19. Jacobson H.R. Chronic renal failure: pathophysiology // Lancet.—1991.—Vol. 338, № 17.—P. 419–427.
20. Jao W., Horn T. Scanning electron microscopy of immune complexes in membranous glomerulopathy // Am. J. Kidney Dis.—1986.—Vol. 7.—P. 35–40.
21. Lee L.K., Meyer T.W., Pollock A.S., Lovett D.H. Endothelial cell injury initiates glomerular sclerosis in the rat remnant kidney // J. Clin. Invest.—1995.—Vol. 96, № 2.—P. 953–964.
22. Luft J.H. Electron microscopy of cell extraneous coats as revealed by ruthenium red staining // J. cell Biol.—1964.—Vol. 23.—P. 54A–55A.
23. Olson T.L., Heptinstall R.H. Biology of disease. Nonimmunologic mechanisms of glomerular injury // Lab. Invest.—1988.—Vol. 59, № 5.—P. 564–579.
24. Savage C.O.S. The biology of the glomerulus: Endothelial cells // Kidney Intern.—1994.—Vol. 45.—P. 314–319.
25. Schwartz M.M., Bidani A.K. Role of glomerular epithelial cell injury in the pathogenesis of glomerular scarring in the rat remnant kidney model // Am. J. Physiol.—1993.—Vol. 265 (3 pt2).—P. 391–398.
26. Tarif N., Bakris G.L. Preservation of renal function: the spectrum of effects by calcium-channel blockers // Nephrol. Dial. Transplant.—1997.—Vol. 12, № 11.—P. 2244–2250.
27. Yamaguchi H., Liou H.T., Morisada M., Sakaguchi H. Conjugation of cationised ferritin in renal glomeruli after administration of Na<sub>2</sub>EDTA // Exp. Pathol.—1988.—Vol. 34, № 2.—P. 85–88.

Поступила в редакцию 15.11.2000 г.



© Коллектив авторов, 2001  
УДК 616.61-008.64:615.254.1:612.12

*О.Н.Береснева, Т.А.Барабанова, М.М.Парастаева, Н.А.Пенчул*

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ХРОНИЧЕСКАЯ ПОЧЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ, ФУРОСЕМИД, ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ ВОРОТНОЙ ВЕНЫ И СОКРАТИМОСТЬ МИОКАРДА. СООБЩЕНИЕ II

*O.N.Beresneva, T.A.Barabanova, M.M.Parastaeva, N.A.Penchul*

## EXPERIMENTAL CHRONIC RENAL FAILURE, FUROSEMIDE, CONTRACTILE ACTIVITY OF THE PORTAL VEIN AND MYOCARDIAL CONTRACTILITY. COMMUNICATION II

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

### РЕФЕРАТ

Исследовали влияние фуросемида на авторитмическую сократительную активность воротной вены и сократимость миокарда у крыс с экспериментальной хронической почечной недостаточностью. Препарат применяли через 7 дней после нефрэктомии в дозах 20 и 120 мг/кг ежедневно в течение 8 нед. Показано, что фуросемид в исследуемых дозах предотвращает снижение функциональной активности воротной вены и развитие гиперактивности сократительного миокарда, отмечающиеся у крыс, не получавших препарат, через 2 мес после резекции почечной массы. Миокард и воротная вена крыс с уремией, получавших 20 мг/кг фуросемида, обладают прогностически более благоприятными свойствами.

**Ключевые слова:** хроническая почечная недостаточность, фуросемид, воротная вена, механическая активность миокарда.

### ABSTRACT

Under investigation was the effect of furosemide on the contractile activity of the portal vein and myocardium in rats with chronic renal failure (CRF). The rats received furosemide (20 and 120 mg/kg) daily 7 days after nephrectomy. It was shown that furosemide prevented a decrease of contractile activity of the portal vein and the development of the contractile myocardium hyperactivity which could be observed in rats not given furosemide, within 2 months after nephrectomy. The myocardium and portal vein in uremic rats given 20 mg/kg of furosemide were found to have more favorable prognostic properties.

**Key words:** chronic renal failure, furosemide, portal vein, mechanical activity of myocardium.

### ВВЕДЕНИЕ

Фуросемид — широко известный диуретик, используемый для коррекции водно-электролитных нарушений. Основная цель его применения сводится к выведению из организма избыточной жидкости путем ингибирования реабсорбции хлорида натрия и воды в почечных канальцах.

Диуретический эффект фуросемида связан с блокадой  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $2\text{Cl}^-$ -котранспортера в толстом нисходящем колоне петли Генле [10]. Такой же электрически нейтральный транспорт ионов присутствует в эритроцитах [8], аксонах [4], кардиомиоцитах [16], гладкомышечных клетках (ГМК) сосудов [7]. Известно, что фуросемид уменьшает содержание внутриклеточного кальция, оказывая ингибирующее действие на оубаин

нечувствительную  $\text{Na}^+$ -АТФазу кардиомиоцитов (похожа на таковую в почках) [6].

Ранее считалось, что вазодилатационный эффект фуросемида осуществляется только при посредничестве почек, и именно простагландины почечного происхождения вовлекаются в гемодинамический эффект. Поэтому дилатационное действие препарата отсутствует у больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН) и у животных, подвергнутых нефрэктомии (НЭ) [12]. Однако недавно установили, что фуросемид стимулирует синтез и секрецию эндотелий расслабляющих факторов в емкостных и резистивных сосудах [21], в том числе и в коронарных [15]. Увеличение концентрации NO под влиянием фуросемида приводит к снижению агрегации тромбоцитов, нарушению их взаимодействия с



сосудистой стенкой [18], снижению адгезии моноцитов на эндотелии [5], а также подавлению пролиферации ГМК сосудов [14], что оказывает антисклеротическое действие.

У людей гемодинамический эффект диуретика наблюдается через 5 мин после перорального назначения 40 мг препарата и держится в течение 30 мин [9].

Необходимо отметить и отрицательные последствия фуросемида, которые могут быть обусловлены прежде всего избыточной продукцией NO [11], стимуляцией и образованием ангиотензина II, повышением уровня ПТГ вследствие увеличения почечной экскреции Ca [17], а также уменьшением входа Ca в паратиреоциты при блокаде котранспорта [22].

В предыдущем сообщении [2] нами подробно описано влияние фуросемида на сократимость миокарда у крыс с экспериментальной ХПН. Поскольку препарат часто применяется в клинике при состояниях, так или иначе связанных с несостоятельностью сердечной деятельности, бесспорный интерес приобретает исследование его влияния непосредственно на сердечно-сосудистую систему. Настоящее сообщение посвящено сравнительному анализу действия фуросемида на функциональную активность гладкомышечных клеток воротной вены (ВВ) и механическую активность миокарда (изометрический режим) у крыс с экспериментальной ХПН.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проводили на крысах-самцах линии Вистар массой 180–230 г. Модель почечной недостаточности создавали посредством поэтапной нефрэктомии (удаляли  $\frac{5}{6}$  почечной массы). В качестве контроля использовали интактных животных. В ходе эксперимента крыс содержали на стандартной пищевой диете и свободном доступе к воде.

Через 7 дней после второго этапа операции крысы были разделены на 3 группы. Животные 1-й группы получали фуросемид *per os* в дозе 20 мг на 1 кг массы тела ежедневно, 2-й группы — 120 мг/кг. Крысы 3-й группы после нефрэктомии препарат не получали.

Забой производили через 8 нед после второго этапа операции посредством декапитации. Во время забоя у животных собирали кровь.

После забоя у крыс выделяли фрагмент воротной вены и регистрировали авторитмическую сократительную активность на ЭВМ и диаграммной ленте самописца.

Сократительную активность миокарда исследовали в изометрическом режиме. Эксперименты выполнены на тонких (диаметром 0,2–0,3 мм) папиллярных мышцах правого желудочка крыс. Описание деталей эксперимента дано ранее [2, 3]. При статистической обработке материала использовали методы Стьюдента и Вилкоксона.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В настоящем исследовании, как и в ранее опубликованных нами работах [1], показано снижение авторитмической сократительной активности воротной вены (ВВ) у крыс через 2 мес после нефрэктомии (мочевина крови —  $13,9 \pm 1,5$  ммоль/л). Снижение функциональной активности ГМК выражается в уменьшении общей амплитуды фазно-тонических сокращений и площади под кривой сокращений, характеризующей выполняемую венной работу по сравнению с интактными крысами (таблица). У животных, получавших после НЭ ежедневно фуросемид в дозе 20 мг/кг (мочевина крови  $8,9 \pm 1,8$  ммоль/л), функциональная активность воротной вены достоверно не отличалась от параметров, отмеченных у интактных крыс. В то же время, общая амплитуда фазно-тонических сокращений у данной группы животных, в среднем, на 40,4% превышала соответствующий показатель, зарегистрированный у крыс, не получавших данный препарат после НЭ, а выполняемая венной работа — на 50,5%.

У животных, получавших после НЭ ежедневно фуросемид в дозе 120 мг/кг (мочевина крови —  $12,9 \pm 2,5$  ммоль/л), наблюдалось резкое увеличение амплитуды фазно-тонических сокращений относительно группы крыс, не получавших препарат после резекции почечной массы. Выполняемая венной работа практически не отличалась от интактных животных (см. таблицу).

Функциональная активность воротной вены крыс, подвергнутых нефрэктомии, и крыс, получавших фуросемид после нефрэктомии ( $\bar{X} \pm m$ )

| Группа животных            | Частота сокращений в 1 мин | Общая амплитуда фазно-тонических сокращений | Площадь под кривой сокращений за 1 мин, усл. ед. |
|----------------------------|----------------------------|---------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| Контроль (n=12)            | 19,6±4,2                   | 135,9±26,0                                  | 161,6±48,3                                       |
| НЭ, 2 мес (n=11)           | 24,4±8,3                   | 78,8±24,3*                                  | 89,2±16,7*                                       |
| НЭ+ 20 мг фуросемида (n=9) | 15,7±3,8                   | 190,3±57,7**                                | 139,1±13,4**                                     |
| НЭ+120 мг фуросемида (n=9) | 12,5±3,2                   | 310,5±78,0**                                | 154,0±20,3**                                     |

\* Различия достоверны относительно контроля,  $p < 0,01$ .

\*\* Различия достоверны относительно группы НЭ животных, не получавших фуросемид.



Таким образом, снижения авторитмической сократительной активности ВВ у животных, получавших фуросемид как в дозе 20 мг/кг, так и 120 мг/кг, не наблюдалось.

Исследование механической активности миокарда крыс (изометрический режим), подвергнутых нефрэктомии и не получавших фуросемид, показало увеличение всех параметров изометрического сокращения миокарда в группе животных с уровнем мочевины крови  $11,2 \pm 2,6$  ммоль/л. По сравнению с контрольными крысами отмечался рост силы изометрических сокращений почти в 2,5 раза. Характерное время расслабления  $t_{30}$  увеличивалось на  $65,2 \pm 9,5\%$ , время достижения максимума сокращений (ВДМ) — на  $40,4 \pm 10,4\%$ . У 2-й группы крыс (мочевина —  $16,6 \pm 1,3$  ммоль/л) амплитуда изометрических сокращений уменьшалась, в среднем, на 50%, в то время как характерное время расслабления значительно увеличивалось, т. е. отмечалось падение силы сокращений и замедление релаксации.

У крыс, получавших фуросемид в дозе 20 мг/кг, амплитуда изометрических сокращений увеличивалась, в среднем, на 34%, время расслабления  $t_{30}$  — на 43%, ВДМ — на 25%. Это свидетельствует о том, что фуросемид в исследуемой дозе уменьшает выраженность гиперфункционального состояния миокарда крыс с экспериментальной ХПН.

У животных, получавших препарат в дозе 120 мг/кг, сила изометрических сокращений повышается, в среднем, на 21%, характерное время расслабления  $t_{30}$  — на 34,5%, а ВДМ — на 10,5%, т. е. фуросемид способствует нормализации параметров изометрического сокращения миокарда.

## ОБСУЖДЕНИЕ

У крыс с экспериментальной ХПН через 2 мес после НЭ отмечается снижение авторитмической сократительной активности ВВ. Подавление функциональной активности ГМК обусловлено прежде всего избыточным поступлением ионов кальция в цитоплазму и следующим за ним нарушением энергообеспечения клеток [13]. Фуросемид, блокируя в ГМК сосудов  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $2\text{Cl}^-$ -котранспортер, снижает содержание натрия внутри клетки, уменьшает внутримитохондриальный и внутриклеточный отек. Следствием уменьшения внутриклеточной аккумуляции натрия является снижение внутриклеточного свободного кальция, что связано с  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ -обменом [20]. Не исключено, что фуросемид оказывает ингибирующее действие на оубаин нечувствительную  $\text{Na}^+$ -АТФазу миоцитов (похожую на тако-

вую в почках и кардиомиоцитах), что приводит к уменьшению содержания кальция в клетках [19]. Таким образом, фуросемид замедляет процесс перегрузки миоцитов кальцием и отодвигает во времени возникновение второй фазы изменений сократительной активности ВВ, отмеченной при развитии экспериментальной ХПН, — ее снижение.

Увеличение функциональной активности ВВ у 2-й группы животных, получавших высокую дозу препарата, свидетельствует о некоторой стабилизации мембран ГМК, возможно вследствие гиперполяризации их под влиянием NO и простагличина, эффект которых отчасти сводится к увеличению содержания цГМФ [21]. У животных, подвергнутых НЭ и не получавших фуросемид, перегрузка ГМК кальцием приводит к резкому снижению функциональной активности ВВ.

Сравнительный анализ действия фуросемида на сократимость миокарда и авторитмическую сократительную активность ВВ у крыс с экспериментальной ХПН показал односторонность его влияния на кардиомиоциты и ГМК сосудов. Малые дозы фуросемида предотвращали гипертрофию миокарда и сохраняли нормальную его сократимость (изометрический режим) у крыс с ХПН I ст. То же самое можно сказать и о функциональной активности ГМК ВВ.

Увеличение сократимости миокарда, как и рост амплитуды фазно-тонических сокращений у 2-й группы животных, получавших большую дозу фуросемида, свидетельствует об увеличении входа ионов кальция при каждом цикле возбуждение—сокращение вследствие изменения проницаемости клеточных мембран. Однако это увеличение сократимости свидетельствует о неблагоприятном действии большой дозы препарата на сердечно-сосудистую систему крыс, подвергнутых нефрэктомии, так как в этой дозе он не способен сдерживать развитие функциональных сдвигов в миоцитах, характеризующих 1-ю фазу ХПН. О неблагоприятном действии фуросемида на сердечно-сосудистую систему крыс с ХПН свидетельствует и уменьшение скорости расслабления миокарда у этой группы животных [2]. Учитывая, что замедление релаксации является одним из ранних признаков сердечной недостаточности, а также резкое снижение сократительной активности ГМК ВВ, сопровождающееся уменьшением скорости расслабления одиночных сокращений, можно полагать, что состояние и миокарда, и ГМК сосудов крыс, получавших меньшую дозу фуросемида, является прогностически более благоприятным.



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У крыс с экспериментальной ХПН фуросемид в дозе 20 мг/кг предотвращает развитие гиперактивности ГМК ВВ и миокарда, характерной для I степени ХПН. Состояние миокарда и ГМК сосудов животных, получавших меньшую дозу препарата, является прогностически более благоприятным.

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Барабанова В.В., Береснева О.Н., Мирошниченко Е.Л. и др. Функциональная активность воротной вены как отражение метаболических изменений при экспериментальной ХПН // Физиол. журн. СССР.—1993.—Т. 79, № 1.—С. 64–72.
2. Барабанова Т.А., Пенчул Н.А. Экспериментальная хроническая почечная недостаточность, фуросемид и сократимость миокарда. Сообщение I // Нефрология.—1998.—Т. 2, № 3.—С. 104–109.
3. Проценко Ю.Л., Мархасин В.С., Изаков В.Я. и др. Оценка сократимости миокарда в аутокотоническом режиме сокращений // Физиол. журн. СССР.—1986.—Т. 72, № 1.—С. 79–86.
4. Altamirano A.A., Russell J.M. Coupled Na/K/Cl efflux reverse unidirectional fluxes in squid giant axon // J. Gen. Physiol.—1987.—Vol. 89.—P. 669–689.
5. Bath P.M., Hassall D.M., Gladwin A.C. et al. Nitric oxide and prostacyclin: divergence of inhibitory effects on monocyte chemotaxis and adhesion to endothelium in vitro // Atheroscler. Thromb.—1991.—Vol. 11.—P. 254–260.
6. Camejo J.L., Proverbio T.F. Oubain — insensitive Na<sup>+</sup> stimulated ATPase activity in rabbit cardiac sarcolemma // Compar. Biochem. and Physiol.—1995.—Vol. 10, № 2.—P. 345–348.
7. Donnell M.E., Owen N.E. Reduced NaKCl cotransport in vascular smooth muscle cells from spontaneously hypertensive rats // Amer. J. Physiol.—1988.—Vol. 255.—P. 169–180.
8. Duhm J., Gobel B.O. Role of the furosemide-sensitive Na/K transport system in determining the steady-state Na and K content and volume of human erythrocytes in vitro and in vivo // J. Memb. Biol.—1984.—Vol. 77.—P. 243–254.
9. 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.
10. Greger R. Ion transport mechanisms in thick ascending limb of Henle's loop mammalian nephron // Physiol. Rev.—1985.—Vol. 65.—P. 760–797.
11. Habid F., Dutka D., Crossman D. et al. Enhanced basal nitric oxide production in heart failure: another failed counter — regulatory vasodilator mechanism? // Lancet.—1994.—Vol. 344, № 8919.—P. 371–373.
12. Johnstone G.D., Hiatt W.R., Nies A.S. et al. Factors modifying the early nondiuretic vascular effects of the furosemide in man // Circ. Res.—1983.—Vol. 53.—P. 630–635.
13. Massry S.G., Smogorzewski M. Parathyroid hormone, chronic renal failure and liver // Kidney Int.—1997.—Vol. 52, Suppl. 62.—P. S5–S7.
14. Morton J.J., Beattie E.C., Speirs A.N. Persistent hypertension following inhibition of nitric oxide formation in the young Wistar rat; role of renin and vascular hypertrophy // J. Hypertens.—1993.—Vol. 11.—P. 1083–1088.
15. Noda K., Sasaguri M., Ideishi M. et al. Role of locally formed angiotensin II and bradykinin in the reduction of myocardial infarct size in dogs // Cardiovas. Res.—1993.—Vol. 27.—P. 334–340.
16. Panet R., Fixler R., Snyder D. et al. The role of Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>/Cl<sup>-</sup> transporter in the positive inotropic effect on ouabain in cardiac myocytes // J. Cell. Physiol.—1990.—Vol. 145.—P. 24–29.
17. 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.
18. 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.
19. Rubin J., Kessler G., Navon G. The effect of furosemide on Ca ion concentration in myocardial cells // Cell. Calcium.—1995.—Vol. 18, № 2.—P. 135–139.
20. Rubin J., Skutelsky E., Amihai D. Improved hypothermic preservation of rat hearts by furosemide // J. Thorac. Cardiovas. Surg.—1995.—Vol. 110, № 2.—P. 523–531.
21. Schini V.B., Boursanger G., Regoli D. et al. Bradykinin stimulates the production of cyclic GMP via activation of B-2 Kinin receptors in cultured porcine aortic endothelial cells // J. Pharmacol. Exp. Ther.—1990.—Vol. 252.—P. 581–585.
22. Turner R. J., George J.N., Baum B. J. Evidence for a NaKCl cotransport system in basolateral membrane vesicles from rabbit parotid // J. Memb. Biol.—1994.—Vol. 5.—P. 143–152.

Поступила в редакцию 20.11.2000 г.



© Коллектив авторов, 2001

УДК 616-006:616.61-008.64-036.12-085.38-073.27

*С.О.Мазуренко, А.Н.Шишкин, Б.Н.Челноков, П.Ф.Карпенко, Д.Р.Смирнов,  
Т.И.Яковлева*

## ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВОООБРАЗОВАНИЯ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ, ПОЛУЧАЮЩИХ ЛЕЧЕНИЕ ГЕМОДИАЛИЗОМ

*S.O.Mazurenko, A.N.Shishkin, B.N.Chelnokov, P.F.Karpenko, D.R.Smirnov,  
T.I.Yakovleva*

## RENAL MALIGNANCY IN PATIENTS WITH CHRONIC RENAL FAILURE UNDERGOING DIALYSIS

Кафедра терапии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета, Городская больница № 26,  
Санкт-Петербург, Россия

**Ключевые слова:** рак почки, злокачественное новообразование, нефросклероз, приобретенная кистозная болезнь почек, гемодиализ.

**Key words:** renal cell carcinoma, malignancy, nephrosclerosis, acquired cystic disease of kidney, dialysis.

### ВВЕДЕНИЕ

Опухоли почек не являются редкостью и составляют, примерно, 2–3% от всех злокачественных новообразований у взрослых [1]. В научной литературе имеются немало свидетельств тому, что наиболее часто рак почек встречается у больных с хронической почечной недостаточностью, получающих лечение гемодиализом и/или перенесших трансплантацию почки [5, 11–13]. Заболеваемость этой формой рака у таких больных во много раз превосходит показатели в общей популяции. Увеличение же продолжительности жизни больных с хронической почечной недостаточностью благодаря гемодиализу и пересадке почки делает эту проблему еще более актуальной и требующей внимательного изучения.

Для иллюстрации представленной проблемы мы предлагаем к рассмотрению два клинических случая.

Больной Н., 54 лет, получает лечение в отделении гемодиализа больницы № 26 с января 1990 г. Из анамнеза известно, что впервые изменения в анализах мочи были обнаружены случайно в 1962 г. в виде протеинурии (0,33 г/л) и микрогематурии. Наблюдался амбулаторно у нефролога. В 1974 г. впервые отмечено повышение артериального давления до 140/100 мм рт. ст., в анализах мочи сохранялись микрогематурия, цилиндрурия, протеинурия достигла уровня 0,66 г/л. Обследовался в нефрологическом отделении одной из клиник города, где была выполнена биопсия почки и установлен диагноз мембранозно-пролиферативного гломерулонефрита. Патогенетическая терапия не проводилась. В 1980 г. впервые установлен диагноз хронической почечной недостаточности. С января 1990 г. получал лечение на

ацетатном гемодиализе, в режиме 13,5 ч в неделю, а с февраля 1996 г. — на бикарбонатном диализе в том же режиме, при индексе Готча ( $K_t/V$ ) > 1,3. За время лечения перенес две операции субтотальной резекции парашитовидных желез по поводу вторичного гиперпаратиреоза в 1993 и 1996 гг. В мае 2000 г. появились кровянистые выделения из уретры. При ультразвуковом исследовании выявлены почки повышенной эхогенности с деформацией чашечно-лоханочной системы и множественными кистовидными образованиями до 2,5 см. В области нижнего полюса правой почки обнаружено округлое образование размером 2,5×2,8 см, с четкими контурами, неоднородной эхогенной структуры. В анализах крови отмечено прогрессирование анемии (падение гемоглобина с 82 г/л в мае 2000 г. до 66 г/л в ноябре) и нарастание СОЭ с 23 до 44 мм/ч. Проводимая гемостатическая терапия не оказывала существенного эффекта, кровянистые выделения из уретры сохранялись. С декабря 2000 г. отмечается присоединение приступообразных болей в поясничной области, которые купировались большими дозами анальгетиков. С того же месяца появилась субфебрильная температура тела. Курсы антибактериальной терапии не внесли существенных изменений в течение болезни. При повторном ультразвуковом исследовании обнаружено, что образование в области нижнего полюса правой почки увеличилось в размерах до 5,8×4,5 см. Для подтверждения находки выполнена компьютерная томография, после получения результатов которой принято решение оперировать больного. На операции обнаружена опухоль правой почки. Почки была удалена. При гистологическом исследовании представленного материала дано заключение о наличии гипернефроидного рака с некрозами и комплексами опухолевых клеток в микрососудах.

Больная Р., 53 лет, получала лечение гемодиализом с марта по сентябрь 1993 г. Из анамнеза было известно, что диагноз хронического гломерулонефрита был установлен в 1977 г., когда впервые были обнаружены изменения в анализах мочи в виде протеинурии и микрогематурии. Биопсия почки не выполнялась, патогенетическая терапия не прово-



дилась. С 1985 г. стало отмечаться стойкое повышение артериального давления до 220/140 мм рт. ст. Через четыре года, в 1989 г. выявляется хроническая почечная недостаточность. С марта 1993 г. больная получала лечение ацетатным гемодиализом, в режиме 13,5 ч в неделю. Каких-либо жалоб, которые могли бы навести на мысль об опухоли почки, больная не предъявляла. В анализах крови отмечались характерные для почечной недостаточности изменения в виде нормохромной анемии (гемоглобин — 91 г/л, эр. —  $2,73 \times 10^{12}$ /л, шв. пок. — 1,0, тр. —  $207,5 \times 10^9$ /л, л. —  $7,9 \times 10^9$ /л, п. — 5%, с. — 55%, лимф. — 29%, мон. — 11%, СОЭ — 14 мм/ч). В анализах мочи выявлялись протеинурия 0,66 г/л и микрогематурия (6–8 эритроцитов в поле зрения), которые не вызвали у лечащих врачей особого беспокойства. В сентябре того же года на фоне тяжелой артериальной гипертензии и прогрессирующей сердечно-сосудистой недостаточности больная скончалась. На аутопсии, помимо вторичных изменений, вызванных почечной недостаточностью и артериальной гипертензией, выявлена опухоль левой почки диаметром 5 см. Заключение гистологического исследования: гипернефроидный рак левой почки.

### ОБСУЖДЕНИЕ

В описанных клинических случаях у больных, страдающих хронической почечной недостаточностью и получающих лечение гемодиализом, был обнаружен почечно-клеточный рак. В первом случае новообразование проявилось клинически и было успешно удалено во время хирургического вмешательства. Во втором примере опухоль оказалась случайной находкой, обнаруженной на аутопсии у больной, умершей от других причин. Онкологические заболевания у больных с хронической почечной недостаточностью не являются редкостью [25]. Но бесспорными чемпионами среди опухолей у этих больных являются новообразования почек [5, 11]. Частота встречаемости почечно-клеточного рака у больных с хронической почечной недостаточностью значительно превышает таковые показатели в общей популяции. Риск заболеть этой формой рака еще больше у больных, получающих лечение хроническим гемодиализом и/или перенесших трансплантацию почки [13, 21]. В периодической литературе мы обнаружили большое количество работ, в которых предприняты попытки найти объяснение этому феномену. Так, в развитии карциномы предположена предрасполагающая роль нефросклероза [2]. Ассоциация почечно-клеточной карциномы с нефросклерозом доказана большой частотой ее встречаемости (82,7%) на фоне нефросклероза, а также пролиферацией эпителия, обнаруженной в нефросклеротических очагах, и появлением недифференцированных клеток с измененным содержанием ДНК. Канцерогенез на фоне склероза описан авторами следующим образом: развитие склероза (диффузного или очагового), появление фокальной гиперплазии эпителия в области рубца, дисплазия или аденома и, наконец, карцинома. В унисон этой ги-

потезе следуют доказательства ассоциации злокачественных новообразований почки с так называемой приобретенной кистозной болезнью почек [5]. Впервые эта патология была описана в 1977 г. [4]. С того времени накопились множество доказательств, связывающих приобретенные почечные кисты с появлением почечно-клеточного рака. Впечатляющими кажутся суммарные статистические данные, приведенные в книге М. Резник и Э. Новик «Секреты урологии» [3], частота встречаемости почечной карциномы на 1000 населения в популяции в целом составила 1,3, а у больных с терминальной почечной недостаточностью и приобретенной кистозной болезнью почек — 45,5. Появление самих кист исследователи связывают с различными причинами, были предложены несколько теорий, объясняющих патогенез формирования приобретенных кист, рассмотрены множество факторов, способствующих их появлению [3], из которых, по-видимому, наиболее важными и постоянными являются факторы времени и пола. Замечено, что приобретенные кисты раньше и чаще появляются у мужчин, а встречаемость приобретенных кист нарастает с увеличением времени, в течение которого больные имеют ХПН [6, 7], и практически не зависит от метода экстракорпоральной коррекции почечной недостаточности [8]. Интересные данные были представлены при ретроспективном анализе аутопсий больных, получавших длительное время лечение гемодиализом [23]. У 24 из 125 обследованных были обнаружены опухоли почек, которые клинически себя никак не проявляли. У мужчин опухоли встречались чаще, чем у женщин. Почки, в которых обнаруживались опухолевые узелки, в среднем, имели большее количество цист, а сами цисты часто имели многослойный эпителий. Исследователи не обнаружили четкой зависимости частоты встречаемости цист и опухолей от возраста и времени лечения на гемодиализе. В другом исследовании само появление кист рассматривается как не иммунный механизм прогрессирования почечной недостаточности [9]. Тот факт, что размер кист уменьшается после успешной трансплантации почки, привел к пока недоказанным спекуляциям о влиянии некоего ренопривного фактора, приводящего к кистозной дегенерации почки, а в последующем и к развитию новообразования [10]. Наименьшее сомнение вызывает только одно: у больных с приобретенной кистозной болезнью почек рак почки встречается значительно чаще, чем в общей популяции [11]. Еще большее беспокойство у исследователей вызывают больные с ХПН, перенесшие трансплантацию почки [12–14], у которых имеет место суммация таких онкопровоцирующих фак-



торов, как подавление иммунитета иммунодепрессантами [15, 16] и наличие приобретенной кистозной болезни почек [17]. Смертность от почечно-клеточной карциномы у больных с ХПН и приобретенными кистами после трансплантации почки составляет 2% [24]. Приводимые в научной литературе доказательства серьезности проблемы не могут не найти отражения в вопросах тактики ведения и обследования больных, получающих хронический гемодиализ и перенесших трансплантацию почки. Определенные трудности представляет диагностика рака почки у пациентов, получающих лечение гемодиализом, с чем столкнулись и мы в приведенных клинических случаях. На ранних стадиях заболевание протекает в большинстве случаев бессимптомно, о чем свидетельствуют случайные находки на аутопсии больных с ХПН, умерших от других причин. У диализных больных почечно-клеточный рак клинически проявляется только в 12% случаев [11]. Описывая симптоматику рака почки, традиционно выделяют «классическую триаду» симптомов: гематурию, локальную болезненность и прощупываемую опухоль [1]. В первом из представленных клинических случаев у больного ведущими были жалобы на выделение крови из уретры и боли в поясничной области. Пальпируемая опухоль обнаруживается редко, обычно при большой опухоли, на III–IV стадиях процесса. Могут выявляться паранеопластические симптомы заболевания, имевшие место и у первого описанного нами пациента: повышение температуры тела, похудание, анемия, повышение СОЭ. На фоне таких клинических проявлений ХПН, как анемия, вторичные метаболические изменения, показательным иногда может стать сравнительный анализ лабораторных параметров в динамике в течение определенного времени, позволяющий заметить их ухудшение, которое не может быть объяснено только наличием почечной недостаточности. Клиническая симптоматика злокачественного новообразования почки у больных с ХПН, получающих лечение гемодиализом, иногда симулируется самой приобретенной кистозной болезнью, которая может осложняться гематурией, ретроперитонеальными кровотечениями и болями, в значительной степени затрудняя распознавание болезни. Для диагностики рака почки широко используется ультразвуковое сканирование и как более точный метод — компьютерная томография. Эти методы позволяют обнаружить опухоли почек в 38 и 46% случаях, соответственно [11]. Рентгенологические методы исследования, например, внутривенная урография, ангиография, которые используются в диагностике рака почки в обычных случаях, оказываются малоприменимыми у

больных с хронической почечной недостаточностью. Другие дополнительные способы диагностики, такие как пункционно-аспирационная биопсия [18] и радиоизотопное исследование [19] используются гораздо реже. Обсуждается рациональность проведения скрининговых исследований [20] для раннего выявления опухолевого роста и своевременного оперативного лечения. Большинство исследователей сходятся на мысли о необходимости проведения регулярных обследований больных, получающих лечение на гемодиализе или перенесших трансплантацию почки, на предмет раннего выявления опухолевого роста. Но таковые обследования могут оказаться дорогостоящими и приводить к неоправданной перегрузке диагностических служб. Требуют отработки четкие показания к подобным исследованиям, принимающие в рассмотрение как факторы риска появления рака у различных пациентов [21], скорость роста опухоли [22], частоту метастазирования, так и прогнозируемую продолжительность жизни тех или иных больных, получающих хронический гемодиализ или претерпевших трансплантацию почки.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Аль-Шукри С.Х., Ткачук В.Н. Рак почки // Опухоли мочеполовых органов.—СПб.: Питер, 2000.—С. 11–45.
2. Коган Е.А., Ганзен Т.Н., Серов В.В. Склероз и канцерогенез // Арх. пат.—1992.—Т. 54, № 8.—С. 5–11.
3. Резник М., Новик Э. Секреты урологии: Пер. с англ.—М.: Бином, 1997.—352 с.
4. Dunnill M.S., Millard P.R., Oliver D. Acquired cystic disease of the kidney. A hazard of long term intermittent dialysis. // J. Clin. Pathol.—1977.—Vol. 30.—P. 868–877.
5. Ishikawa I., Kovacs G. High incidence of papillary renal cell tumors in patients on chronic hemodialysis // Histopathology.—1993.—Vol. 22.—P. 135–139.
6. Mickisch O., Bommer J., Bachmann S. et al. Multicystic transformation of kidney in chronic renal failure // Nephron.—1984.—Vol. 38, P. 93–99.
7. Choyke P.L. Acquired cystic kidney disease // Eur. Radiol.—2000.—Vol. 10, № 11.—P. 1716–1721.
8. Park J.H., Kim Y.O., Park J.H. et al. Comparison of acquired cystic kidney disease between hemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis // Korean J. Intern. Med.—2000.—Vol. 15, № 1.—P. 51–55.
9. Nadal M.A., De Rosa M., Lopes Blanco O.A. et al. Acquired renal cystic disease. Polysyndromatic entity as a cause of non-immunological progression of renal failure // Medicina (B Aires).—1999.—Vol. 59, № 6.—P. 763–766.
10. Ishikawa I., Yuri T., Kitada H., Shinoda A. Regression of acquired cystic disease of the kidney after successful renal transplantation // Am. J. Nephrol.—1983.—Vol. 3.—P. 310–312.
11. Ishikawa I. Renal cell carcinoma in chronic dialysis patients — a 1990 questionnaire study in Japan // Kidney Int.—1993.—Vol. 43.—P. 167–169.
12. Doublet J.D., Peraldi M.N., Gattoglio B. et al. Renal cell carcinoma of native kidneys: prospective study of 129 renal transplant patients // J. Urol.—1997.—Vol. 15, № 8.—P. 42–44.



13. Hoshida Y., Tusukuma H., Yasunaga Y. et al. Cancer risk after renal transplantation in Japan // *Int. J. Cancer*.—1997.—Vol. 71.—P. 517–520.
14. Hoshida Y., Nakanishi H., Shin M. et al. Renal neoplasm in patients receiving dialysis and renal transplantation: clinicopathological features and P53 gene mutations // *Transplantation*.—1999.—Vol. 68 № 3.—P. 385–390.
15. Penn I. Depressed immunity and the development of cancer // *Cancer Detect. Prevent.*—1994.—Vol. 18.—P. 241–245.
16. Kinlen L.J., Sheil A.G.R., Peto J., Doll R. Collaborative United Kingdom-Australasian study of cancer in patients treated with immunosuppressive drugs // *Br. Med. J.*—1979.—Vol. 2.—P. 1461–1467.
17. Hughson M.D., Hennigar G.R., McManus J.F.A. Atypical cysts, acquired renal cystic disease, and renal cell tumors in end stage dialysis kidneys // *Lab. Invest.*—1980.—Vol. 42.—P. 475–479.
18. Todd T.D., Dhurandhar B., Mody D. et al. Fine-needle aspiration of cystic lesions of the kidney. Morphologic spectrum and diagnostic problems in 41 cases // *Am. J. Clin. Pathol.*—1999.—Vol. 111, № 3.—P. 317–328.
19. Ochotorena I.J., Miyake H., Hori Y. et al. Scintigraphic demonstration of renal cell carcinoma with <sup>131</sup>I-6beta-iodomethyl-19-norcholesterol: a case report // *Ann. Nucl. Med.*—1999.—Vol. 13, № 6.—P. 423–435.
20. Mindell H.J. Imaging studies for screening native kidneys in long-term dialysis patients (commentary) // *A.J.R.*—1989.—Vol. 146.—P. 768–769.
21. Kliem V., Kolditz M., Behrend M. et al. Risk of renal cell carcinoma after kidney transplantation // *Clin. Transplant.*—1997.—Vol. 11, № 4.—P. 255–258.
22. Takebayashi S., Hidai H., Chiba T. et al. Renal cell carcinoma in acquired cystic kidney disease: volume growth rate determined by helical computed tomography // *Am. J. Kidney Dis.*—2000.—Vol. 36, № 4.—P. 759–766.
23. Segerer S., Meister P. Acquired cystic kidney disease in patients on long-term dialysis: a retrospective study of 125 autopsies. Part 2: tumors // *Pathologe*.—1998.—Vol. 19, № 5.—P. 368–372.
24. Truong L.D., Krishnan B., Cao J.T. et al. Renal neoplasm in acquired cystic kidney disease // *Am. J. Kidney Dis.*—1995.—Vol. 26, № 1.—P. 1–12.
25. Djordjevic V., Cukuranovic R., Kostic S., Stefanovic V. Increased incidence of malignancy in patients on maintenance hemodialysis // XXXVI Congress of the European Renal Association, European Dialysis and Transplant Association—1999. Sept. — Madrid, Spain.—P. 283.

Поступила в редакцию 11.12.2000 г.



© Я.Ю.Багров, 2001  
УДК 612.01:616-092.001.11

*Я.Ю.Багров*

## КЛИНИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ: ВЫДУМКА ИЛИ РЕАЛЬНОСТЬ?

*Ya. Yu. Bagrov*

## CLINICAL PHYSIOLOGY: FICTION OR REALITY?

Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М.Сеченова РАН, Санкт-Петербург, Россия

**Ключевые слова:** клиническая физиология, патологическая физиология.

**Key words:** clinical physiology, pathological physiology.

Когда заходит речь о клинической физиологии, возражения возникают с двух сторон. Первое, наиболее частое возражение, сводится к полному отождествлению клинической физиологии с патологической физиологией. Второе — основывается на убеждении, что клиническая физиология — это просто клиническая дисциплина, будь то кардиология, нефрология или иная отрасль медицины. Прежде чем обсудить оба варианта неприятия клинической физиологии, как суверенной области медицины, обратимся к первому (и, кажется, единственному) определению клинической физиологии, данному акад. А.А.Богомольцем в 1945 г.: «Клиническая физиология есть физиология больного организма. Она изучает патогенез, т. е. динамику патологических нарушений нормальных физиологических процессов, нарушение реактивности организма. Она остается экспериментальной патологией или патологической физиологией пока изучение ведется в условиях эксперимента и становится клинической физиологией, когда сферой исследований расширяется наблюдениями в области клинической патологии и терапии» [1]. Эти слова А.А.Богомольца приведены в известной монографии В.В.Парины и Ф.З.Меерсона «Очерки клинической физиологии кровообращения» [2]. Это очень хорошая книга, но в ней содержится именно патофизиологический анализ сердечно-сосудистой патологии, а не сведения о «физиологии больного организма». В чем смысл этого различия будет сказано ниже. Тезис А.А.Богомольца о том, что «клиническая физиология есть физиология больного организма и включает в себя патологическую физиологию» остается в силе и в наши дни. Что же касается экспериментального подхода, свойственного, по мнению А.А.Богомольца, патологической физиологии, то, как нам кажется, он полностью присутствует в современной клинике как при обследовании больного с привлечением сложнейшей техники,

так и при его лечении. По существу лечение всегда есть эксперимент, и его результаты никогда не бывают полностью предсказуемыми. Эксперимент отличается от клинического наблюдения лишь одним — активной позицией наблюдателя, задающего вопросы больному организму и получающего от него ответы. Так, в единственной найденной нами работе по теме «клиническая физиология нефротического синдрома» проводятся клинико-экспериментальные данные о циркуляторном гомеостазе при этом состоянии [8]. По существу, в силу абсолютной неповторимости и уникальности каждого клинического случая и сама болезнь есть своеобразный эксперимент, поставленный природой. О роли патологии в эволюции человека, как своеобразного фактора отбора, написано немало, но это не является предметом настоящей статьи. Подчеркнем главное: не наличие или отсутствие экспериментального подхода различает клиническую и патологическую физиологию. Главная особенность клинической физиологии в том, что она рассматривает патологию в контексте всего организма. Не все органы бывают поражены болезнью, но все без исключения так или иначе реагируют на нее. Иногда эта реакция носит компенсаторный характер, например усиление синтеза белка в печени при нефротическом синдроме [10]. Но эта компенсаторная реакция может оказаться избыточной и неадекватной, когда усиление синтеза распространяется на липопротеины и фибриноген [9]. Иногда компенсаторная реакция бывает настолько выражена, что она выступает на первый план и требует специального лечения. Появление признаков почечной недостаточности, иногда весьма выраженной, при острой и хронической недостаточности кровообращения является следствием компенсаторной вазоконстрикции [15].

Существуют внепочечные проявления нефротического синдрома (НС), которые не носят



компенсаторного характера, например усиленная потеря белка в кишечнике [13]. Не входя в обсуждение этого достаточно сложного явления, скажем только, что оно, безусловно, не относится к категории патологической физиологии в том смысле, в котором говорил об этой науке А.А.Богомолец. Даже такое чисто почечное осложнение НС, как тромбоз почечных вен, строго говоря, не входит в классическую схему патогенеза этого синдрома. Заметим кстати, что современные методы исследования сосудистой системы почек, находящиеся на уровне самого изощренного эксперимента, позволяют обнаружить тромбоз почечных вен значительно чаще, чем можно было предполагать по клиническим проявлениям [8]. Целый ряд серьезных открытий в области механизма развития патологических состояний были сделаны именно при клиническом наблюдении больных. Особенно это касается механизма действия лекарственных препаратов. Именно анализ эффекта ингибиторов превращающего фермента у больных с низко-ренинной гипертензией позволил, во-первых, выявить роль брадикинина и некоторых простагландинов в гипотензивном действии этих препаратов, а, во-вторых, лучше понять механизмы регуляции артериального давления [4, 11].

Только при клинических исследованиях можно было установить, что циклоспорин А снижает уровень протеинурии не только за счет воздействия на иммунные механизмы развития гломерулонефрита. Однако лишь эксперименты на животных позволили выявить прямое воздействие этого препарата на клубочковую проницаемость для белка [5]. Таким образом, клиническая физиология и экспериментальная патология, т. е. патофизиология, не существуют порознь, а могут весьма эффективно дополнять друг друга. Коль скоро мы перешли к клинической фармакологии, которая, с нашей точки зрения, есть важнейший инструмент клинической физиологии, частью которой она является, приведем еще один пример. Анализ эффективности иммунодепрессивных средств при некоторых формах гломерулонефрита позволил существенно пересмотреть роль иммунной системы в патогенезе гломерулонефрита [3]. Следует однако иметь в виду, что лекарственные средства не только лечат больного, способствуя при этом анализу механизма развития патологии. Они могут существенно модифицировать патогенетические механизмы. Баланс между пресорными и объемными механизмами при гипертензии существенно зависит от выбора в качестве лечебных средств прямых вазодилататоров или салуретиков [14]. Поэтому сочетание лечебных препаратов с различным механизмом

гипотензивного действия, хотя и не годится для анализа, но может оказаться высокоэффективным и физиологичным средством лечения болезни. Напротив, непродуманные комбинации препаратов со сходным механизмом действия едва ли эффективны и для лечения, и для анализа «индивидуального патогенеза». Выше мы приводили примеры своеобразных клинических экспериментов, поставленных природой и людьми, приведших к серьезным теоретическим выводам. Но вот примеры, иллюстрирующие результаты клинического подхода исследования экспериментальных патологических моделей. Длительное наблюдение над динамикой развития одной из генетических форм гипертензии у крыс позволило установить весьма раннее вовлечение миокарда в патогенез заболевания [12]. Иными словами, происходит постоянное взаимопроникновение клинической физиологии и патофизиологии, необходимое для обеих наук. Как можно было убедиться из приведенных примеров, основным методом клинической физиологии является комплексный подход к больному, основанный на анализе не только симптоматики заболевания, но и того, как больной переносит заболевание и как он реагирует на лечение. Но мне могут возразить, что это просто вопрос клинического мышления и только. Хороший врач и без клинической физиологии поймет, в чем суть дела, и наметит правильные пути рациональной терапии и сделает из ее результатов нужные выводы. Но известны блистательные врачи, ставившие тончайшие диагнозы за счет интуиции. Таким врачом был, по-видимому, Г.А.Захарьин, а в мое время М.Д.Тушинский. Но интуиция есть по существу неоречевленный опыт, который отнюдь не исключает предыдущего анализа. Я не знаю как интуитивист Г.А.Захарьин воспринимал аналитика С.П.Боткина, но вот М.Д.Тушинский преклонялся перед Г.Ф.Лангом, классическим аналитиком. Интуиция и анализ имеют естественную тенденцию к объединению и клиническая физиология может этому способствовать.

Не знаю, нужна ли штатная должность клинического физиолога, как в Канаде, но курс клинической физиологии в медицинских институтах, по-моему, необходим. Кстати, один из ведущих клинических физиологов Канады — проф. Гальперин — является автором весьма ценного пособия по клинической физиологии водно-солевого обмена [7], хотя сам этот термин в книге ни разу не упоминается. Если угодно, клиническая физиология — это культура медицины и в то же время культура формализованная. Если интуитивное мышление — свойство врожденное и обучить ему нельзя, то клини-



ческая физиология обладает той степенью обобщенности и в тоже время конкретности, которая делает ее идеальным средством воспитания клинического мышления. Закончим словами основателя клинической физиологии в нашей стране А.А. Богомольца: «Эта незнакомка призвана осуществить в области научной медицины ту связь теории с практикой, без которой нет передовой науки» [1].

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Богомолец А.А. Значение реактивности организма в вопросах восстановительной терапии // Труды 2-й сессии АМН СССР.—1945.—С. 8.
2. Парин В.В., Меерсон Ф.З. Очерки клинической физиологии кровообращения.—М.: Медгиз, 1960.—427 с.
3. Рябов С.И., Ракитянская И.А., Шутко А.Н. Почки и иммунная система.—Л.: Наука, 1989.—147 с.
4. Abe K., Ito T., Sato M. et al. Role of prostaglandin in the antihypertensive mechanism of captopril in low renin hypertension // Clin. Sci. (Colh).—1980.—Suppl. 6.—P. 141–144.
5. Desassis J.F., Raats C.J., Bakker M.A. et al. Antiproteinuric effect of cyclosporin A in adriamycin nephropathy in rats // Nephron.—1997.—Vol. 75, № 3.—P. 336–341.
6. Geers A.B., Koomans H.A., Dorhout Mees E.J. Effect of changes in posture on circulatory homeostasis in patients with nephrotic syndrome // Clin. Physiol.—1986.—Vol. 6, № 1.—P. 63–75.
7. Halperin M.L. The acid truth and basic facts — with a sweet touch, an enlightenment // Ross Medical Publishers, Stirling.—1992.—134 p.
8. Harris R., Ismail N. Extrarenal complication of the nephrotic syndrome // Am. J. Physiol.—1994.—Vol. 23, № 4.—P. 447–497.
9. Kaysen G.A. Nonrenal complication of the nephrotic syndrome // Annu. Rev. Med.—1994.—Vol. 45.—P. 201–210.
10. Lewandowski A.E., Liao W.S., Stinson-Fisher C.A. et al. Effects of experimentally induced nephrosis on protein synthesis in rat liver // Am. J. Physiol.—1988.—Vol. 253, № 5.—P. C634–C642.
11. Mizuno K., Haruyama K., Gotoh M. Evidence for the role of kinins in the acute antihypertensive effect of captopril in low-renin hypertension // Jpn. Heart.—1984.—Vol. 25, № 3.—P. 379–386.
12. Safar M.E., Dimitriu V.M. Asymmetric septal hypertrophy and the early phase of hypertension // The heart hypertension / Messerly F.D.—Yorke Medical books. N-Y.—1987.—P. 209–219.
13. Schutze G., Ahuja S., Faber U., Molzahn M. Gastrointestinal protein loss in the nephrotic syndrome studied with <sup>51</sup>Cr-albumin // Nephron.—1980.—Vol. 25, № 5.—P. 227–230.
14. Sealey J.E., Blumenfeld J.D., Bell G.M. et al. On the renal basis for essential hypertension: Nephron heterogeneity with discordant renin secretion and sodium excretion causing a hypertensive vasoconstriction-volume relationship // J. Hypertens.—1988.—Vol. 6.—P. 763–777.
15. Seino Y., Shimai S., Tanaka K. et al. Cardiovascular circulatory adjustments and renal function in a heart failure // Jpn. Circ. J.—1989.—Vol. 53, № 2.—P. 180–190.

Поступила в редакцию 10.01.2001 г.



