

НЕФРОЛОГИЯ



NEPHROLOGY

СЕВЕРО-ЗАПАДНАЯ АССОЦИАЦИЯ НЕФРОЛОГОВ И ВРАЧЕЙ ДИАЛИЗА

УРЕМИЯ И ЖЕЛУДОЧНО—КИШЕЧНЫЙ
ТРАКТ

Uremia and gastrointestinal tract

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ДИУРЕТИКОВ

Side effects of diuretics

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ

ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА

Metabolic problems of glomerulonephritis

ПРОСТАГЛАНДИНЫ И МОЧЕОТДЕЛЕНИЕ

Prostaglandines and urine flow

СЕРДЦЕ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ
НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Heart in chronic renal failure

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ

ЗАБОЛЕВАНИЙ ПОЧЕК

Functional aspects of renal diseases

ПРОБЛЕМЫ ГЕМОДИАЛИЗА

Problems of hemodialysis

НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ

ДРУГИЕ МАТЕРИАЛЫ

Practical notes. Other materials

2

2001 ТОМ 5
VOL. 5

НЕФРОЛОГИЯ NEPHROLOGY

Спонсор журнала
ООО «ЭМСИПИ—МЕДИКЕЙР»



«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 • № 2 • 2001

AESCVLAPIUS
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.Есяян,
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 Е.А. Олейник

Журнал зарегистрирован Комитетом Российской Федерации по печати.
Свидетельство № 016290 от 30.06.97.
Сдан в набор 14.04.2001. Подписан в печать 03.07.2001.
Формат бумаги 60×90¹/₈. Бумага офсетная. Печать офсетная. Печ. л. 6,5.
Тираж 610 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

ЛУКИЧЕВ Б.Г., ПАНИНА И.Ю.
Выведение уремических токсинов через желудочно-кишечный тракт

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

ЗВЕРЕВ Я.Ф. БРЮХАНОВ В.М.
Об ототоксичности петлевых диуретиков

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

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

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ**Клинические исследования**

БОГОЛЕПОВА А.Е., КУЗНЕЦОВА А.А., ЛУКИЧЕВ Б.Г., ПАПЯН А.В., РЯБОВ С.И., ПРУЦКОВА Н.П., ШАХМАТОВА Е.И., НАТОЧИН Ю.В.
Исследование роли простагландина E₂ в регуляции мочеотделения при хронической почечной недостаточности и ночном энурезе

ШУТОВ А.М., КУЛИКОВА Е.С., КОНДРАТЬЕВА Н.И., ИВАШКИНА Т.Н., ТОМНИКОВСКАЯ В.С.
Гипертрофия левого желудочка у больных в додиализном периоде хронической почечной недостаточности, не связанной с сахарным диабетом

МИХЕЕВА Ю.С., ЗУЕВ А.В., ЕСАЯН А.М., КАЮКОВ И.Г.
Оценка причин смерти у больных, получавших терапию хроническим гемодиализом

ВАСИЛЬЕВА И.А., МИХЕЕВА Ю.С.
Качество жизни больных, получающих лечение хроническим ацетатным гемодиализом

ШАБУНИН М.А., ЕРМАКОВ Ю.А., ДОБРОНРАВОВ В.А., ЕСАЯН А.М., КАЮКОВ И.Г.
Осмотическое концентрирование мочи у больных с диабетической нефропатией

АЛЧИНБАЕВ М.К., СУЛТАНОВА Б.Г., КАРАБАЕВА А.Ж.
Функциональный почечный резерв у больных с хроническим пиелонефритом

Экспериментальные исследования

ГАВРИШЕВА Н.А., ЯГМУРОВ О.Д., БОТИНА А.В., ЭММАНУЭЛЬ В.Л.
Экспериментальная модель хронической почечной недостаточности

LEADING ARTICLE

7 LUKICHEV B.G., PANINA I.Yu.
Elimination of uremic toxins via gastro-intestinal tract

REVIEWS AND LECTURES

13 ZVEREV Ya.F., BRYUKHANOV V.M.
On ototoxicity of loop diuretics

20 TUGUSHEVA F.A.
Processes of lipid peroxidation and protective role of the antioxidant system in healthy subjects and in patients with chronic glomerulonephritis. Part II

32 TUGUSHEVA F.A.
Processes of lipid peroxidation and protective role of the antioxidant system in healthy subjects and in patients with chronic glomerulonephritis. Part III

ORIGINAL ARTICLES**Clinical investigations**

44 BOGOLEPOVA A.E., KUZNETSOVA A.A., LUKICHEV B.G., PAPAYAN A.V., RYABOV S.I., PRUTSKOVA N.P., SHAKHMATOVA E.I., NATOCHIN Yu.V.
Investigation of the role of prostaglandin E₂ in regulation of urine flow in chronic renal failure and nocturnal enuresis

49 SHUTOV A.M., KULIKOVA E.S., KONDRATIEVA N.I., IVASHKINA T.N., TOMNIKOVSKAYA V.S.
Left ventricular hypertrophy in pre-dialysis non-diabetic patients with chronic renal failure

54 MIKHEEVA Yu.S., ZUEV A.V., ESSAIAN A.M., KAYUKOV I.G.
Causes of death of patients on chronic hemodialysis

58 VASILIEVA I.A., MIKHEEVA Yu.S.
Quality of life in patients on chronic acetate hemodialysis

64 SHABUNIN M.A., ERMAKOV Yu.A., DOBRONRAVOV V.A., ESSAIAN A.M., KAYUKOV I.G.
Osmotic concentrating urine in patients with diabetic nephropathy

71 ALCHINBAEV M.K., SULTANOVA B.G., KARABAEVA A.Zh.
The functional kidney reserve in patients with chronic pyelonephritis

Experimental investigations

75 GAVRISHEVA N.A., YAGMOUROV O.D., BOTINA A.V., EMMANUEL V.L.
An experimental model of chronic renal failure

ПРОГРАММА НЕПРЕРЫВНОГО ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ПО НЕФРОЛОГИИ		PROGRAMME OF CONTINUING POSTGRADUATE EDUCATION IN NEPHROLOGY	
ТРЕТЬЯКОВ Б.В., СТЕЦЮК Е.А., ПЕТРОВ С.Н. Плазмоцитоферез	78	TRETIAKOV B.V., STETSYUK E.A., PETROV S.N. Plasmacytopheresis	
НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ		PRACTICAL NOTES	
РЫСС Е.С., РАКИТЯНСКАЯ И.А., БАБАХАНЫАН Р.В., КИСИНА А.А., АНТОНОВА Е.В., КЛЕМИНА И.К., ТИТОВА В.А. Редкий случай хронической ртутной интоксикации с развитием иммункомплексного нефрита с нефротическим синдромом	96	RYSS E.S., RAKITYANSKAYA I.A., BABAKHANYAN R.V., KISINA A.A., ANTONOVA E.V., KLEMINA I.K., TITOVA V.A. A rare case of chronic mercury intoxication with the de- velopment of immunocomplex nephritis with the nephrotic syndrome	
НЕКРОЛОГ		OBITUARY	
ПАМЯТИ ИРИНЫ ЕВГЕНЬЕВНЫ ТАРЕЕВОЙ	101	In memory of Irina Evgenijevna Tareeva	

© Б.Г.Лукичёв, И.Ю.Панина. 2001
УДК 616.61-008.64:616.63-008.6-08

Б.Г.Лукичёв, И.Ю.Панина

ВЫВЕДЕНИЕ УРЕМИЧЕСКИХ ТОКСИНОВ ЧЕРЕЗ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫЙ ТРАКТ

B. G. Lukichev, I. Yu. Panina

ELIMINATION OF UREMIC TOXINS VIA GASTRO-INTESTINAL TRACT

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

Ключевые слова: уремия, желудочно-кишечный тракт.

Key words: uremia, gastro-intestinal tract.

Возможности желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в выведении из организма ряда уремических токсинов (УТ) при хронической почечной недостаточности (ХПН) доказаны давно [17, 37]. В течение многих лет обсуждаются различные способы, правильней сказать попытки, детоксикации организма, основанные на способности ЖКТ выводить УТ. Большинство из них имеют исторический интерес (промывания кишечника, использование внутрь оксикрахмала, оксигеллюлозы и пр.), поскольку эти методы не закрепились в клинической практике из-за невысокой эффективности. Ряд лечебных методик, основанных на принудительной диарее, не нашли широкого применения из-за плохой переносимости, возможности потенциальных осложнений и малой эффективности. По мнению Е.А.Фридман [21], они представляют в настоящее время «смехотворный интерес».

В то же время реалии повседневной врачебной практики свидетельствуют о том, что в настоящее время лишь 10-20% нуждающихся могут получить поддерживающую терапию хроническим гемо- и перитонеальным диализом. Остальная часть больных обречены на смерть, причём общеизвестна тяжесть и длительность процесса умирания при уремии. Из этого положения следует, что актуальность разработки методов консервативного лечения ХПН, направленных на продление жизни пациентов и уменьшение их страданий, во время уремии в настоящее время несколько не уменьшилась.

Возможность использования способности ЖКТ участвовать в экстраренальном выведении УТ постоянно подвергается дискуссии. С одной стороны, накоплено достаточное количество данных, прямо или косвенно подтверждающих факт увеличения выведения из организма УТ через

ЖКТ при ХПН, например W.E.Mith и соавт. [25] считают, что величина экстраренального клиренса креатинина может достигнуть при ХПН 31% от ренального. П.Ф.Карпов [3] выявил прямую зависимость концентрации креатинина в фекальных массах от уровня креатининемии. С другой стороны, возможности современных методов, направленных на депурацию УТ через ЖКТ, весьма ограничены для достижения стойкого длительного клинического эффекта.

Идея отождествлять пищеварительный канал, как дислоцированный гипертрофированный нефрон, продолжает дискутироваться в литературе [17], т. е. кишечник рассматривается как гипертрофированный, перемещённый, но все же высокоэффективный нефрон. Эта теория основана на идентичной направленности потоков жидкости в нефроне и кишечнике, т. е. экскреция жидкости из крови в просвет кишечника в тонкой кишке и, наоборот, обратное всасывание жидкости из содержимого толстой кишки в кровь.

Подчёркивая важность экстраренального клиренса УТ через ЖКТ, V.Wiseman [39] назвал свою работу «Может ли кишечник заменить почку?». Неоднократно подчёркивалась значительная площадь кишечника (по мнению Г. Ульмера и соавт [16] около 200 м²) и его способность к полунепроницаемости [32,36].

Различные отделы ЖКТ в разной степени способны экскретировать УТ. Способность слизистой оболочки желудка экскретировать УТ привлекала внимание нефрологов в разные годы. Установлено, что по мере прогрессирования ХПН концентрация мочевины в желудочном соке повышается [6]. Тот факт, что концентрация мочевины в желудочном соке ниже, чем в сыворотке крови, Е.С.Рысс и соавт. [11] объясняют не только механизмами экскреции, но и разложени-

ем мочевины под действием внутриклеточной уреазы. Этим обстоятельством объясняется наличие уринозного запаха (т. е. запаха аммиака) изо рта у уремических больных. По данным авторов, викарная, в плане выведения УТ, роль желудка отмечается на ранних стадиях ХПН и угнетается по мере её прогрессирования.

Установлена высокая проницаемость слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки для мочевины. Однако следует иметь в виду, что содержание УТ в этом отделе кишечника определяется не только их экскрецией из крови через слизистую оболочку, но и поступлением УТ с желчью и, возможно, с панкреатическим соком [34].

Следует отметить, что в современной литературе данных о концентрациях УТ в соках двенадцатиперстной кишки, поджелудочной железы и желчи нами не обнаружено.

Наибольший интерес в плане участия в экстракренальном клиренсе УТ при ХПН вызывают физиологические особенности тонкой кишки. Известно, что кишечник — сложный орган, способный перемещать, всасывать и секретировать большие объёмы жидкости. По мнению М.Дж.Берридж [1], в течение суток в тонкую кишку из вышерасположенных отделов поступает около 10 л жидкости, по мере продвижения жидкости по кишечнику 7,5 л всасывается вместе с пищевыми веществами, большая часть из оставшихся 2,5 л всасывается в толстой кишке. Аналогичные данные по этому вопросу приводит В.С.Чадвик [18]. Регуляция транспортного тонуса, т. е. преобладание процессов всасывания или секреции, контролируется согласованным взаимодействием системы нейромедиаторов и гормонов. Известно, что у уремических больных изменен профиль кишечных гормонов [28]. От проксимальной части тощей кишки к ободочной кишке проницаемость слизистой оболочки постепенно уменьшается, что существенно влияет на скорость тока воды и растворённых в ней веществ, осуществляемом осмотическим градиентом [18]. Анализируя роль тонкой кишки в метаболизме УТ, представляется целесообразным привести работу I.Jones и P.Burnett [24], которая, по нашему мнению, не утратила актуальности. Авторы использовали креатинин, меченный по углероду (^{14}C), и доказали всасывание и его, и продуктов деградации креатинина из толстой кишки в кровь. Это позволило сформировать концепцию, согласно которой УТ экскретируются в просвет ЖКТ в тонкой кишке, а в последующих отделах происходит их частичная реадсорбция и деградация под воздействием микробной флоры до промежуточных метаболитов, которые, в свою очередь, частично реадсорбируются, частично выводятся. По данным M.L.Simenhoff и соавт. [34], у больных с

уремией в двенадцатиперстной и тощей кишке значительно увеличивается число анаэробных и аэробных микроорганизмов. По данным П.Ф.Карпова [2, 4], патогенная микрофлора колонизирует отделы тонкой кишки с нарушением её микробиологических ниш. O.Simon и H.Bergner [35] с помощью внутривенного введения мочевины, меченной по ^{14}C , установили, что максимальная по сравнению с желудком и другими отделами кишечника секреция мочевины происходит в проксимальной части тонкой кишки. Экспериментально установлено, что у собак уремией увеличивается концентрация УТ в смывах со слизистой оболочки толстой кишки, но эта концентрация достоверно ниже, чем в смывах со слизистой оболочки верхних отделов тонкой кишки [15].

Обращает на себя внимание быстрота адаптивной реакции организма собак — уже через 48 ч после билатеральной нефрэктомии концентрация УТ крови составила $0,66 \pm 0,03$ ммоль/л, а в содержимом проксимальной трети тонкой кишки достигает $0,56 \pm 0,04$ ммоль/л ($p < 0,001$).

Характерно, что при экспериментальной уремии, вызванной с помощью вышеназванной методики, концентрация УТ в толстой кишке достоверно ниже, чем в тонкой. Полученные данные подтверждают наличие факта своеобразной рециркуляции УТ в организме: максимальная экскреция токсинов из крови в просвет ЖКТ наблюдается в проксимальном отделе тощей кишки, затем в нижерасположенных её отделах экскреция снижается и на уровне толстой кишки преобладают процессы обратного всасывания УТ из её просвета в кровь.

K.Odaka и S.Takahashi использовали сорбент АСТ-120 у крыс, подвергнутых билатеральной нефрэктомии в объёме 4/5 величины каждой почки. Авторы доказали, что пероральный приём названного сорбента замедляет прогрессирование гломерулосклероза. [29].

Однако нельзя слепо переносить данные, полученные на анефричных животных в условия человеческого организма, т. е. без учёта особенностей пищеварения у различных видов теплокровных.

Проведенные нами исследования процессов экскреции УТ в тощей кишке у больных с ХПН [7, 14] подтвердили экспериментально полученные данные о наличии высоких концентраций УТ в проксимальной части тонкой кишки при уремии. Выявлена высокая степень прямой корреляционной зависимости между концентрациями УТ в кишечном соке и их содержанием в плазме крови. Установлен факт отсутствия корреляционной зависимости между концентрациями среднемолекулярных олигопептидов в сыворотке крови и кишечном соке, что объясняется

наличием в нём большого количества гормонов, имеющих молекулярную массу, сопоставимую с олигопептидами. Обнаружено наличие двух типов экскреции УТ, когда при одинаковой креатининемии разница в его концентрации в кишечном соке достигает 33%. Высокий уровень экскреции УТ сочетается с высокой степенью дисперсии клеточной популяции энтероцитов и эндотелия сосудов подслизистого слоя по активности щелочной и кислой фосфатаз [14]. Характерно, что результаты применения энтеросорбентов СКН у этой категории пациентов значительно лучше, чем у больных с низкой экскрецией. Установлено, что вышеуказанная зависимость между концентрациями УТ в сыворотке крови и кишечном соке отсутствует у пациентов с ХПН ШБ ст., что можно объяснить утратой гистогематическим барьером на уровне тонкой кишки способности адекватно экскретировать УТ.

Достаточно подробно изучена роль толстой кишки в экскреции УТ при уремии.

Расчётным путём установлено, что при ХПН за сутки в толстой кишке может быть разложено до 16-17 г мочевины, в то время как у здоровых людей этот показатель составляет 2,4-7,8 г [23, 38]. По мнению J.A.Gibson и соавт. [22], у человека приблизительно 25% мочевины, экскретированной из крови в тонкую кишку, попадает в толстую кишку. Остальная часть мочевины разлагается до аммиака и всасывается обратно в кровь.

Хорошо известно, что последним этапом пищеварения является разложение клетчатки под действием кишечной флоры, при этом достаточно значимое количество аммонийных соединений реадсорбируется в кровь и участвуют в синтезе мочевины в печени.

В некоторых работах последних лет, касающихся роли ЖКТ в внепочечном очищении организма при уремии, фигурирует термин энтерогепатическая циркуляция мочевинового азота (азота мочевины) [9]. Нам представляется целесообразным не ограничиваться только вышеописанным процессом, а иметь в виду то обстоятельство, что ряд других уремических токсинов реадсорбируются в кровь через гистогематический барьер толстой кишки и участвуют в последующем метаболизме.

Представленное положение подтверждается данными J.Jones и соавт. [24], которые с помощью изотопной метки по ^{14}C предположили наличие реадсорбции продуктов метаболизма УТ из просвета кишечника в кровь и доказали разложение креатинина посредством микробной флоры в толстой кишке до метилгуанидина, метиламина, саркозина и пр. Следует отметить, что многие авторы, интересовавшиеся данным явлением а priori, без соответствующих биохимических доказа-

тельств объясняли процесс реадсорбции УТ следующим образом: разложение УТ микробной флорой толстой кишки до производных с последующим их всасыванием в кровь. Целенаправленный поиск литературных данных о конкретных механизмах данного процесса не увенчался успехом, поскольку даже в тех работах [24], где обсуждаются химические превращения, их трактовка носит умозрительный характер.

Следует иметь в виду, что использование в качестве модели экстрауренального клиренса ЖКТ различных животных даёт весьма приблизительные результаты, поскольку особенности физиологии пищеварения каждого вида млекопитающих колеблются в весьма широких пределах. В этой связи наименее подходящим видом подопытных животных представляются крысы, так как у них в норме выявлена экскреция мочевины из крови через слепую кишку, чего не наблюдается у человека.

О высокой уреазной активности флоры толстой кишки свидетельствует тот факт, что только 5% от введенной в просвет толстой кишки при колоноскопии количества мочевины выделяется с фекальными массами [27]. В данном случае следует учесть тот факт, что проницаемость слизистой оболочки толстой кишки для мочевины минимальна [39].

В последующие годы произведена попытка изучения микробной заселённости различных отделов толстой и тонкой кишки [2-4]. Однако исследование выполнено на посмертном материале, что не в полной мере отражает сущность происходящих в организме явлений. Не выявили специфических изменений качественного и видового состава микрофлоры Е.С.Рысс и М.Б.Лутошкин [10], которые использовали стандартную методику исследования кала на дисбактериоз у пациентов с ХПН. По данным этих авторов, дисбактериоз развивается у пациентов с сохранённой функцией почек, а его частота нарастает по мере ухудшения функции почек при их паренхиматозном поражении. Авторы называют любопытным тот факт, что у пациентов с аномалиями почек нарастание ХПН не сказывается на частоте встречаемости дисбактериоза, тем не менее при ХПН III ст. у данной категории больных частота дисбактериоза составляет 75%. К сожалению, авторами не предприняты исследования, позволяющие вскрыть причину дисбактериоза, а ссылки на работу П.Ф.Карпова [4] не проясняют вопрос о патогенезе дисбактериоза при ХПН и, особенно, при паренхиматозных заболеваниях почек с сохранённой функцией.

Таким образом, можно констатировать, что изменения метаболизма азотистых оснований

под действием микробной флоры ЖКТ и свойства микробной флоры при ХПН остаются неизученными до настоящего времени.

Представляется целесообразным описать ряд попыток использования способности ЖКТ экскретировать из крови в просвет УТ с целью терапии ХПН.

Прошло достаточное время со времен попыток Т.Young и соавт. [40-41] проводить кишечный диализ путём гиперосмотической принудительной диареи с замещением потери жидкости полиионным изотоническим раствором. Побудительным мотивом к созданию этого метода послужил факт обнаружения в фекальных массах пациентов с холерной диареей значительного количества азотистых оснований. Клиренс мочевины при использовании метода принудительной диареи составил 27,8 мл/мин, а клиренс креатинина — 7,4 мл/мин, таким образом, по мнению авторов, удавалось вывести из организма за сеанс около 4,9 мг небелкового азота, в котором 3,37 мг составил азот мочевины. Т.Young и соавт. установили пропорциональность выведения азота его исходной концентрации в крови. Следует отметить, что группа Т.Young применяла обсуждаемую методику у уремических пациентов с клиренсом креатинина 2-10 мл/мин на протяжении 2 лет, при этом сеансы принудительной диареи чередовались раз в неделю, причём длительность сеанса составляла 3-7 ч. Авторы настаивают на хорошей переносимости процедуры и значимом симптоматическом улучшении. В группе из 17 больных они проводили лечение амбулаторно в режиме 3 раза в неделю по 3 ч, в среднем, 6,8 мес с последующим переводом на гемо- или перитонеальный диализ. Ретроспективно обобщая опыт применения осмотической диареи для лечения уремии, Е.А.Fridman [21] считает, что несмотря на заманчивость идеи выведения УТ путём осмотической диареи, перспективы её клинического применения ничтожны.

Накопился определённый опыт применения различных вариантов кишечного диализа, однако широкого распространения метод не получил прежде всего из-за тяжести и плохой переносимости процедуры, явно не соответствующей незначительной её эффективности.

Попытки применения тонкокишечного диализа с помощью двуходового зонда [12] также вызывают определённые сомнения в плане эффективности, сложности исполнения и тяжести процедуры (зондирование тощей кишки), несомненной потери нутриентов при длительном применении.

Более 30 лет назад Т.М.Chang [20] сформулировал свою теорию искусственных клеток. Предполагалось в качестве мембранной оболочки «клетки» использовать полимерные материалы,

способные пропускать через себя определённые типы веществ. Например, обсуждалось сочетание такого поверхностно-объёмного соотношения, как 2,5 м² поверхности мембраны в 10 мл капсул диаметром от 2 до 5 мм каждая. Следует отметить, что применение микрокапсул предполагалось при различных заболеваниях: замене энзимов при их генетическом дефиците, живых гепатоцитов для коррекции гипербилирубинемии, размещение внутри капсул микробной культуры (*Ekwinia herbicola*), способной превращать аммиак, пируват и фенол в тирозин, теоретически обеспечивая коррекцию печеночной недостаточности. Для лечения уремического состояния предполагалось создание композиций из сорбентов и энзимов. Реально существовал препарат, включающий в себя уреазу (разлагает мочевины до аммиака) и фосфат циркония (поглощает аммиак).

В 1978 г. К.Setala [33] опубликовал статью, в которой обсуждались вопросы использования для удаления азотистых метаболитов у уремических больных через ЖКТ путём применения ферментов апатогенных почвенных бактерий, способных конвертировать мочевины, креатинин, производные гуанидина и другие азотистые соединения в аминокислоты. В основу работы автор положил известную особенность пищеварения жвачных животных, которые могут существовать, не имея в рационе белковых продуктов. Это достигается за счёт способности флоры ЖКТ, в частности рубца, использовать мочевины и соли аммиака для синтеза аминокислот. Высказывалось предположение, что аналогичные процессы в ЖКТ могут быть не только у животных, имеющих рубец. К сожалению, клинические наблюдения за 10 волонтерами и 10 больными с ХПН со снижением показателей азотемии на фоне приёма энзимов бактерий не получили дальнейшего развития. Хотя данных о переносимости этой терапии не было опубликовано.

В современной литературе достаточно широко освещены вопросы использования для коррекции ХПН энтеросорбции, т. е. применения внутрь энтеросорбентов. Показана высокая эффективность отечественных сорбентов СКН по отношению к прочим аналогам [8].

К сожалению, в силу независимых от медицинской науки геополитических причин, в России практически прервалось исключительно перспективное направление консервативной терапии ХПН путём использования энтеросорбции с высокоэффективными углями марки СКН (производство бывшей УССР).

В многочисленных публикациях [7, 13, 19] подтверждено не только улучшение субъективного статуса пациентов, но и значимое увеличение срока их реальной жизни. Достижение вышеопи-

санного эффекта энтеросорбции стало возможным только в результате использования сорбентов СКН с увеличенными на несколько порядков физико-химическими характеристиками по отношению к ряду УТ. Более того, была доказана способность углей к каталитической активности по отношению к креатинину [5], т. е. способность угля разлагать на своей поверхности креатинин до его производных с последующей их сорбцией в порах иного порядка, чем те, которые уже заняты креатинином. Механизм энтеросорбции сводится в основном к фиксации на развитой поверхности угля УТ в тонкой кишке, что исключает возможность их реадсорбции в кровь в толстой кишке.

Следует отметить ещё одну особенность применения энтеросорбентов при ХПН, дело в том, что при пассаже через желудок и двенадцатиперстную кишку энтеросорбенты СКН утрачивают от 50 до 75% сорбционной ёмкости за счёт сорбции нутриентов. Учитывая отсутствие марок угля, имеющих покрытие, гарантированно растворяющееся в соке тощей кишки, в практической работе следует рекомендовать приём энтеросорбентов натошак спустя 1,5-2 ч после приёма пищи. Необходим раздельный приём энтеросорбентов и медикаментозных препаратов для исключения сорбции последних.

В 1984 г. Г.Д.Шостка и соавт. [19] показали, что действие энтеросорбции может быть неоднородно у разных пациентов, хотя в большинстве случаев достигается положительный результат. В 1992 г. из клиники С.И.Рябова вышла работа, обобщающая 10-летний опыт применения энтеросорбции для лечения ХПН. Было показано, что применение энтеросорбентов СКН приводит к достоверному увеличению актуаральной выживаемости у больных с ХПН IIА-IIБ ст. и значительно редуцирует выраженность клинических проявлений уремической интоксикации у пациентов с терминальной уремией [7]. В 1996 г. вышеприведенные результаты были подтверждены Е.С.Рыссом и соавт. [13] на основании результатов лечения пациентов с ХПН в городской больнице № 1 г. Вологды.

Несмотря на прекращение широкого использования энтеросорбции в России, мировой опыт последних лет показал, что применение энтеросорбции остаётся весьма перспективным.

А.Оwada и соавт. [30] наблюдали действие энтеросорбента АСТ-120 у 13 больных с ХПН (уровень креатининемии от 1,8 до 8,2 мг/л). В начале исследования в течение 5-24 мес пациенты получали малобелковую диету, затем в течение 5-13 мес малобелковая диета сочеталась с приёмом сорбента АСТ-120 в дозе 3-6 г в день. У 9 пациентов зарегистрировано достоверное снижение креатинина в сыворотке крови, а у 4

больных уровень креатининемии остался прежним. Эти обстоятельства позволили авторам сделать вывод о том, что сорбенты АСТ-120 поглощают из крови УТ, вызывающие прогрессирование ХПН. В следующей публикации А.Оwada и Т.Шiiigai [31] провели проспективное рандомизированное контролируемое исследование по влиянию сорбента АСТ-120 на прогрессирование ХПН. Авторы наблюдали 26 пациентов с уровнем креатининемии 3,0-8,6 мг/л. Сравнивали темпы прогрессирования ХПН по индексу обратной креатининемии в обеих группах. Вначале обе выборки пациентов получали малобелковую диету (0,6 г/сут) в течение 6-12 мес, затем одна из групп продолжала лечение малобелковой диетой, а вторая, кроме малобелковой диеты, получала сорбент АСТ-120 в дозе 3-6 г/сут. Этот этап наблюдения продолжался от 12 до 24 мес. Достоверно выявлено замедление темпов прогрессирования ХПН в группе больных, получающих малобелковую диету и сорбент АСТ-120 по сравнению с группой больных, получающих только малобелковую диету. Более того, авторы зарегистрировали достоверное снижение на фоне применения сорбента АСТ-120 концентраций в крови и моче индоксилсульфата, который, по их мнению, является УТ.

Определённый интерес вызвали публикации, касающиеся способности лактулозы ингибировать энтеропечёночную циркуляцию мочевины и снижать синтез аммония. Особенно активно применение этого препарата, представляющего собой углевод, получаемый из молочного сахара, было распространено у больных с печёночной недостаточностью. Предпосылками для применения лактулозы при ХПН явилась способность препарата в определённой мере увеличивать внепочечное выделение азота. Прямым следствием приёма препарата является его слабительное действие с увеличением массы стула. Однако ретроспективно следует признать, что клинически значимые результаты при использовании этого препарата достигнуты лишь при ранних стадиях ХПН на короткий период [26].

В заключение следует заметить, что литературные данные о возможностях экскреции уремических токсинов через желудочно-кишечный тракт обнадеживают в плане использования этой особенности организма для депурации от уремических токсинов. Однако в настоящее время не имеется по настоящему действенного способа добиться клинически значимого удаления уремических токсинов через желудочно-кишечный тракт.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Берридж М.Дж. Общий обзор механизмов регуляции эпителиального транспорта жидкости в кишечнике // Физио-

логия и патофизиология желудочно-кишечного тракта / Дж.М.Полак, С.М.Блум, Н.А.Райт, А.Г.Батлер.—М.: Мир, 1989.—С. 273.

2. Бобров В.А., Карпов П.Ф. Микроэкологические нарушения в кишечнике у больных с хронической почечной недостаточностью и синдромом артериальной гипертензии // Тер. арх.—1993.—№ 6.—С. 41–43.

3. Карпов П.Ф. Комплексная оценка состояния желудочно-кишечного тракта при хронической почечной недостаточности // Урол. и нефрол.—1991.—№ 4.—С. 50–55.

4. Карпов П.Ф. Нарушение кишечных механизмов у больных хронической почечной недостаточностью // Тер. арх.—1992.—Т. 64.—№ 6.—С. 73–77.

5. Картель Н.Т., Клименко Л.А. Ионнообменные центры синтетических азотсодержащих углеродных сорбентов // Украинск. хим. журн.—1985.—Т. 51.—С. 928–933.

6. Лужис А.Р. Почки и желудочно-кишечный тракт // Семитика и диагностика болезней почек / С.И.Рябов.—Л.: Медицина, 1974.—С. 75–92.

7. Лукичев Б.Г., Шостка Г.Д., Стрелко В.В. и др. 10-летний опыт применения энтеросорбции для лечения хронической почечной недостаточности // Тер. арх.—1992.—Т. 64, № 8.—С. 52–56.

8. Николаев В.Г. Метод гемокарбоперфузии в эксперименте и клинике.—Киев: Наук. думка, 1984.—359 с.

9. Родоман В.Е., Максимов В.И. Внепочечное очищение организма от азотистых шлаков при урологических заболеваниях, сопровождающихся хронической почечной недостаточностью // Урология.—1999.—№ 6.—С. 51–54.

10. Рысс Е.С., Лутошкин М.Б. Изменения толстой кишки у больного с хронической почечной недостаточностью // Тер. арх.—1996.—Т. 68, № 6.—С. 33–37.

11. Рысс Е.С., Рябов С.И., Лутошкин М.Б. Особенности экскреторной функции желудка при хроническом гломерулонефрите (обзор литературы и собственные данные) // Тер. арх.—1988.—№ 2.—С. 148–152.

12. Рысс Е.С., Рябов С.И., Лутошкин М.Б. Опыт клинического применения кишечного диализа при хронической почечной недостаточности // Тер. арх.—1993.—Т. 65, № 12.—С. 61–64.

13. Рысс Е.С., Рябов С.И., Лутошкин М.Б. Сравнительная оценка эффективности клинического использования сорбентов типа СКН-4М, СКТ-6А и полифепана при лечении больных с хронической почечной недостаточностью (клинико-экспериментальное исследование) // Тер. арх.—1996.—Т. 68, № 8.м.С. 39–43.

14. Рябов С.И., Лукичев Б.Г., Панина И.Ю. и др. Структурно-метаболические особенности уремии гастроэнтеропатии // Клини. мед.—1996.—Т. 74, № 5.—С. 43–47.

15. Рябов С.И., Цюра В.И., Лукичев Б.Г. и др. Энтеросорбция при экспериментальной почечной недостаточности // Урол. и нефрол.—1990.—№ 6.—С. 27–33.

16. Ульмер Г., Брюк К., Вальдек Ф., и др. Физиология человека: Пер. с англ.—М.: Мир, 1986.—Т. 4.—С. 109–145.

17. Фридман Е.А., Зейг С. Возможности лечения уремии сорбентами // В кн. К.Джордано. Сорбенты и их клиническое применение.—Киев: Вища школа, 1989.—С. 210–226.

18. Чадвик В.С. Секреторная функция тонкой кишки при различных заболеваниях // Физиология и патофизиология желудочно-кишечного тракта / Дж.М.Полак, С.М.Блум, Н.А.Райт, А.Г.Батлер.—М.: Мир, 1989.—С. 329.

19. Шостка Г.Д., Рябов С.И., Лукичев Б.Г. и др. Пероральные сорбенты в терапии хронической почечной недостаточности // Тер. арх.—1984.—№ 7.—С. 58–63.

20. Chang T.M.S. Semipermeable microcapsule // Science.—1964.—Vol. 146.—P. 524–527.

21. Fridman E.A. Bowel as a kidney substitute in renal failure // Am. J. Kidney Dis.—1996.—Vol. 28, № 6.—P. 943–950.

22. Gibson J., Park N., Sladen G., Dawson A. The role of the colon in urea metabolism in man // Clin. Mol. Med.—1976.—Vol. 50.—P. 51–59.

23. Jones J., Craigie A., Tavill A. et al. Urea kinetics and the direct measurement of the rate of albumin utilizing C carbonate // Clin. Sci.—1968.—Vol. 35.—P. 553–564.

24. Jones J., Burnett P. Creatinine metabolism and toxicity // Kidney Int.—1975.—Vol. 7, № 2.—P. 294–298.

25. Mith W.E., Collier V.U., Walser V. A Creatinine metabolism in chronic renal failure // Clin. Sci.—1980.—Vol. 58.—P. 327–335.

26. Miyazaki M., Aoyagi K., Toio S. Lactulose therapy for chronic renal failure (ref.) // Jap. J. Nephrol.—1984.—Vol. 26, № 8.—P. 1091–1097.

27. Moran B., Persand C., Jackson A. Urea adsorption by the functioning human colon // Proc. Nutr. Soc.—1989.—Vol. 48, № 2.—P. 117.

28. Moran B., Karren S., Jackson A. The movement of intact urea across the mucosa of the defunctioned human colon // Proc. Nutr. Soc.—1990.—Vol. 49, № 3.—P. 49.

29. Okada K., Takahashi S. Correction by oral adsorbent of abnormal digestive tract milieu in rats with chronic renal failure // Nephrol. Dial. Transplant.—1995.—Vol. 10.—P. 671–676.

30. Owada A., Nakao M., Koike J. et al. Effects of oral adsorbent AST-120 on the progression of chronic renal failure: A randomized controlled study // Kidney Int.—1997.—Vol. 52, Suppl. 63.—P. S188–S190.

31. Owada A., Shiigai T. Effect of oral adsorbent AST-120 concurrent with a low-protein diet on the progression of chronic renal failure // Am. J. Nephrol.—1996.—Vol. 16.—P. 124–127.

32. Phillips S. The gut is a membrane, is a vasculae, is a gut // Gut.—1987.—Vol. 28, № 6.—P. 650–652.

33. Setala K. Bacterial enzymes in uremia management // Kidney Int.—1978, Suppl. 8.—P. S194–S202.

34. Simenhoff M., Saukkonen J., Burke J. et al. Amine metabolism and the small bowel in uremia // Lancet.—1976.—Vol. 12.—P. 818–821.

35. Simon O., Bergner H. Measurements on the secretion of nitrogenous compounds into the gastrointestinal tract in pigs // Wiss Z. WPU. Rostok. N-Reine.—1977.—Bd. 36, № 10.—S. 69.

36. Sinclair A., Griffin D., Voreis G. et al. Sorbent binding of urea and creatinine in a Roux-X intestinal segment 33 // Clin. Nephrol.—1979.—Vol. 11, № 2.—P. 97–104.

37. Sparcs R.S. Gastrosorbents in the therapy of uremia; in fancy from initial coop dialysis // Kidney Int.—1975.—Vol. 2, № 7.—P. 373–396.

38. Walser M. Progression renal failure // Nephrology.—1988.—Vol. 2.—P. 1155–1181.

39. Wizemann V. Kann der Darm die Niere ersetzen? // Med. Welt.—1979.—Bd. 30, № 23.—S. 881–882.

40. Young T., Lee S. Gastrointestinal dialysis in the therapy of uremia // Kidney Int.—1978.—Vol. 13, № 8.—P. 185–187.

41. Young T., Lee S., Tang C. Diarrhea therapy of uremia // Clin. Nephrol.—1979.—Vol. 11, № 2.—P. 86–91.

42. Young T., Lee S., Phillips R. Intestinal nitrogen excretion during whole gut perfusion in chronic uremic patients // Clin. Med. Yung J.—1977.—Vol. 24.—P. 222–228.

Поступила в редакцию 21.02.2001 г.

© Я.Ф.Зверев, В.М.Брюханов, 2001
УДК 615.254.1.06:616.833.181-002

Я.Ф.Зверев, В.М.Брюханов

ОБ ОТОТОКСИЧНОСТИ ПЕТЛЕВЫХ ДИУРЕТИКОВ

Ya.F.Zverev, V.M.Bryukhanov

ON OTOTOXICITY OF LOOP DIURETICS

Кафедра фармакологии Алтайского медицинского университета, г. Барнаул, Россия

Ключевые слова: диуретики, снижение слуха, функция улитки.

Key words: loop diuretics, loss of hearing, cochlear function.

Способность ряда диуретиков оказывать ототоксическое действие, выражающееся в нарушении слуха, известна с середины 60-х годов. Этот побочный эффект, протекающий по типу кохлеарного неврита, является проявлением лекарственной интоксикации и свойствен в основном петлевым диуретикам. Как известно, кохлеарный неврит — полиэтиологическое заболевание, среди причин которого важнейшую роль играют лекарственные препараты [6]. При кохлеарном неврите развивается так называемая нейросекреторная тугоухость, характеризующаяся понижением слуха и субъективным шумом в ушах. В основе заболевания лежит нарушение функционирования чувствительных клеток внутреннего уха. Кроме диуретиков, кохлеарный неврит вызывают антибиотики аминогликозидного ряда, цитостатики, некоторые противотуберкулезные средства, нестероидные противовоспалительные препараты, хинин, хинидин и ряд других веществ [5, 9, 13, 43].

Применительно к диуретикам отметим, что ототоксичность присуща в основном препаратам, нарушающим почечную реабсорбцию в восходящем отделе петли Генле, а именно: этакриновой кислоте, фуросемиду, буметаниду, пиретаниду, ксипамиду [54]. Самым токсичным из них, несомненно, является этакриновая кислота. Известен случай, когда у пациента с сердечной недостаточностью и гиперкреатинемией уже через 5 мин после введения этого диуретика произошло понижение слуха, а через 10 мин развилась полная глухота [4]. Другие петлевые диуретики обладают примерно одинаковой ототоксичностью. И хотя некоторые авторы все же склоняются к несколько более выраженной токсичности буметанида [26], по этому поводу существует и другое мнение [22, 28]. Встречаются единичные работы, указывающие на ототоксичность не петлевых диуретиков, среди которых

упоминаются спиронолактон [1] и ацетазоламид [65]. Особо следует подчеркнуть значительный вклад в изучение рассматриваемой проблемы группы исследователей Иллинойского университета США L.P.Rybak, C.Whitworth и др. Благодаря их усилиям получено много важных сведений относительно природы ототоксичности различных диуретиков.

Сегодня ясно, что существуют прямая зависимость выраженности этого эффекта диуретиков от применяемой дозировки и пути введения. Как правило, нарушения слуха возникают при применении весьма значительных доз препаратов, особенно в условиях их парентерального введения. Замечено, например, что риск ототоксичности у людей резко возрастает при использовании фуросемида в дозе более 500 мг [25]. А в эксперименте ототоксические проявления удается воспроизвести лишь при применении доз, значительно превышающих «терапевтические». Например, в опытах с фуросемидом нарушения слуха у различных животных (морские свинки, кролики, кошки, птицы) возникают при введении диуретика в дозах, превышающих 20 мг/кг, а иногда — и 200 мг/кг [15, 48, 58] при «терапевтических» дозах этого препарата от 1 до 5 мг/кг. Необратимой же потери слуха удается достичь лишь при введении фуросемида непосредственно в ушную улитку [20]. Когда диуретики используются в меньших дозах, ототоксическое действие, как правило, мало выражено или отсутствует вовсе [16, 53, 58]. Обычно ототоксическое действие диуретиков носит транзиторный характер, и острота слуха восстанавливается вскоре после отмены препарата. Известны, однако, случаи, когда в результате длительного приема диуретиков развивалась стойкая, а иногда и необратимая глухота, требовавшая постоянного применения слухового аппарата [4].

Отметим, что существуют ряд факторов, способствующих ототоксичности диуретиков. Первым из них следует назвать совместное применение с антибиотиками-аминогликозидами. Так, использование этакриновой кислоты и фуросемида в комбинации с канамицином, гентамицином и неомицином повышает риск ототоксического эффекта [7, 31, 37, 40]. При этом, как выяснилось в экспериментах *in vitro*, неомицин в 2 раза увеличивал связывание этакриновой кислоты с клетками внутреннего уха и синапсосомами коры головного мозга морских свинок. В опытах же *in vivo* неомицин в 3–5 раз увеличивал накопление этого же диуретика кохлеарными структурами [47]. В другой работе показано, что этакриновая кислота, в свою очередь, способствовала проникновению гентамицина в сенсорные клетки [8]. Важно отметить, что усиление этакриновой кислотой ототоксичности гентамицина происходит лишь в условиях системного введения обоих препаратов. Когда же гентамицин применялся местно, подобного эффекта не наблюдалось. Полученные результаты позволили сделать вывод о том, что этакриновая кислота усиливает ототоксичность аминогликозидных антибиотиков за счет облегчения их попадания из системного кровотока в эндолимфу [17].

Как бы там ни было, очевидно, что антибиотики аминогликозидного ряда и петлевые диуретики взаимно повышают ототоксичность, усиливая проникновение друг друга в гемолимфу и ткани внутреннего уха.

Здесь целесообразно привести интересные, на наш взгляд, наблюдения, касающиеся связи фармакокинетических особенностей некоторых диуретиков с возможностями развития (и предупреждения!) ототоксического действия. Оказалось, что ряд органических кислот (пенициллин, пробенецид, салицилат натрия) предотвращают угнетающее влияние фуросемида на эндокохлеарный потенциал улитки [55]. Примечательно, что все названные вещества транспортируются в проксимальных канальцах почек единой транспортной системой секреции органических кислот. Вполне возможно, что, как и в почках, пенициллин, пробенецид и подобные им препараты конкурентно нарушают проникновение фуросемида в клетки внутреннего уха.

Морфологически при совместном использовании аминогликозидов и диуретиков наблюдаются тяжелые дегенеративные изменения органа слуха, свидетельствующие о развитии полной глухоты. Так, уже через 48 ч после введения этакриновой кислоты на фоне гентамицина наблюдалось полное разрушение всех наружных волосковых клеток в улитке морских свинок [29]. Наступающая глухота является двусторонней и носит, как правило, необратимый харак-

тер. Даже через 3 года после однократного совместного введения кошкам канамицина и этакриновой кислоты в большинстве улиток полностью отсутствовали как наружные, так и внутренние волосковые клетки, а со стороны клеток спирального ганглия выявлялись тяжелые дегенеративные изменения [69]. В другой работе однократное совместное введение больших доз гентамицина и фуросемида морским свинкам приводило к полному подавлению кохлеарной функции через 72 ч, одной из причин которого, по мнению авторов, была дегградация внутренних волосковых клеток [44]. Глубина повреждения органа слуха и легкая воспроизводимость токсического эффекта позволили даже использовать совместное введение аминогликозидных антибиотиков с этакриновой кислотой в качестве модели экспериментальной тугоухости. Кроме антибиотиков аминогликозидного ряда петлевые диуретики, как выяснилось, значительно усиливают ототоксичность тяжелых металлов. Так, хлорид кадмия резко повышал порог чувствительности слухового ответа ствола мозга у взрослых крыс лишь в условиях комбинированного применения с большими дозами (200 мг/кг) фуросемида. Электронная микроскопия показала экстенсивную потерю этими животными волосковых клеток улитки [68].

Интересно, что чувствительность к ототоксическим препаратам у различных животных не одинакова. Выяснилось, например, что наиболее восприимчивым к действию упомянутых комбинаций является орган слуха морских свинок, кошек и шиншилл. Обезьяны оказались менее чувствительными к такому воздействию, а внутреннее ухо птиц, по-видимому, вообще невосприимчиво к воздействию ототоксических препаратов [21, 58, 60].

Среди других факторов отметим, что риск возникновения тугоухости при применении диуретиков значительно возрастает в условиях хронической почечной недостаточности. Этот факт отмечен рядом клиницистов [2, 4, 41] и обусловлен, вероятно, необходимостью применения больших доз диуретиков, а также увеличением в условиях ХПН плазменной концентрации препаратов в связи с ослаблением их экскреции почками. Косвенно это подтверждается экспериментальными наблюдениями, согласно которым буметанид, например, значительно медленнее выделяясь из организма по сравнению с фуросемидом и пиретанидом, обладал более выраженной ототоксичностью у кошек [26].

Определенную роль в увеличении риска ототоксичности диуретиков играет, по-видимому, неполноценное питание. В экспериментах на морских свинках показано, что при стандартной 18,5% белковой диете ототоксичность

комбинации гентамицина с этакриновой кислотой была значительно ниже, чем при 7% диете [37, 38]. Естественным выглядит также предположение о том, что существует зависимость выраженности ототоксического эффекта от степени связывания диуретиков с сывороточными альбуминами. У крыс с дефицитом альбумина в плазме неблагоприятное воздействие фуросемида на орган слуха было значительно более выраженным, что, по-видимому, обусловлено более высокой концентрацией свободной фракции диуретика в улитке [67].

Отметим также, что растущий организм, возможно, более чувствителен к ототоксичности лекарственных препаратов, в том числе и диуретиков, по сравнению со взрослым. Это связывается с недостаточным развитием специфических биохимических процессов в слуховом аппарате развивающегося организма, что делает его уязвимой мишенью для различных ксенобитов [30]. При обследовании 547 недоношенных детей у 8 новорожденных (1,46%) была выявлена тяжелая прогрессирующая двусторонняя нейросекреторная потеря слуха [11]. Выявленная патология, как отмечают авторы, обусловлена применением будущими матерями больших доз аминогликозидных антибиотиков и фуросемида в период беременности. На этот счет, однако, имеется и несколько иная точка зрения. Известно, например, что кошки рождаются глухими, и развитие слуховой периферии у них начинается с конца 1-й недели и активно происходит в течение 2-й недели после рождения. Исследование, проведенное на новорожденных котят, показало, что если гентамицин с этакриновой кислотой вводили до начала развития слуховой функции, то последующие нарушения слуха были менее выраженными, чем у взрослых животных [61]. Сходные результаты были получены и на крысах, когда однократное введение больших доз гентамицина и фуросемида на 6–7-й день после рождения не отразилось впоследствии на слуховом восприятии взрослых животных. Применение же указанной комбинации на 10-й постнатальный день (что, примерно, соответствует времени появления слуховой функции) обеспечивало в дальнейшем развитие глухоты практически у всех экспериментальных животных [45]. Так что, очевидно, решающую роль здесь играет совпадение момента приема ототоксических препаратов с появлением слуховой функции.

В результате анализа литературы, посвященной проблеме ототоксичности диуретиков, становится ясным, что данный побочный эффект обусловлен прямым влиянием препаратов на сложные сенсорные процессы, происходящие во внутреннем ухе. При этом происходит наруше-

ние функционирования чувствительных волосковых клеток, в первую очередь наружных, что, в свою очередь, ведет к изменениям звуковой рецепции. Отмеченные нарушения при применении диуретиков могут быть обусловлены прямым токсическим влиянием на волосковые клетки и/или воздействием на сосудистую полость внутреннего уха, что отражается на составе эндолимфатической жидкости. В результате происходит угнетение различных электрических потенциалов внутреннего уха. В частности, заметно уменьшается амплитуда микрофонного потенциала [16, 57], а также снижаются эндокохлеарный потенциал [3, 52] и потенциал действия слухового нерва [20, 50]. Все перечисленные нарушения приводят к обратимому повышению порога стволового нервно-мозгового слухового ответа, как показателя общей чувствительности улитки, а также к изменениям активности процессов кохлеарного усиления [23, 42].

Установлено, что в результате применения диуретиков воздействию подвергаются в основном наружные волосковые клетки, со стороны которых выявляются как морфологические, так и гистохимические изменения. Так, в результате инъекции фуросемида морским свинкам в дозе 40 мг/кг на фоне небольших электрофизиологических изменений наблюдались выраженные морфологические изменения волосковых клеток в базальном завитке улитки [16]. Эти изменения фиксировались в первые часы после введения диуретика и заключались в появлении шероховатости поверхности стереоцилий и нарушении целостности тяжей, связывающих между собой стереоцилии 1-го ряда. Кутикулярные пластинки и стереоцилии теряют филаменты актина. В регионе погибших волосковых клеток происходит формирование рубцовой ткани. Рубец образуется из поддерживающих клеток, которые расширяются и захватывают весь регион, прежде занимаемый волосковыми клетками [51].

Кроме отмеченных морфологических изменений, следует остановиться на появляющихся в последнее время сведениях относительно вмешательства диуретиков в метаболические процессы, во многом определяющие нормальное функционирование органа слуха. Так, показано, что базальное содержание меченой деоксилглюкозы в клетках нижних полукружных канальцев морских свинок значительно снижалось через 9 нед после развития глухоты, возникшей в результате применения канамицина и этакриновой кислоты [59]. И даже острая электрическая стимуляция улитки, приводящая, обычно, к значительному повышению содержания данного метаболита, оказалась безрезультатной у этих животных.

Другие исследователи обратили внимание на то, что различные ксенобиотики (неомицин, этакриновая кислота, цисплатин и хлорид ртути), несмотря на отсутствие какого-либо химического сходства, дают сопоставимый ототоксический эффект. Оказалось, что все перечисленные вещества ингибируют образование инозитол фосфата, стимулируемое карбахолом или глутаматом в синаптонейросомах мозга крыс [27]. По мнению авторов, этот биохимический каскад является ключевым механизмом функционирования и даже выживания данных клеток. Соответственно, его угнетение приводит к развитию нарушений слуховой функции.

Существует точка зрения о связи ототоксического эффекта диуретиков с влиянием на метаболизм арахидоновой кислоты. Предварительное введение морским свинкам ингибиторов тромбоксановых рецепторов, равно как и специфического антагониста (фактора, активирующего тромбоциты), приводило к значительному ослаблению угнетающего влияния фуросемида на величину эндокохлеарного потенциала [19]. Попутно заметим, что полученные результаты позволили авторам приведенной работы сделать вывод о модулирующей роли тромбоксановых рецепторов в отношении транспорта электролитов в улитке.

Отметим, наконец, предположение о свойстве некоторых препаратов активировать процесс перекисного окисления липидов, что, в свою очередь, способствует развитию ототоксического эффекта [14]. В приведенной работе эксплантаты улитки в течение 10 мин инкубировали в искусственной перилимфе с различными ототоксическими веществами, среди которых аминокликозидные антибиотики, петлевые диуретики (фуросемид и этакриновая кислота), цисплатин и хинин. Оказалось, что все перечисленные вещества способствовали дополнительному образованию гидроксильных радикалов. Параллельно авторами установлено, что те же препараты подавляли перекисные уровни, что указывает на возможную конверсию H_2O_2 в ОН.

Таким образом, получен ряд свидетельств, указывающих на возможное прямое воздействие диуретиков на чувствительные клетки органа слуха, обусловленное нарушением нормального протекания в них метаболических процессов.

Отдавая себе отчет в том, что метаболические и транспортные процессы в клетках неразрывно связаны, все же рискнем предположить, что основным механизмом, определяющим возникновение ототоксического эффекта, является воздействие диуретиков на ионный транспорт через мембраны клеток внутреннего уха, что приводит к изменениям электролитного состава эндолим-

фы и нарушает, таким образом, процесс звуковой рецепции. Для конкретизации высказанного предположения напомним, что основную роль в трофике спирального органа играет сосудистая полоска, благодаря которой происходит насыщение эндолимфы кислородом и создание в улитке потенциала покоя (эндокохлеарный потенциал), который является здесь усилителем всех микроэлектрических процессов. Кроме того, сосудистая полоска определяет состав эндолимфы, которая по своему ионному гомеостазу подобна внутриклеточной жидкости с содержанием ионов калия и натрия в соотношении 22:1 [6]. Это соотношение обеспечивается функционированием здесь ряда ионообменных и котранспортных механизмов [32, 57, 63, 64]. Поэтому совершенно естественным выглядит предположение о том, что диуретики, основным механизмом действия которых является, как известно, влияние на такой фундаментальный процесс, как трансмембранный перенос ионов, вполне могут воздействовать на транспорт электролитов и в области улитки. Нарушение же ионного равновесия в жидкостях внутреннего уха приводит к утрате слуховой функции. Так что ничего удивительного нет в том, что тугоухость, развивающаяся в результате применения диуретиков, можно связать с нарушениями функции сосудистой полоски.

Действительно, полученные экспериментальные данные подтверждают эту возможность. Выяснилось, например, что диуретики вызывают ишемию и отек сосудистой полости, изменяют объем маргинальных и интермедиальных клеток. Это приводит к нарушению проницаемости клеток сосудистой полоски и изменениям ее интегративных взаимосвязей с Кортиевым органом. В результате — снижение эндокохлеарного потенциала, следствием чего является ухудшение слухового восприятия [3, 12, 18, 39, 52, 56, 66].

На интимном уровне действие диуретиков заключается, по-видимому, в нарушении транспорта ионов, в первую очередь натрия, калия, хлора, что обуславливает изменение состава эндолимфы. При этом угнетается как Na^+ , Cl^- котранспорт через мембраны маргинальных клеток, прилежащие к эндокохлеарному пространству, так и функционирование Na^+ , K^+ -насоса с противоположной стороны мембраны [1, 34, 57, 62].

Нельзя исключить, что определенный вклад в механизмы ототоксичности диуретиков вносит их ингибирующее воздействие на транспорт электролитов и воды через апикальные мембраны эпителиальных клеток среднего уха. Известно, что важную роль в оптимизации передачи звукового сигнала с барабанных перепонки на чувствительные клетки внутреннего уха играет

состояние полостей среднего уха. В норме они заполнены воздухом, что создает необходимые условия для передачи звуковых колебаний. Такое состояние поддерживается постоянным функционированием насоса, обеспечивающего удаление натрия и воды через апикальные мембраны клеток [49]. Соответственно, нарушение абсорбции Na^+ , наблюдаемое, например, в условиях гипоксии или воспалительного процесса в среднем ухе, ослабляет звуковое восприятие. В этой связи логичным выглядит предположение о том, что такие мощные ингибиторы трансмембранного переноса ионов, каковыми являются диуретики, вполне могут оказать свое воздействие и на этот процесс.

Интересными представляются результаты исследования роли гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) в качестве возможного нейромедиатора в эфферентных нервных волокнах улитки [10]. Работа проведена с целью проверки предположения о том, что высвобождение ГАМК происходит здесь под влиянием высоких концентраций ионов калия. В опытах с перфузией улитки морских свинок искусственной перилимфой с различным содержанием K^+ оказалось, что высокие концентрации иона обеспечивали значительное увеличение содержания ГАМК и других 18 первичных аминов в жидкости, оттекающей от улитки. Этот эффект в значительной степени подавлялся при использовании улиток животных, предварительно получавших канамицин и этакриновую кислоту. Здесь уместно привести данные о недавно выявленных антагонистических свойствах некоторых диуретиков в отношении центральных ГАМК-рецепторов. Эти свойства в наибольшей степени присущи фуросемиду, который, по современным представлениям, является первым субтип-селективным антагонистом ГАМК [33, 36]. Так что не исключено, что отмеченный эффект фуросемида может проявляться и на уровне рецепторов клеток улитки и посредством этого воздействовать здесь на ионный транспорт.

Отметим также сведения о высокой аденилатциклазной активности клеток сосудистой полоски [35]. Выяснилось, что на их наружной мембране аденилатциклаза сопряжена с рецепторным комплексом протеинов типа G. Очевидно, этот комплекс играет важную роль посредника в функционировании клеток сосудистой полоски. Инкубирование этих клеток в присутствии таких ототоксических препаратов, как фуросемид, этакриновая кислота и цисплатин, приводило к ингибированию активности аденилатциклазного комплекса и нарушению функционирования клеток. При этом авторы предполагают, что мишенью для ксенобитиков является протеиновая часть комплекса, а не молекула

энзима как таковая. Приведенные данные приобретают особое значение в контексте появившихся совсем недавно сведений относительно важной роли цАМФ в обеспечении трансэпителиального переноса ионов Na^+ и K^+ в маргинальных клетках сосудистой полоски [64].

Нельзя забывать и о том, что структуры спирального органа нуждаются в активном потреблении кислорода, который поступает из эндолимфы. Эндолимфа же получает кислород благодаря процессам интенсивного дыхания эпителиальных клеток сосудистой полоски. Хорошо известно, что большинство петлевых диуретиков (особенно это касается этакриновой кислоты) в значительной степени способны подавлять процессы дыхания и окислительного фосфорилирования в клетках различных органов. Так что не исключено, что угнетение функциональной активности спирального органа, хотя бы частично, обусловлено развитием гипоксии в клетках сосудистой полоски. Указанная возможность подтверждается недавними экспериментальными наблюдениями. Показано, что искусственно созданная гипоксия и этакриновая кислота оказывала сходное токсическое воздействие на орган слуха кошек [23]. Оно выражалось в обратимом повышении порога слухового ответа вследствие угнетения эндокохлеарного потенциала и снижения функциональной активности волосковых клеток. Подобная картина наблюдалась и в других исследованиях, в которых было выявлено потенцирование ингибирующих влияний аноксии и диуретиков ацетазоламида и фуросемида на эндокохлеарный потенциал [46, 65].

Приведенные данные о нарушениях слуховой функции, обусловленные подавлением транспортных процессов во внутреннем ухе, позволяют предполагать возможность сходного влияния диуретиков и на вестибулярную функцию. Обоснованность такого предположения доказана совсем недавно в экспериментах на крысах. Более того, показано, что у одних и тех же животных внутривенное введение фуросемида приводило к более значительному депрессивному воздействию на амплитуду потенциала, генерируемого в вестибулярном аппарате [24].

Следует, наконец, сказать и о том, что значительная токсичность этакриновой кислоты может быть связана и с возможностью, упомянутой в обзоре М.С.Плужникова и соавт. [4]. Ряд авторов допускают, что ототоксичность диуретика обусловлена образованием при его расщеплении одного из производных цистеина, вещества, вызывающего у пациентов стойкую глухоту. Вообще же, не исключено, что давно известная способность этакриновой кислоты блокировать сульфгидрильные группировки

ферментов в значительной мере определяет наибольшую токсичность этого диуретика, в том числе и по отношению к органу слуха.

Суммируя представленные здесь данные клинических и экспериментальных наблюдений, можно заключить, что ототоксический эффект, присущий в основном петлевым диуретикам, проявляется при применении больших доз препаратов в виде кохлеарного неврита, что ведет к развитию, как правило, транзиторной тугоухости. Ототоксичность мочегонных препаратов значительно возрастает при их совместном использовании с антибиотиками аминогликозидного ряда. Токсическое воздействие диуретиков на орган слуха может быть связано с их прямым воздействием на волосковые клетки улитки, но главным образом обусловлено угнетением функции сосудистой полоски, в результате чего нарушаются ионный гомеостаз эндолимфы и процесс снабжения кислородом клеток спирального органа.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Арутюнян А.Г. Изменения в ионном составе перилимфы улитки при введении фуросемида и верошпирона в эксперименте // Вестн. оториноларингол.—1985.—№ 2.—С. 31–33.
2. Глезер Г.А. Диуретики.—М.: Интербук, 1993.—352 с.
3. Мазо И.Л. Изучение в эксперименте превентивного влияния некоторых фармакологических препаратов на действие ототоксического вещества по показаниям эндокохлеарного потенциала // Сб. тр. Московск. НИИ уха, горла и носа.—1980.—№ 26.—С. 19–23.
4. Плужников М.С., Кожевникова А.П., Бондаренко Б.Б. Нарушение слуха при хронической почечной недостаточности // Вестн. оториноларингол.—1977.—№ 1.—С. 95–99.
5. Портенко Г.М., Яблонева В.Н. К вопросу об ототоксичности лекарств // Тез. докл. II Рос. нац. конгр. «Человек и лекарство». — М: Фармединфо, 1995.—С.277.
6. Солдатов И.Б. Руководство по оториноларингологии.—М.: Медицина, 1994.—608 с.
7. Alam S.A., Ikeda K., Kawase T. et al. Acute effects of combined administration of kanamycin and furosemide on the stria vascularis studied by distortion product otoacoustic emission and transmission electron microscopy // Tohoku J. Exp. Med.—1998.—Vol. 186, № 2.—P. 79–86.
8. Aran J.M., Portmann M. Synergism between noise and ototoxic drugs: new experimental data // Bull. Acad. Natl. Med.—1990.—Vol. 174, № 7.—P. 939–944.
9. Blondiau P., Sternon J. Lopathologie cochleo-vestibulaire d'origine medicamenteuse // Rev. Med. Bruxelles.—1985.—Vol. 6, № 5.—P. 365–369.
10. Bobbin R.P., Ceasar G., Fallon M. Potassium induced release of GABA and other substances from the guinea pig cochlea // Hear. Res.—1990.—Vol. 46, № 1–2.—P. 83–93.
11. Borradori C., Fawer C.L., Buclin T., Calame A. Risk factors of sensorineural hearing loss in preterm infants // Biol. Neonate.—1997.—Vol. 71, № 1.—P. 1–10.
12. Chen X.M., Din D.L., Luo D.F. et al. Deafness, induced by sodium ethacrylate in guinea pigs, alleviated by microwave treatment // Rev. Laryngol. Otol. Rhinol. (Bord).—1992.—Vol. 113, № 2.—P. 133–135.
13. Chiodo A.A., Alberti P.W. Experimental, clinical preventive aspects of ototoxicity // Eur. Arch. Otorhinolaryngol.—1994.—Vol. 251, № 7.—P. 375–392.
14. Clerici W.J., Hensley K., DiMartino D.L., Butterfield D.A. Direct detection of ototoxicant-induced reactive oxygen species generation in cochlear explants // Hear. Res.—1996.—Vol. 98, № 1–2.—P. 116–124.
15. Comisk S.D., Pratt S.R., Hayward T.L. The effect of furosemide, piretanide and bumetanide on cochlear succinic dehydrogenase // Neuropharmacology.—1981.—Vol. 20, № 4.—P. 405–407.
16. Comisk S.D., Osborne M.P., Jeffries D.J.R. Effect of hair bundles in guinea pig cochlear hair cells // Acta otolaryngol.—1990.—Vol. 109, № 1–2.—P. 49–56.
17. Conlon B.J., McSwain S.D., Smith D.W. Topical gentamicin and ethacrynic acid: effects on cochlear function // Laryngoscope.—1998.—Vol. 108, № 7.—P. 1087–1089.
18. Duvall A.J.3d, Robinson K.S. Effects on cochlear morphology of repeated insults to the stria vascularis // Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.—1991.—Vol. 100, № 7.—P. 572–576.
19. Ernst A., Syka J., Mest H.J. Arachidonate metabolites change furosemide-induced cochlear potentials // Hear. Res.—1989.—Vol. 40, № 1–2.—P. 39–44.
20. Evans E.F., Klinke R. The effect of intracochlear and systemic furosemide on the properties of single cochlear nerve fibres in the cat // J. Physiol. (Gr. Brit.).—1982.—Vol. 331.—P. 409–427.
21. Fikes J.D., Render J.A., Keed W.M. et al. Insensibility of the chicken embryo to the ototoxicity of aminoglycoside antibiotics and a loop diuretic // Toxicol. Pathol.—1994.—Vol. 22, № 1.—P. 10–14.
22. Flamenbaum W., Friedman R. Pharmacology, therapeutic efficacy, and adverse effects of bumetanide, a new «loop» diuretic // Pharmacotherapy.—1982.—Vol. 2, № 4.—P. 213–222.
23. Freeman S., Goitein K., Attias J. et al. Effect of hypoxemia and ethacrynic acid on ABR and distortion product emission thresholds // J. Neurol. Sci.—1995.—Vol. 131, № 1.—P. 21–29.
24. Freeman S., Plotnik M., Elidan J., Sohmer H. Differential effect of the loop diuretic furosemide on short latency auditory and vestibular-evoked potentials // Am. J. Otol.—1999.—Vol. 20, № 1.—P. 41–45.
25. Gonzalez J.F.N., Perez J.J.G. Diuretics, ACE inhibitors, and cardiac failure // Lancet.—1995.—№ 8976.—P. 700–701.
26. Gottl K.H., Roesch A., Klinke R. Quantitative evaluation of ototoxic side effects of furosemide, piretanide, bumetanide, azosemide and asolinone in the cat: a new approach to the problem of ototoxicity // Naunin-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.—1985.—Vol. 331, № 2–3.—P. 275–282.
27. Guiramand J., Lenoir M., Pujol R., Recasens M. Ototoxic and nephrotoxic drugs inhibit agonist-induced inositol phosphate formation in rat brain synaptosomes // Toxicol. Lett.—1990.—Vol. 51, № 3.—P.331–338.
28. Halstenson C.E., Matzke G.R. Bumetanide: a new loop diuretic // Drug Intel. Clin. Pharm.—1983.—Vol. 17, № 11.—P. 786–797.
29. Hayashida T., Hiel H., Dulon D. et al. Dynamic changes following combined treatment with gentamicin and ethacrynic acid with and without acoustic stimulation. Cellular uptake and functional correlates // Acta otolaryngol. (Stockh).—1989.—Vol. 108, № 5–6.—P. 404–413.
30. Henley C.M., Rybak L.P. Ototoxicity in developing mammals // Brain Res. Rev.—1995.—Vol. 20, № 1.—P. 68–90.
31. Hiel H., Schamel A., Erre J.P. et al. Cellular and subcellular localization of tritiated gentamicin in the guinea pig

cochlea following combined treatment with ethacrynic acid // *Hear. Res.*—1992.—Vol. 57, № 2.—P. 157–165.

32. Iwasa K.H., Mizuta K., Lim D.J. et al. Amiloride-sensitive channels in marginal cells in the stria vascularis of the guinea pig cochlea // *Neurosci. Lett.*—1994.—Vol. 172, № 1–2.—P. 163–166.

33. Jackel C., Kleinz R., Makela R. et al. The main determinant of furosemide inhibition on GABA (A) receptors is located close to the first transmembrane domain // *Eur. J. Pharmacol.*—1998.—Vol. 357, № 2–3.—P. 251–256.

34. Jorgensen F., Ohmori H. Amiloride blocks the mechano-electrical transduction channel of hair cells of the chick // *J. Physiol. (Gr. Brit.)*—1988.—Vol. 403.—P. 577–588.

35. Koch T., Gloddek B. Inhibition of adenylate-cyclase-coupled G protein complex by ototoxic diuretics and cis-platinum in the inner ear of the guinea pig // *Eur. Otorhinolaryngol.*—1991.—Vol. 248, № 8.—P. 459–464.

36. Korpi E.R., Ludens H. Furosemide interactions with brain GABA (A) receptors // *Br. J. Pharmacol.*—1997.—Vol. 120, № 5.—P. 741–748.

37. Lautermann J., Schacht J. Reduced nutritional status enhances ototoxicity // *Laryngorhinootologie.*—1995.—Bd. 74, № 12.—S. 724–727.

38. Lautermann J., Schacht J. A sensitive animal model to assess acute and chronic ototoxic effects // *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.*—1996.—Vol. 122, № 8.—P. 837–840.

39. Liu J.X., Zhou X.N., Yuan Y.G. Effects of furosemide on intracochlear oxygen tension in the guinea pig // *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.*—1996.—Vol. 253, № 6.—P. 367–370.

40. Lyung R.W., Miller J.M., Cannon S.C. Evaluation of light nerve integrity by the electrically evoked middle latency response // *Otolaryngol. Head Neck Surg.*—1989.—Vol. 101, № 6.—P. 670–682.

41. Mancini M.L., Dello Strologo L., Bianchi P.M. et al. Sensorineural hearing loss in patients reaching chronic renal failure in childhood // *Pediatr. Nephrol.*—1996.—Vol. 10, № 1.—P. 38–40.

42. Martin G.K., Jassir D., Stagner B.B., Lonsbury-Martin B.L. Effects of loop diuretics on the suppression tuning of distortion-product otoacoustic emissions in rabbits // *J. Acoust. Soc. Amer.*—1998.—Vol. 104, № 2, Pt.1.—P. 972–983.

43. Moina H.H. *Farmacologia auditiva y vestibular* // *Prensa Med. Argent.*—1986.—Vol. 73, № 8.—P. 354–357.

44. Mulheran M., Harpur E.S. The effect of gentamicin and furosemide given in combination on cochlear potentials in the guinea pig // *Br. J. Audiol.*—1998.—Vol. 32, № 1.—P. 47–56.

45. O Leary S.J., Moore D.R. Development of cochlear sensitivity to aminoglycoside antibiotics // *Ann Otol. Rhinol. Laryngol.*—1998.—Vol. 107, № 3.—P. 220–226.

46. Ono T., Tachibana M. Origin of the endolymphatic DC potential in the cochlea and ampulla of the guinea pig // *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.*—1990.—Vol. 248, № 2.—P. 99–101.

47. Orsulakova A., Schacht J. A biochemical mechanism of the ototoxic interaction between neomycin and ethacrynic acid // *Acta oto-laryngol.*—1982.—Vol. 93, № 1–2.—P. 43–48.

48. Ozaki H., Kurata K., Horinouchi A., Ando T. Auditory brainstem response (ABR) and effects of furosemide on ABR in conscious F344 rats // *J. Toxicol.*—1996.—Vol. 21, № 3.—P. 167–175.

49. Portier F., van den Abbeele T., Lecain E. et al. Oxygen modulates Na⁺ absorption in middle ear epithelium // *Am. J. Physiol.*—1999.—Vol. 276, № 2, Pt. 1.—P. C312–C317.

50. Pose J., Monti J.M., Velluti R. Effect of xipamide and furosemide on guinea pig cochlear recorded potentials // *Bras. J. Med. and Biol. Res.*—1983.—Vol. 16, № 4.—P. 317–320.

51. Raphael Y., Altschuler R.A. Scar formation after drug-induced cochlear insult // *Hear Res.*—1991.—Vol. 51, № 2.—P. 173–183.

52. Rybak L.P. Ototoxicity of loop diuretics // *Otolaryngol. Clin. North. Am.*—1993.—Vol. 26, № 5.—P. 829–844.

53. Rybak L.P., Whitworth C. Comparative ototoxicity of furosemide and piretanide // *Acta oto-laryngol.*—1986.—Vol. 101, № 1–2.—P. 59–65.

54. Rybak L.P., Whitworth C., Scott V. Comparative acute ototoxicity of loop diuretic compounds // *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.*—1991.—Vol. 248, № 6.—P. 353–357.

55. Rybak L.P., Whitworth C., Morris C. et al. Cochlear effects of indacrinone are not altered by penicillin // *Hear. Res.*—1995.—Vol. 85, № 1–2.—P. 122–126.

56. Santi P.A., Lakhani B.N. The effect of bumetanide on the stria vascularis: A stereological analysis of cell volume density // *Hear. Res.*—1983.—Vol. 12, № 2.—P. 151–165.

57. Sato Y. Effect of intravenously applied furosemide on endocochlear DC potential and cochlear microphonics correlated with structural changes in guinea pigs // *Kawasaki Med. J.*—1987.—Vol. 13, № 2.—P. 79–85.

58. Schermuly L., Gottl K.H., Klinke R. Little ototoxic effect of furosemide on the pigeon inner ear // *Hear. Res.*—1983.—Vol. 10, № 3.—P. 279–282.

59. Schwartz D.R., Schacht J., Miller J.M. et al. Chronic electrical stimulation reverses deafness-related depression of electrically evoked 2-deoxyglucose activity in the guinea pig inferior colliculus // *Hear. Res.*—1993.—Vol. 70, № 2.—P. 243–249.

60. Shepherd R.K., Xu S.A., Clark G.M. Partial hearing loss in the macaque following the co-administration of kanamycin and ethacrynic acid // *Hear. Res.*—1994.—Vol. 72, № 1–2.—P. 89–98.

61. Shepherd R.K., Martin L. Onset of ototoxicity in the cat is related to onset of auditory function // *Hear. Res.*—1995.—Vol. 92, № 1–2.—P. 131–142.

62. Suzuka Y., Tomoda K., Chen L. et al. Anionic sites of charge barrier in the guinea pig crista ampullaris // *Acta otolaryngol. Suppl. (Stockh.)*—1997.—Vol. 528.—P. 15–18.

63. Ten Cate W.J., Curtis L.M., Rarey K.E. Effects of low-sodium high-potassium dietary intake on cochlear lateral wall Na⁺, K⁺-ATPase // *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.*—1994.—Vol. 251, № 1.—P. 6–11.

64. Tu T.Y., Chiu J.H., Shu C.H., Lien C.F. cAMP mediates transepithelial K⁺ and Na⁺ transport in a strial marginal cell line // *Hear. Res.*—1999.—Vol. 127, № 1–2.—P. 149–157.

65. Uozumi N., Mori N., Sakai S. The effect of acetazolamide on the endolymphatic sac DC potential // *Acta oto-laryngol.*—1991.—Vol. 111, № 5.—P. 921–925.

66. Wang L. Effects of furosemide on endocochlear potentials, auditory action potentials and summing potentials and the changes of inner ear pathology // *Cung. Hua. Erh. Pi. Yen. Hou. Ko. Tsa. Chin.*—1992.—Vol. 27, № 2.—P. 70–72, 124.

67. Whitworth C., Morris C., Scott V., Rybak L.P. Dose-response relationships for furosemide ototoxicity in rat // *Hear. Res.*—1993.—Vol. 71, № 1–2.—P. 202–207.

68. Whitworth C., Hudson T.E., Rybak L.P. The effect of combined administration of cadmium and furosemide on auditory function in the rat // *Hear. Res.*—1999.—Vol. 129, № 1–2.—P. 61–70.

69. Xu S.A., Shepherd R.K., Chen Y., Clark G.M. Profound hearing loss in the cat following the single co-administration of kanamycin and ethacrynic acid // *Hear. Res.*—1993.—Vol. 70, № 2.—P. 205–215.

Поступила в редакцию 26.06.2000 г.

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

Ф.А.Тугушева

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

F.A. Tugusheva

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

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.

В первой части настоящего обзора были рассмотрены вопросы физиологического значения и химической сущности процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), а также характеристика компонентов антиоксидантной системы (АОС), ограничивающей избыточную липопероксидацию в организме здорового человека. Прежде чем перейти к рассмотрению роли ПОЛ и системы антиоксидантной защиты (АОЗ) у больных с хроническим гломерулонефритом (ХГН), следует обсудить проблему развития у этих пациентов обязательных спутников ХГН — гиперлипидемии (ГЛЕ) и дислипидемии (ДЛЕ), а также особенности их течения.

2.1. Гиперлипидемии и дислипидемии — важные метаболические нарушения в ряду неиммунных механизмов прогрессирования хронического гломерулонефрита. В настоящее время общепринято, что среди неиммунных механизмов прогрессирования нефритов ключевое место занимают два: гемодинамические расстройства и метаболические нарушения. Среди последних исключительно важное значение имеет развитие у больных с ХГН нарушений липидного обмена — ГЛЕ и ДЛЕ [86, 150], на фоне которых в конечном итоге развивается гломерулосклероз. С другой стороны, нарушения липидного метаболизма способствуют развитию атеросклеротических поражений организма. Таким образом, дисбаланс в обмене жиров прогрессирует по мере

ухудшения функции почек, а, с другой стороны, снижение функции почек усугубляет уже имеющиеся нарушения метаболизма липидов.

Развитие ГЛЕ способствует повреждению нефрона за счет отложения липидных депозитов в мезангии с последующей стимуляцией пролиферации мезангиальных клеток [50, 53, 84]. В конечном итоге это приводит к прогрессированию нефропатии, инициации и развитию нефросклероза, который является закономерным финалом большинства заболеваний почек, независимо от первичного характера поражения клубочков. Кроме того, следует помнить и об аутоиммунных свойствах липопротеидов (ЛП) крови больных, что также играет роль в развитии гломерулосклероза за счет эндоцитоза ЛП комплексов мезангиальными клетками с последующей активацией клеток и выработкой в избытке основного вещества базального матрикса [75, 83]. Таким образом, механизмы развития атеросклероза и гломерулосклероза схожи, но последний имеет ряд особенностей, например, очень высокую частоту развития ГЛЕ и ДЛЕ, сопутствующих развитию склероза почек [30, 32].

При тщательном обследовании ГЛЕ выявляют уже при снижении скорости клубочковой фильтрации до 30–40 мл/мин. По мере ухудшения функции почек нарушения липидного обмена прогрессируют, и их можно обнаружить у

* См. часть I. — Нефрология. — 2001. — Т. 5, № 1. — С. 19–27.

100% пациентов, причем гемодиализная терапия не ликвидирует нарушений липидного метаболизма [81]. Наиболее характерным липидным нарушением в терминальной стадии хронической почечной недостаточности (как при консервативном лечении, так и у пациентов, получающих регулярные сеансы гемодиализа) является высокий суммарный уровень триглицеридов (ТГ) плазмы крови на фоне нормальной или даже пониженной концентрации общего холестерина (ХС). При более детальном исследовании с использованием метода ультрацентрифугирования в градиенте плотности выявляется повышение концентрации ЛП очень низкой плотности (ЛПОНП) и ЛП промежуточной плотности (ЛППП), нормальный уровень ЛП низкой плотности (ЛПНП) и низкое содержание ЛП высокой плотности (ЛПВП) [80]. Во фракции ЛПОНП увеличено содержание ХС, ТГ и соотношение между ними. Во фракции ЛПНП содержание ТГ повышено, а соотношение ХС/ТГ низкое [38]. Доказаны дефект катаболизма ЛПОНП и возможность внутрисосудистого образования ЛПНП и ЛПОНП. Эти изменения сочетаются с низкой активностью липопротеидлипазы и триглицеридлипазы и со значительными сдвигами в белковом составе ЛП-комплексов [100]. Патогенез уремической ДЛЕ является результатом совместного действия целого ряда факторов, обусловленных как самим патологическим процессом (почечной недостаточностью), так и имеющих ятрогенное происхождение (гемодиализ, медикаментозная терапия, диета и т. д.). Общим в патогенезе липидных нарушений является снижение периферической утилизации низкоплотных ЛП и, в некоторых случаях, увеличение синтеза ЛП в печени [81]. Кроме того, нельзя исключить, что атерогенные ЛПНП являются также и модифицированными (как в крови больных с атеросклерозом без патологии почек) — десиализованными, электроотрицательными, мелкими — и могут проявлять повышенную чувствительность к окислению [60].

Возникновение ГЛЕ и ДЛЕ создает благоприятные условия для стимуляции ПОЛ и приводит к абсолютной или относительной недостаточности факторов системы АОЗ.

Стимуляция реакций свободно-радикального окисления (СРО) и истощение компонентов системы АОЗ (в том числе и в ЛП-частицах) может привести к окислительной модификации ЛП-комплексов, приводя, в том числе, к изменению конформации белковой части и структуры частиц в целом, особенно, во фракциях ЛПНП и ЛПОНП [17, 65, 66, 80]. Так, окисление ЛПНП сопровождается конформационны-

ми изменениями белка апо-В и удалением его из гидрофобной частицы в водную фазу [99]. Значение окислительной модификации белков ЛП-частиц может иметь еще большее значение, если согласиться с теорией о предопределяющей роли апо-белков в транспорте липидов [88, 90, 91]. Кроме того, аполипопротеины участвуют в построении и стабилизации мицеллярной структуры ЛП, регуляции ключевых реакций обмена ЛП в сосудистом русле [88] и незначительные изменения их структуры неизбежно отражаются на их функциональной полноценности, в частности, повышают их аутоантигенность и атерогенность [17, 65, 66].

Известно, что ЛПНП человека имеют молекулярную массу около 250 000 дальтон и содержат, в среднем, 1 300 молекул полиненасыщенных жирных кислот, связанных с разными классами липидов. На каждую частицу ЛПНП приходится, в среднем, 6 молекул токоферола (ТФ) [95]. Поэтому в норме при соотношении ТФ:полиненасыщенные жирные кислоты (ТФ:поли-НеЖК), равном 1:200, ЛПНП хорошо защищены от ПОЛ. (Следует заметить, что если в норме ПОЛ в мембранах должно быть под контролем гомеостатических систем, но не прекращено совсем, то в ЛП оно должно быть заблокировано полностью. Ведущую роль в обоих случаях играют ТФ и убихинон). При нарушении равновесия про- и антиоксидантных факторов в условиях *in vivo* весьма вероятно окислительная модификация ЛП, что значительно усиливает их атерогенность [18, 21, 29]. Предотвратить окисление может также наличие в структуре ЛП-частиц фермента лецитин-холестерин-ацил-трансферазы (ЛХАТ), который участвует в эстерификации свободного ХС. Этот фермент, с одной стороны, стабилизирует ЛП-частицу, а, с другой стороны, защищает остатки жирных кислот от окисления [29].

Показано, что окисление ЛПНП человека, как в условиях *in vitro*, так и в условиях *in vivo*, сопровождается накоплением в них остатков стеринов и фосфолипидов (ФЛ), ковалентно связанных с аполипопротеидом В, что увеличивает вероятность потери антиоксидантов [89]. Кроме того, доказано, что во фракциях ЛП разной плотности могут накапливаться первичные продукты свободно-радикальных реакций НеЖК — гидроперекиси липидов (ГПЛ), причем наиболее подвержены окислению фракция ЛПНП, а наименее — ЛПВП [21]. Окисление ЛПНП отражается не только на их транспортной функции. Так, например, окисленные ЛПНП вызывают значительную агрегацию тромбоцитов, что может иметь большое значение в усиленном тромбообразовании при атеросклерозе [1].

Функция ЛПВП заключается главным образом в том, чтобы акцептировать ХС из клеток периферических тканей и транспортировать его в печень для катаболизма и экскреции [54, 65, 66, 90,91]. Удалению из клетки подлежит весь поступивший в нее и частично образованный в ней ХС. Последнее определено тем, что у млекопитающих метаболизм ХС происходит только в гепатоцитах. Однако в последнее время стали все чаще появляться работы, свидетельствующие о том, что фракция ЛПВП обладает антиоксидантными (АО) свойствами. Так, в серии работ, выполненных под руководством акад. А.Н.Климова, было показано, что фракция ЛПВП задерживает образование окислительно-модифицированных форм ЛПНП и ингибирует образование малонового диальдегида (МДА) [28, 29]. С одной стороны, этот эффект связан с высоким содержанием в ЛПВП фермента ЛХАТ [29], с другой стороны, с фракцией ЛПВП связано около 50% всего циркулирующего в плазме крови антиоксиданта ТФ и возможностью перехода витамина Е из фракции ЛПВП во фракцию ЛПНП, в которой содержится только 20% плазменного пула ТФ [28, 30]. Защитное антиатерогенное действие ЛПВП было также показано в опытах на кроликах с экспериментальной гиперхолестеринемией, которым внутривенно вводили ЛПВП человека. Была найдена обратная корреляция между уровнем первичных продуктов ПОЛ — диеновых конъюгатов (ДК) — и содержанием ЛПВП [27].

Антиоксидантные свойства фракции ЛПВП могут быть связаны также с тем, что ЛПВП проявляют высокий аффинитет по отношению к глюкокортикоидам, которые обладают мощным АО-свойством. Показано, что при связывании кортикостероидов ключевым компонентом в ЛПВП являются белки типа апо-А1: константа связывания такова, что 1 моль апо-А1 может связать 11 молей гормона [61].

Кроме того, в последнее время появились данные о наличии во фракции ЛПВП фермента параоксоназы, участвующей в разрушении окисленных липидов [131, 149].

2.2. Роль перекисного окисления липидов и состояние системы антиоксидантной защиты организма у больных с хроническим гломерулонефритом с сохранной функцией почек. Изучение состояния ПОЛ и системы АОЗ при заболеваниях почек, в первую очередь, на фоне ХГН, представляется важным направлением в современной клинической нефрологии [7, 119, 125]. В отечественной литературе уже сформировалось мнение о ведущей роли мембранодеструктивных процессов, приводящих к значительным изменениям структурно-функциональной организа-

ции почечных мембран гистоморфологических структур почек [7]. Так, у крыс при экспериментальном нефрите Мазуги, вызванном с помощью антисыворотки к базальным мембранам клубочка, установлено снижение уровня ФЛ. Несмотря на то, что содержание ФЛ в базальных мембранах составляет всего от 2,7 до 6,3%, снижение уровня ФЛ коррелирует с тяжестью протеинурии; кроме того, на базальной мембране откладываются гетеро- и аутоантитела [55]. В процессе прогрессирования хронического гломерулонефрита у людей также имеют место срыв и несовершенство физиологически-адаптационных механизмов поддержания стационарного уровня содержания ФЛ в мембранах клубочков. В них проявляется уменьшение содержания суммарного уровня ФЛ, а также отдельных классов ФЛ — фосфатидилсерина (ФС), фосфатидилэтаноламина (ФЭА), а в дальнейшем — фосфатидилхолина (ФХ) и сфингомиелина (СФМ), и увеличение доли стероидов [45, 46, 63, 67]. Снижение ФЛ, в свою очередь, связано с активацией эндогенных фосфолипаз (ФЛаз), что проявляется выраженным накоплением лизо-форм ФЛ [22, 37, 45, 47, 48]. Эти ферменты наиболее активны в отношении ФЛ, у которых жирно-кислотные радикалы находятся в аутоокисленном состоянии, т. е. в форме гидроперекисей липидов [55]. Следовательно, первичным звеном в изменении ФЛ-спектра мембран являются реакции СРО.

Помимо поражения самой базальной мембраны, при ХГН и особенно при нефротическом синдроме (НС) поражаются мембраны эпителия и лизосом канальцевого аппарата, что сопровождается повышением активности в мочевом ряду ферментов-маркеров лизосом: щелочной фосфатазы, α -глюкозидазы, ФЛаз [24, 40]. Так, например, была найдена прямая зависимость между активностью α -глюкозидазы в моче и клиническим типом гломерулонефрита (наибольший уровень активности фермента $127 \pm 14,7$ мкмоль/час \times ммоль креатинина наблюдался в моче больных с резко выраженным НС), а также корреляция с нарушением функции почечных канальцев, что может иметь значение при диагностике поражения почек и контроле за эффективностью проводимого лечения [40]. Кроме того, в канальцевых клетках при световой микроскопии выявляются отложения липидов [105], а в моче — выраженная липидурия [78]. Таким образом, существует достаточное количество доказательств важной роли мембранолитических процессов в генезе заболеваний почек, в первую очередь при ХГН.

Кроме того, общепризнано, что у больных с ХГН отмечаются существенные сдвиги в метаболизме липидов, приводящие к быстрому воз-

никновению и развитию атеросклеротических процессов (увеличение концентрации ХС, β -липопротеидов, общих липидов, ТГ, насыщенных жирных кислот, уменьшение доли НеЖК, падение активности липопротеидлипазы и триглицеридлипазы) [20, 41, 51, 80, 85, 93]. Роль ПОЛ, как одного из основных инициаторов в развитии атеросклероза, хорошо известна и общепризнана [6, 44, 149]. Следует также помнить и о прямом повреждающем воздействии высоких концентраций липидов на структурно-функциональную организацию мембран почечной ткани за счет отложения липидов (в первую очередь, окисленных) в гломерулах, что ведет к пролиферации мезангиальных клеток [110, 116, 118, 122, 132].

Процессы СРО являются ключевыми при синтезе простагландинов (ПГ) (в первую очередь ПГЕ₂), так как реакции СРО лежат в основе функционирования циклооксигеназной системы. Избыточная концентрация ПГ отрицательно сказывается на ряде физиологических показателей: ПГЕ₁ обладают ингибирующим влиянием на иммунный ответ, ПГЕ₂ стимулируют агрегацию тромбоцитов. Однако на фоне ХГН преобладает липоксигеназный путь метаболизма арахидоновой кислоты, следовательно, синтез ПГ снижен, а тромбоксана — повышен [5, 39, 92]. Но, помимо перечисленных свойств ПГ, они обладают также депрессорным, натрийуретическим и диуретическим свойством, а также способностью увеличивать почечный кровоток и, следовательно, участвовать в развитии нефрогенной гипертензии [5].

Таким образом, реакции СРО липидов играют важную роль в патогенезе ключевых звеньев неиммунного фланга нарушений, развивающихся при ХГН на фоне традиционных схем консервативного лечения заболевания, что привлекло внимание исследователей к их изучению.

В настоящее время в литературе накопились сведения о состоянии системы ПОЛ и АОЗ при заболеваниях почек, особенно в доазотемической стадии заболевания. Приоритет в этой области принадлежит отечественным исследователям.

Наиболее полными и планомерными нам представляются исследования, проводимые на кафедре педиатрии Тюменского медицинского института и НИИ педиатрии АМН СССР.

Так, В.И.Крылов, В.А.Жмуров и Ю.Н.Кожевников в 1979 г. [34] сообщили о повышенном уровне гидропероксидов липидов (ГПЛ) в мембранах эритроцитов детей с ХГН. При этом авторы отметили, что, в отличие от форм с гематурией, при НС отмечается более высокий уровень ГПЛ, концентрация которых при обострении

процесса достигала 5,68 мкг/мл липидов эритроцитов против 3,64 мкг/мл у здоровых, а при ремиссии возвращалась к норме, составляя, в среднем, 3,03 мкг/мл липидов. При НС у больных с ХГН авторы обнаружили отрицательную корреляцию между уровнем ГПЛ и концентрацией ФХ и положительную — между ГПЛ и концентрацией ФЭА. На этом основании исследователи пришли к выводу, что ФХ обладает антиоксидантными, а ФЭА — прооксидантными свойствами.

В дальнейшем те же авторы нашли, что изменения в мембране эритроцитов, взятой в качестве модели плазматической мембраны, сопровождались однонаправленными сдвигами в моче [35]. Так, при ХГН усиливается экскреция с мочой ГПЛ, конечных метаболитов ПОЛ-МДА и оснований Шиффа (ШО), а также лизоформ ФЛ. При этом в моче увеличивалась активность ФЛаз, щелочной фосфатазы, трансамидиназы и лактатдегидрогеназы, что было справедливо расценено авторами как проявления деструкции гистоморфологических структур нефрона. Причем более выраженные изменения происходили в случае хронической формы гломерулонефрита, а в период ремиссии значения исследованных показателей к нормальным величинам не возвращались. Учитывая, что в телях эритроцитов были одновременно найдены увеличение ГПЛ, активности ФЛаз, содержания лизоформ ФЛ и изменения спектра ФЛ, был сделан общий вывод о несоответствии АОС стимуляции ПОЛ, более выраженном при хронической форме заболевания [23].

Позднее эти авторы показали, что наряду с накоплением в эритроцитах различных продуктов ПОЛ: ДК, МДА, ШО и активацией ФЛаз — происходит падение активности защитных ферментов каталазы, пероксидазы, а также уровня восстановленного глутатиона [24]. Кроме того, в мембранах эритроцитов больных с ХГН происходит нарушение ФЛ-спектра, связанное со стимуляцией ПОЛ [36].

Самые последние исследования этой группы авторов также согласуются с выдвинутым предположением о нарушении при ХГН структурно-функциональной организации клеточных мембран, в том числе и нефрона, что приводит к стимуляции ПОЛ [26, 64].

Другие группы исследователей также пришли к подобным выводам. Так, О.Н.Ржевская, Н.А.Коровина [72] подтверждают факт стимуляции ПОЛ при гломерулонефрите у детей, доказывая, что избыточная липопероксидация приводит к повреждению биомембран, нарушению их барьерных функций, изменению проницаемости, модификации белков и SH-соединений. Активация в крови и моче ФЛаз, накопление продуктов ПОЛ в эритроцитах и моче, сни-

жение АО-активности плазмы в конечном итоге ведут к хронизации процесса.

Ю.А.Юрков и соавт. [98] провели сравнение интенсивности реакций СРО в мембранах эритроцитов детей, которую оценивали по уровню МДА, с устойчивостью клеток к механическому и перекисному гемолизу и подтвердили мнение о токсичности продуктов ПОЛ для клетки. Однако у взрослых эта взаимосвязь была менее выраженной. Авторы установили интересный факт: у детей младшей возрастной группы с заболеваниями почек уровень МДА не позволил инициировать в искусственной системе реакции СРО в той же степени, в какой эта инициация стимулировала СРО у здоровых детей. Эти результаты свидетельствуют о том, что у больных детей реакции СРО уже не требуют инициации, так как протекают на исходно высоком уровне. Авторы обнаружили также протекторный эффект витамина Е на инициацию СРО у детей с ХГН.

Все вышеперечисленные данные получены главным образом с использованием эритроцитов как типичной модели клетки, обладающей плазматической мембраной. Однако сходные изменения были получены и на других клетках, в частности, при использовании лимфоцитов и полиморфно-ядерных лейкоцитов. Были найдены нарушения ФЛ-состава мембран этих клеток (увеличение содержания фракций лизоформ ФЛ, фосфатидных кислот и ХС, уменьшение содержания ФС, ФХ, ФЭА и СФМ) [22, 25, 31, 152], накопление продуктов ПОЛ (ДК, ШО) [22, 31, 43, 152], снижение активности системы АОЗ [22].

В самые последние годы появилась серия исследований, доказывающих роль оксид азота (как одной из активных форм кислорода, образующихся в ходе СРО) в патогенезе ХГН. Активное участие оксид азота показано как в модельных экспериментах на животных [121, 136], изолированной почке [138] и клеточных элементах [149], так и на примере больных детей [103, 137].

ХГН обычно сопровождается тяжелыми нарушениями липидного обмена [32], при этом повреждение нефрона происходит как путем прямого повреждающего действия высоких концентраций липидов, так и за счет токсического воздействия на мембраны продуктов ПОЛ, которое ускоряется отчасти вследствие повышения концентрации субстрата окисления. Кроме того, ГЛЕ и ДЛП, развивающиеся на фоне ХГН, нарушают обмен между липидами плазмы и мембранами клеток, существенно изменяя качественный состав мембран и их свойства [70]. Следует отметить, что ГЛЕ являются факторами патогенеза и прогрессирования неф-

ропатий: гладкомышечные и мезангиальные клетки имеют структурное и физиологическое сходство, поэтому липидогенные изменения почечной ткани и индуцируемый ими склероз исследователи рассматривают как «локальный атеросклероз» [49].

Таким образом, при ХГН, который в первую очередь является иммунной нефропатией, мембранные образования клубочка подвергаются повреждающему воздействию иммунных комплексов и антител к базальной мембране при участии активированной системы компонента, макрофагов, нейтрофилов и мезангиальных клеток. Клетки начинают интенсивно вырабатывать свободные радикалы кислорода, происходит стимуляция ПОЛ, экзогенных ФЛаз и протеаз. Высокая и пролонгированная активность ФЛаз и ПОЛ, модификация липидной фазы клеточной мембраны нефрона на фоне несостоятельности АОС может быть существенным фактором, определяющим тяжесть и исход заболевания почек. Максимальная выраженность перекисидации наблюдается в период обострения ХГН. Найденное нарушение равновесия прооксидантных и АО-систем со сдвигом в сторону активации СРО липидов, уменьшение активности АО-ферментов и истощение ферментативного звена приводит к структурной перестройке мембран, в том числе и почечного фильтра, и изменению их физического состояния (микровязкости, текучести, стереохимической ориентации), неблагоприятным условиям для функционирования мембраносвязанных липидзависимых ферментов (например, транспортных АТФаз), проницаемости мембран и взаимодействию с гормонами [11, 15, 22, 58, 70].

Очень важным представляется то, что все большее число исследователей приводят данные, подтверждающие, что нарушения АО-потенциала крови и мочи больных с ХГН коррелируют не с гистоморфологическим диагнозом, а с морфологическими параметрами, характеризующими активность ХГН [77].

2.3. Роль перекисного окисления липидов и состояние системы антиоксидантной защиты у больных с хроническим гломерулонефритом с нефротическим синдромом. Говоря о СРО липидов и системе АОЗ у больных с ХГН, нельзя отдельно не остановиться на их состоянии при развитии НС. НС — это клинико-лабораторный симптомокомплекс, включающий массивную протеинурию (более 3 г/сут), гипопроteinемию (менее 60 г/л), гипоальбуминемию (менее 30 г/л), ГЛЕ и отеки [74, 87]. В настоящем обзоре позволим себе не останавливаться на таких вопросах, как классификация, частота, характер течения, морфологическая основа

синдрома и т. д., а сосредоточим внимание на проблемах АО-статуса организма на фоне НС.

ГЛЕ на фоне НС чаще всего характеризуется увеличением содержания ХС, ТГ и ФЛ, а также изменением соотношения фракций в спектре ЛП: накоплением ЛПНП, ЛПОНП и нормальным или сниженным уровнем ЛПВП [33]. Отмеченные сдвиги напрямую связаны с тяжестью НС. Уровни ТГ и ХС тем выше, чем ниже концентрация альбумина в плазме крови. Кроме того, считается, что уровень ТГ более точно отражает тяжесть течения НС. У пациентов с НС отмечены липидные включения, пенные клетки и депозиты ЛПНП. На фоне НС снижена активность ЛХАТ, липопротеидлипазы и триглицеридлипазы [56, 59, 74, 87]. ГЛЕ приводит к липидурии [52, 59], результатом которой становятся еще большие гломерулярные повреждения [107, 108], в том числе за счет отложения ЛПНП в почечной ткани из-за различной проницаемости гломерулярного филь-тра для липидов разных классов [52].

Как видно из представленных выше данных, ГЛЕ, развивающаяся на фоне НС, имеет атерогенную направленность, что, несомненно, создает благоприятные условия для реакций ПОЛ [94, 95, 126, 130]. Однако исследований, посвященных состоянию СРО и АОЗ непосредственно на фоне НС, достаточно мало. Так, например, показано, что НС сопровождается уменьшением активности супероксиддисмутазы и содержания ТФ в плазме и увеличением экскреции МДА с мочой, что делает почки более подверженными действию активных форм кислорода [151]. Кроме того, снижается активность защитных ферментов — глутатионпероксидазы плазмы и эритроцитов [109], и красные кровяные клетки становятся мишенью окислительной модификации [129].

При НС изменяются связи между белками и липидами в ЛП-частицах, следовательно, изменяется их конфигурация, и они становятся менее доступными для липолитических ферментов. Подавление катаболизма ЛПОНП ведет к прогрессированию ГЛЕ не только за счет снижения преобразований их в плазме, но также за счет усиления синтеза их в печени [16].

Наконец, следует отметить, что характер нарушений при НС зависит от функционального состояния почек: если на этапе сохранной функции почек более выражены гипо- и диспротеинемия, то на азотемической стадии развития болезни среди обменных нарушений больший удельный вес приобретают гипер- и дислипидемия. Это говорит об особенностях метаболических взаимосвязей на различных этапах патологического процесса в почках [69].

Очень важным представляется тот факт, что практически все клинические, биохимические, морфологические признаки НС одинаковы независимо от заболевания, на фоне которого развился НС. Это свидетельствует об одинаковом патогенезе данного состояния [94, 96]. Однако развитие НС имеет особенно важное значение при ХГН, так как тяжесть НС и частота его появления определяют темпы прогрессирования и прогноз данного заболевания [3, 71].

2.4. Роль перекисного окисления липидов и состояние системы антиоксидантной защиты у больных с хроническим гломерулонефритом при развитии хронической почечной недостаточности. Данные, полученные при обследовании больных с ХГН с нарушением функции почек, далеко не столь многочисленны и однозначны. Кроме того, основное внимание исследователей обращено на терминальную стадию хронической почечной недостаточности (ХПН), в первую очередь, в сочетании с терапией хроническим гемодиализом. Однако все ученые единодушны в мнении, что при ХПН еще более возрастает роль нарушений липидного обмена (гипер- β -липопротеидемия, гипертриглицеридемия, лецитинемия, снижение фракции ЛПВП и накопление ЛПНП и ХС), прогрессирующих по мере увеличения атеросклеротических осложнений [12, 62, 68, 69, 79, 82, 102, 111, 133]. Важную роль в патогенезе подобного рода гипер- и дислипидемий играют почки: в условиях длительного нарушения микроциркуляции в почечной ткани снижается активность энергетических процессов и использование в них липидов из артериальной крови [57]. Кроме того, при поражении почек в них нарушается деградация гормонов, которые стимулируют липолиз в жировой ткани (соматотропный гормон, глюкагон) и инсулина — активатора синтеза жиров из глюкозы в печени. Поэтому ГЛЕ при ХПН — это результат непосредственного влияния почек на липиды крови и опосредованного воздействия на систему регуляторных органов, ответственных за процессы обмена липидов в организме (печень, жировая ткань, мышцы) [57].

Учитывая, что ГЛЕ и ДЛЕ являются обязательными спутниками ХГН на стадии нарушения функции почек, очень активно обсуждается вопрос о том, какова роль нарушений липидов в темпах прогрессирования основного заболевания и ХПН. Известно, что у пациентов с ГЛЕ и без заболевания почек ХПН не развивается: скорее всего, мезангиальные клетки имеют рецепторы к апо-В содержащим ЛП и в нормальном клубочке эффективно действует механизм, препятствующий накоплению ЛП на фоне ГЛЕ. При ХГН, скорее всего, меняется состав циркулирующих ЛП, поэтому они захватываются в почечной тка-

ни не по рецепторному механизму с помощью клеток мезангия, а, возможно, макрофагами. Модифицированные ЛП появляются на самых ранних этапах развития ХГН и нарушения касаются аполипипопротеинового профиля и накопления апо-В содержащих ЛП, с интактными или частично метаболизированными ТГ в составе. Именно эти фракции ЛП оказывают наибольшее неблагоприятное воздействие как при развитии атеросклероза, так и нефросклероза, что позволяет сделать вывод об их нефротоксичности [101]. Найденная корреляционная связь между накоплением апо-В ЛП, богатых неизмененными или частично метаболизированными ТГ, и уменьшением функции почек позволила сделать вывод о том, что развитие ДЛЕ (особенно на фоне артериальной гипертензии и протеинурии) является независимым фактором риска при прогрессировании ХГН [142, 146].

С другой стороны, по данным других исследователей, показатели, характеризующие степень выраженности ДЛЕ, и параметры, оценивающие скорость прогрессирования ХПН (в отличие от тяжести протеинурии), имеют весьма ограниченную связь. Поэтому ДЛЕ расценивают только как фактор риска развития кардиосудистых осложнений на фоне ХПН [127].

На фоне ХПН сохраняются изменения ФЛ-спектра крови и плазматических мембран, наблюдаемые в доазотемической стадии ХГН: увеличение содержания СФМ, ФЭА, ФС и ХС в плазме [97], на фоне уменьшения уровней ФС и ФХ и усиленного образования лизо-форм ФЛ в эритроцитах [4, 133, 141]. Качественные и количественные изменения состава ФЛ-мембран эритроцитов приводят к уменьшению их осмотической стойкости, увеличивают микровязкость мембраны, изменяют ее ригидность [97], уменьшают деформабельность [123], снижают величину поверхностного заряда [76]. Подобные нарушения происходят и в мембранах других клеток организма [8, 14].

Кроме того, найдено прогрессирующее падение общих сульфгидрильных групп в эритроцитах по мере нарастания азотемии [12, 112, 134, 143, 145], дальнейшее снижение активности защитных АО-ферментов — супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы [104, 134, 139, 143, 145], увеличивается уровень продуктов СРО-липидов [113, 117, 124, 135, 148], спонтанная и инициированная хемилюминесценция крови и мочи, особенно при сочетании ХПН с НС [42]. Эритроциты становятся чрезвычайно чувствительными к окислительному повреждению, что ведет к уменьшению продолжительности их жизни [106, 120]. В целом, еще более неэффективными становятся как ферментативный фланг системы АОЗ, так и совокупность

веществ-ловушек свободных радикалов [128]. Показана также важная роль оксида азота в развитии патологического процесса при ХГН в стадии ХПН [140], в том числе при лечении пациентов с помощью хронического гемодиализа [114, 144, 147].

Итак, можно сказать, что на фоне ХПН синдром гиперлипипероксидации сочетается с уремической интоксикацией, что приводит к системной морфофункциональной нестабильности мембран и развитию клинических проявлений в виде клубочковой и канальцевой дисфункции, лимфопении с вторичным иммунодефицитом, гемолитическим комплексом, анемии, связанной, в частности, с преждевременной деструкцией эритроцитов, ухудшением синтеза белков из-за дефицита аминокислот, нарушениями микроциркуляции и проницаемости сосудистой стенки, изменениями белкового метаболизма и т. д. [2, 8, 9–11, 13, 73, 115].

Таким образом, при ХГН (как в доазотемической стадии заболевания, так и при ХПН) наблюдается активное переокисление липидов в мембранах, что и приводит к структурно-функциональной нестабильности и обуславливает формирование на уровне организма комплекса патологических изменений, которые можно объединить в синдром «мембранной патологии».

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Азизова О.А., Власова И.И. Влияние липопротеинов, модифицированных перекисным окислением липидов, на агрегацию тромбоцитов // Бюл. экпер. биол.—1993.— № 11.—С. 485–487.
2. Айтпаев Б.К. Роль нарушений процессов свободно-радикального окисления и антиоксидантной защиты в патогенезе заболеваний почек // Съезд нефрологов России, 1-й: Тезисы докладов.—Казань, 1994.—С. 5.
3. Айтпаев Б.К., Алимбаев Е.А. Унитиол в комплексной терапии острой токсической нефропатии // Нефрологический семинар, 4-й: Сборник трудов.—СПб.: ТНА, 1996.—С. 110–111.
4. Акалаев Р.Н., Абидов А.А. Фосфолипидный состав эритроцитов у больных хронической почечной недостаточностью // Вопр. мед. химии.—1993.—№ 5.—С. 43–45.
5. Багирова Р.Д., Алекперова Н.В., Синяченко О.В. и др. Исследование продуктов перекисного окисления и ренальных функций при нефрогенной гипертензии // Врач. дело.—1993.—№ 2–3.—С. 81–85.
6. Бурлакова Е.Б. Молекулярные механизмы действия антиоксидантов при лечении сердечно-сосудистых заболеваний // Кардиология.—1980.—№ 8.—С. 48.
7. Вельтищев Ю.В. Проблемы мембранной патологии в педиатрии // Вопр. охр. мат.—1981.—№ 4.—С. 3–9.
8. Гринштейн Ю.И. Синдром гиперлипипероксидации и его диагностика у больных с хронической почечной недостаточностью // Региональная (научно-практическая) конференция нефрологов Северо-Запада РСФСР, 3-я: Тезисы докладов.—Новгород, 1991.—С. 152.

9. Гринштейн Ю.И. Гиперлипเปอร์оксидация в механизме прогрессирования гломерулонефрита и хронической почечной недостаточности // Съезд нефрологов России, 1-й: Тезисы докладов.—Казань, 1994.—С. 10–11.
10. Гринштейн Ю.И. Роль свободно-радикального окисления в системной мембранодеструкции у больных с уремиической интоксикацией // Эндогенные интоксикации: Международный симпозиум.—СПб., 1994.—С. 24–25.
11. Гринштейн Ю.И. Роль липопероксидации в прогрессировании гломерулонефрита и почечной недостаточности // Нефрологический семинар, 4-й: Сборник трудов.—СПб.: ТНА, 1996.—С. 132–133.
12. Гринштейн Ю.И., Андрианова Г.П. Состояние антиоксидантной системы и свободно-радикальное окисление у больных с хронической почечной недостаточностью // Тер. арх.—1988.—Т. 60, № 6.—С. 54–56.
13. Гринштейн Ю.И., Линева К.А. Морфофункциональные повреждения биомембран при синдроме липопероксидации у больных с терминальной стадией хронической почечной недостаточности // Урол. и нефрол.—1989.—№ 6.—С. 45–48.
14. Гринштейн Ю.И., Осетров И.В., Терещенко В.П. Физико-химическая характеристика липидного бислоя мембраны лимфоцитов у больных с вторичным иммунодефицитом при хронической почечной недостаточности // Региональная (научно-практическая) конференция нефрологов Северо-Запада РСФСР, 3-я: Тезисы докладов.—Новгород, 1991.—С. 153.
15. Гусейнов Ф.Г., Багирова Р.Д., Алекперова Н.В. и др. Состояние процесса перекисного окисления липидов у больных нефрогенной гипертензией с клинико-лабораторными признаками хронической почечной недостаточности // Тер. арх.—1992.—№ 6.—С. 69–73.
16. Демьянович Е.Ю., Сазонец Г.И., Смирнов А.В. Белково-липидный состав липопротеидов плазмы крови при нефротическом синдроме // Региональная (научно-практическая) конференция нефрологов Северо-Запада РСФСР, 3-я: Тезисы докладов.—Новгород, 1991.—С. 156.
17. Денисенко А.Д., Кузнецов А.С., Смирнов А.В. и др. Пероксидация апо-В содержащих липопротеидов как фактор аутоантигенности частиц этого класса у больных с хронической почечной недостаточностью на гемодиализе // Проблемы ХПН: Конференция нефрологов Северо-Запада России, 4-я: Материалы.—СПб., 1995.—С. 100.
18. Дмитриев Л.Ф. Биохимические аспекты атерогенеза: роль антиоксидантов // Тер. арх.—1995.—Т. 67, № 12.—С. 73–77.
19. Дмитриев Л.Ф., Иванова М.В. Аналог пробуккола защищает липопротеиды от окисления лучше, чем пробуккол // Бюл. экспер. биол.—1995.—№ 5.—С. 491–493.
20. Добронравов В.А., Смирнов В.А., Сазонец Г.И. Гиперлипидемия и актуальная выживаемость больных мезангиально-пролиферативным гломерулонефритом // Съезд нефрологов России, 1-й: Тезисы докладов.—Казань, 1994.—С. 14.
21. Дремина Е.С., Вахрушева Т.В., Шаров В.С. и др. Хемилюминесцентное исследование содержания продуктов перекисного окисления липидов, индуцированного ионами меди, в различных фракциях липопротеинов плазмы крови человека // Бюл. экспер. биол.—1995.—№ 2.—С. 144–148.
22. Жмуров В.А. Мембрано- и иммунологические аспекты гломерулонефрита // Санкт-Петербургский нефрологический семинар, 3-й: Сборник трудов.—СПб.: ТНА, 1995.—С. 178–181.
23. Жмуров В.А., Крылов В.И., Иванова Е.Е. и др. Содержание в крови и моче продуктов перекисного окисления и ферментативная активность мочи при остром и хроническом гломерулонефрите у детей // Урол. и нефрол.—1983.—№ 4.—С. 56–60.
24. Жмуров В.А., Крылов В.И., Петрушина А.Д. Влияние антиоксидантов и мисклерона на процессы дестабилизации клеточных мембран при нефритах у детей // Вопр. мед. химии.—1987.—Т. 33, № 1.—С. 40–43.
25. Жмуров В.А., Малишевский М.В., Гапон Л.И., Мельников А.Н. Дестабилизация липидной фазы мембран нейтрофилов у больных гипертонической формой гломерулонефрита // Съезд нефрологов России, 1-й: Тезисы докладов.—Казань, 1994.—С. 16–17.
26. Жмуров В.А., Петрушина А.Д., Крылов В.И., Чернышев А.А. Показатели дестабилизации клеточных мембран эритроцитов и нефрона при гломерулопатиях у детей // Педиатрия.—1988.—№ 6.—С. 109–110.
27. Климов А.Н., Гуревич В.С., Никифорова А.А. и др. Антиоксидантная активность липопротеидов высокой плотности in vivo // Бюл. экспер. биол.—1992.—№ 7.—С. 40–47.
28. Климов А.Н., Кожемякин Л.А., Плесков В.М., Андреева Л.М. Антиоксидантный эффект липопротеидов высокой плотности при перекисном окислении липопротеидов низкой плотности // Бюл. экспер. биол.—1987.—№ 5.—С. 550–552.
29. Климов А.Н., Никифорова А.А., Плесков В.М. и др. Защитное действие липопротеидов высокой плотности, их подфракций и лецитин-холестеринацетилтрансферазы в перекисной модификации липопротеидов низкой плотности // Биохимия.—1989.—Т. 54, № 1.—С. 118–129.
30. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Липиды, липопротеиды и атеросклероз.—СПб.: Питер Пресс, 1995.—С. 91.
31. Ковальчук Д.Е., Жмуров В.А., Акимов С.И. Структурно-функциональное состояние мембран лимфоцитов у больных гематурической формой хронического гломерулонефрита // Съезд нефрологов России, 1-й: Тезисы докладов.—Казань, 1994.—С. 20–21.
32. Колмакова Е.В. Липиды плазмы у больных хроническим гломерулонефритом // Урол. и нефрол.—1990.—№ 1.—С. 16–19.
33. Колмакова Е.В. Значение нарушений липидного обмена в прогрессировании мезангиально-пролиферативного гломерулонефрита // Съезд нефрологов России, 2-й: Сборник материалов.—М., 1999.—С. 114–115.
34. Крылов В.И., Жмуров В.А., Кожевников Ю.Н. Особенности структуры мембран эритроцитов, процессов пероксидации и антиоксидантной функции организма ребенка при диффузном гломерулонефрите // Вопр. охр. мат.—1979.—№ 10.—С. 28–32.
35. Крылов В.И., Жмуров В.А., Кожевников Ю.Н. и др. Антиоксидантная терапия диффузного гломерулонефрита у детей // Вопр. охр. мат.—1981.—№ 4.—С. 26–28.
36. Крылов В.И., Петрушина А.Д., Морева Г.В. и др. Роль нарушений структуры клеточных мембран в формировании гормонорезистентных вариантов заболеваний почек у детей // Вопр. мед. химии.—1987.—№ 4.—С. 22–24.
37. Куликова А.И., Козлов В.В., Митрофанова О.В., Сазонец Г.И. Взаимосвязь триглицеридов и холестерина плазмы крови с фосфолипидным составом мембран эритроцитов у больных хроническим гломерулонефритом // Впервые в медицине.—1995.—№ 1.—С. 36–37.
38. Кучинскене З.З. Состав, концентрация и величина фракции липопротеидов низкой плотности и субфракций ли-

попротеидов очень низкой плотности сыворотки крови больных с хронической почечной недостаточностью // *Вопр. мед. химии.*—1985.—№ 5.—С. 91–95.

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

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

41. Лутошкин М.Б., Состояние липидного обмена и активная терапия гломерулонефрита // Санкт-Петербургский нефрологический семинар, 8-й: Сборник трудов.—СПб.: ТНА, 2000.—С. 173–175.

42. Майданник В.Г., Афонина Г.Б., Бордонос В.Г., Багдасарова И.В. Хемиллюминесценция сыворотки крови и мочи у детей, больных пиело- и гломерулонефритом // *Педиатрия.*—1989.—№ 12.—С. 43–47.

43. Малишевский М.В., Жмуров В.А., Гапон Л.И. и др. Нарушения функционально-метаболической активности полиморфноядерных лейкоцитов у больных гипертонической формой хронического гломерулонефрита в зависимости от морфологической картины // *Клиническая морфология в нефрологии. Научно-практическая конференция, 2-я: Материалы.*—СПб., 1994.—С. 93–94.

44. Мирончик В.В., Манак Н.А., Говорун А.К., Камышников В.С. Нарушение процессов свободно-радикального окисления липидов плазмы крови у больных ишемической болезнью сердца и гипертонической болезнью // *Здравоохр. Белоруссии.*—1983.—№ 9.—С. 44–48.

45. Митрофанова О.В., Козлов В.В., Куликова А.И. О структурной организации фосфолипидов крови больных хроническим гломерулонефритом // *Впервые в медицине.*—1995.—№ 1.—С. 47.

46. Митрофанова О.В., Куликова А.И. Фосфолипиды плазмы и эритроцитов при мезангиально-пролиферативном гломерулонефрите // *Съезд нефрологов России, 1-й: Тезисы докладов.*—Казань, 1994.—С. 26.

47. Митрофанова О.В., Куликова А.И. Состояние фосфолипидов крови при ХГН // *Нефрология. Рабочее совещание нефрологов Северо-Запада России: Сборник материалов.*—СПб., 1996.—С. 72–76.

48. Митрофанова О.В., Куликова А.И., Сазонец Г.И. Фосфолипидный состав крови у больных хроническим гломерулонефритом в стадии хронической почечной недостаточности // *Диагностика и лечение нефропатий в стадии хронической почечной недостаточности / Конференция нефрологов Северо-Запада России, 5-я: Сборник материалов.*—СПб., 1997.—С. 68–69.

49. Неверов Н.И. Липиды в патогенезе и прогрессировании невоспалительных нефропатий: аналогия с атеросклерозом // *Съезд нефрологов России, 1-й: Тезисы докладов.*—Казань, 1994.—С. 33.

50. Неверов Н.И., Иванов А.А. Гиперлипидемия и гломерулосклероз при нефропатиях: клинико-морфологические сопоставления // *Тер. арх.*—1994.—№ 7.—С. 73–76.

51. Неверов Н.И., Козлова Р.И., Мухин Н.А. Артериальная гипертензия и жирные кислоты крови больных хроническим гломерулонефритом без нефротического синдрома // *Урол. и нефрол.*—1989.—№ 1.—С. 59–63.

52. Неверов Н.И., Никитина Е.А. Липидурия при нефротическом синдроме // *Тер. арх.*—1992.—Т. 54, № 6.—С. 16–18.

53. Неверов Н.И., Тареева И.Е., Мирошниченко Н.Г., Ставровская Е.В. Антигиперлипидемические воздействия при лечении нефропатий // *Тер. арх.*—1995.—Т. 67, № 8.—С. 15–17.

54. Никитина Н.А., Халилов Э.М., Торховская Т.И. и др. Снижение атерогенности сыворотки крови *in vitro* под воздействием мицелл полиненасыщенного фосфатидилхолина // *Бюл. exper. биол.*—1995.—№ 5.—С. 497–501.

55. Никифорова Н.В. Роль липидов в жизнедеятельности почек // *Тер. арх.*—1981.—Т. 53, № 6.—С. 128–132.

56. Никифорова Н.В., Шалдаева В.В., Малахова Э.А. и др. Активность липолитических ферментов плазмы у больных с нефротическим синдромом // *Вестн. АМН СССР.*—1985.—№ 11.—С. 45–51.

57. Никулина Г.Г., Петрунь Н.М. Роль почек в механизме гипердислипидемий при развитии хронической почечной недостаточности // *Конференция нефрологов Северо-Запада РСФСР, 2-я: Тезисы.*—Псков, 1989.—С. 104–105.

58. Никулина Г.Г., Пыриг Л.А., Петрунь Н.М., Горелова Н.Р. Обмен липидов при первичных и сочетанных поражениях почек у беременных // *Врач. дело.*—1990.—№ 1.—С. 28–31.

59. Овсянникова Е.М., Савинкова Н.Д., Папаян А.В. и др. Профиль сывороточных липопротеинов и характер липидурии при нефротическом синдроме у детей // Санкт-Петербургский нефрологический семинар, 3-й: Сборник трудов.—СПб.: ТНА, 1995.—С. 245.

60. Орехов А.Н., Тертов В.В., Назарова В.Л. Множественные модификации липопротеидов низкой плотности в крови больных атеросклерозом // *Бюл. exper. биол.*—1995.—№ 8.—С. 118–121.

61. Панин Л.Е., Биушкина Н.Г., Поляков Л.М. Количественная характеристика взаимодействия липопротеинов сыворотки крови со стероидными гормонами // *Бюл. exper. биол.*—1992.—№ 7.—С. 34–36.

62. Пелещук А.П., Мельман Н.Я., Анищенко В.М. и др. Влияние эссенциале на липидный обмен у больных с хронической почечной недостаточностью // *Врач. дело.*—1983.—№ 2.—С. 24–26.

63. Петрушина А.Д., Крылов В.И., Жмуров В.А. и др. Роль изменений липидной фазы клеточных мембран в диагностике интерстициального нефрита у детей // *Урол. и нефрол.*—1988.—№ 1.—С. 59–61.

64. Петрушина А.Д., Крылов В.И., Морева Г.В. и др. Применение эссенциале форте в комплексном лечении гломерулонефрита у детей // *Педиатрия.*—1987.—№ 5.—С. 52–55.

65. Плавинский С.Л., Кузнецов А.С., Смирнов А.В., Сазонец Г.И. Гидроперекиси липидов в составе апо-В содержащих липопротеидов у больных с хронической почечной недостаточностью // *Проблемы ХПН / Конференция нефрологов Северо-Запада России, 4-я: Материалы.*—СПб., 1995.—С. 109.

66. Плавинский С.Л., Смирнов А.В., Сазонец Г.И. Нарушение холестерина-акцепторной способности у липопротеидов высокой плотности, выделенных от больных с хронической почечной недостаточностью, получающих лечение гемодиализом // *Проблемы ХПН / Конференция нефрологов Северо-Запада России, 4-я: Материалы.*—СПб., 1995.—С. 109.

67. Пыриг Л.А., Колесник Н.А., Дударь И.А., Таран Е. Изменение липидной структуры клеточных мембран в процессе прогрессирования гломерулонефрита (ГН) с гематурическим компонентом (ГК) // *Съезд нефрологов России, 1-й: Тезисы докладов.*—Казань, 1994.—С. 41.

68. Пыриг Л.А., Мельман Н.Я., Анищенко И.М. Оценка показателей метаболизма липидов у больных с хронической почечной недостаточностью // *Врач. дело.*—1981.—№ 1.—С. 32–35.

69. Пыриг Л.А., Мельман Н.Я., Петрунь Н.М. и др. Основные аспекты изучения метаболизма липидов в клинической нефрологии // *Тер. арх.*—1984.—Т. 56, № 7.—С. 28–31.

70. Рахов Д.А., Юданова Л.С., Рубин В.И. Функциональные свойства мембран эритроцитов у больных хроническим гломерулонефритом // Урол. и нефрол.—1992.—№ 4–6.—С. 31–33.
71. Рачинский И.Д., Крыгин В.И., Киричок А.П., Прилуцкий П.П. Некоторые клинические факторы, определяющие прогноз у больных с хронической почечной недостаточностью // Санкт-Петербургский нефрологический семинар, 8-й: Сборник трудов.—СПб.: ТНА, 2000.—С. 235–236.
72. Ржевская О.Н., Коровина Н.А. Клинико-диагностическое и патогенетическое значение процессов перекисного окисления липидов при интерстициальном нефрите у детей // Урол. и нефрол.—1984.—№ 6.—С. 56–61.
73. 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.
74. 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. 24–28.
75. Сазонец Г.И., Смирнов А.В., Демьянович Е.Ю. Иммунохимические особенности липопротеидов низкой плотности у больных с нефротическим синдромом // Региональная (научно-практическая) конференция нефрологов Северо-Запада РСФСР, 3-я: Тезисы докладов.—Новгород, 1991.—С. 208–209.
76. Самойлов М.В., Захарченко В.Н., Ларионов С.М. и др. Вязкость крови и заряд эритроцитов у больных с хронической почечной недостаточностью и гнойной интоксикацией и при коррекции этих состояний гемосорбцией и гемодиализом // Урол. и нефрол.—1993.—№ 4.—С. 34–37.
77. Сигитова О.Н., Салихов И.Г., Максудова А.Н., Давлетшина Р.З. Новые подходы к оценке активности гломерулонефрита // Съезд нефрологов России, 2-й: Сборник материалов.—М., 1999.—С. 253.
78. Сигитова О.Н., Салихов И.Г., Мясоутова Л.И. и др. Оценка состояния цитомембран при пролиферативных и непролиферативных гломерулонефритах // Санкт-Петербургский нефрологический семинар, 8-й: Сборник трудов.—СПб.: ТНА, 2000.—С. 249–251.
79. Смирнов А.В. Дислипидопротеидемия у больных с хронической почечной недостаточностью, патофизиологические особенности и клиническое значение // Диализное лечение больных с ХПН / Рабочее совещание главных нефрологов и заведующих отделениями хронического гемодиализа: Сборник материалов.—СПб., 1995.—С. 43–49.
80. Смирнов А.В. Дислипидопротеидемия как один из неиммунных механизмов прогрессирования склеротических процессов в почечной паренхиме // Нефрология.—1997.—№ 2.—С. 7–12.
81. Смирнов А.В. Характеристика дислипидопротеидемий у больных гломерулонефритом // Нефрология.—1998.—Т. 2, № 3.—С. 76–83.
82. Смирнов А.В., Кузнецов А.С. Атерогеenez и уремия // Проблемы ХПН / Конференция нефрологов Северо-Запада России, 4-я: Материалы.—СПб., 1995.—С. 81–86.
83. Смирнов А.В., Сазонец Г.И. Уровень аутоиммунных липопротеидных комплексов в плазме крови больных гломерулонефритом с нефротическим синдромом // Съезд нефрологов России, 1-й: Тезисы докладов.—Казань, 1994.—С. 50.
84. Смирнов А.В., Сазонец Г.И., Демьянович Г.Ю., Ракирянская И.А. Участие гиперлипидопротеидемии в прогрессировании склеротических процессов при гломерулонефрите // Региональная (научно-практическая) конференция нефрологов Северо-Запада РСФСР, 3-я: Тезисы докладов.—Новгород, 1991.—С. 218.
85. Смирнов А.В., Сазонец Г.И., Чугунов Л. и др. Характер взаимоотношений между показателями липидного обмена у больных гломерулонефритом // Диагностика и лечение нефропатий в стадии хронической почечной недостаточности / Конференция нефрологов Северо-Запада России, 5-я: Сборник материалов.—СПб., 1997.—С. 75–78.
86. Тарева И.Е., Кутырина И.М., Неверов Н.И. Пути торможения неиммунного прогрессирования нефритов // Клин. мед.—1995.—№ 3.—С. 80–83.
87. Тарева И.Е., Полянцова Л.Р., Кутырина И.М. Нефротический синдром: этиология, патогенез, клиника // Клин. мед.—1993.—№ 1.—С. 47–51.
88. Творогова М.Г., Титов В.Н. Аполипротеины крови, диагностическое значение и методы определения (обзор литературы) // Клин. лаб. диагностика.—1993.—№ 2.—С. 4–10.
89. Тертов В.В., Каплун В.В., Орехов А.Н. Белок-связанные липиды в липопротеидах низкой плотности человека // Бюл. exper. биол.—1995.—№ 8.—С. 155–157.
90. Титов В.Н. Строение и функция липопротеидов с позиций биохимии белка (гипотеза) // Вопр. мед. химии.—1995.—№ 1.—С. 2–8.
91. Титов В.Н. Транспорт холестерина липопротеидами высокой плотности с позиции биохимии белка // Вопр. мед. химии.—1995.—№ 3.—С. 2–8.
92. Цыгин А.Н., Кучеренко А.Г. Почечные простагландины при гломерулонефрите у детей // Педиатрия.—1990.—№ 9.—С. 27–30.
93. Чернякин Ю.Д., Валентин М.Ф., Долгов А.В., Морозов А.В. Активность липопротеидной липазы сыворотки крови у больных с хроническим гломерулонефритом // Урол. и нефрол.—1985.—№ 2.—С. 50–53.
94. Шишкин А.Н. Нефротический синдром: этиология, патогенез, клинико-морфологические особенности, течение, прогноз, лечение: Автореф. дис. ... докт. мед. наук.—СПб, 1995.—30 с.
95. Шишкин А.Н., Доброхотова Е.Г., Шулушко Б.И. Нарушение окислительно-восстановительных процессов при нефротическом синдроме // Клин. лаб. диагностика.—1994.—№ 6.—С. 12–13.
96. Шишкин А.Н., Шулушко Б.И., Будай О.П., Колмакова Е.В. Клиническая, иммунологическая и морфологическая оценка нефротического синдрома // Клин. мед.—1990.—№ 6.—С. 58–61.
97. Эггерт В., Блейбер Р., Шмидт Г. и др. Влияние хронической почечной недостаточности на содержание липидов и структуру эритроцитов // Вопр. охр. мат.—1981.—№ 4.—С. 32–35.
98. Юрков Ю. А., Банкова В.В., Хамидова Н.Ф. и др. Свободнорадикальное окисление липидов и устойчивость к гемолизу эритроцитов здоровых и больных детей // Вопр. мед. химии.—1984.—№ 4.—С. 101–106.
99. Ярема Н.И., Рудык Б.И. Липопротеиды и перекисное окисление липидов при гипертонической болезни и проведении гипотензивной терапии // Тер. арх.—1991.—Т. 63, № 8.—С. 144–147.
100. Attman P.-O. Hyperlipidemia in renal failure; pathogenesis and perspectives for intervention // Nephrol. Dial. Transplant.—1993.—Vol. 8.—P. 294–295.
101. Attman P.-O. Progression of renal failure and lipids — is there evidence for a link in humans? // Nephrol. Dial. Transplant.—1998.—Vol. 13, № 3.—P. 545–547.

102. Attman P.-O., Knight-Gibson C., Tavella M. et al. Increased concentrations of Apo-B containing triglyceride-rich lipoprotein particles in patients with chronic renal failure // *Miner. Electrolyte Metabol.*—1992.—Vol. 18, № 2–5.—P. 199–202.
103. Balat A., Cekmen M., Gulcan H. et al. Increased urinary nitrite excretion and plasma nitrite levels in children with minimal change nephrotic syndrome // *Congress of the EDTA-ERA, XXXVI-th: Abstracts.*—Madrid, 1999 / *Nephrol. Dial. Transplant.*—1999.—Vol. 14, № 9.—P. A96.
104. Baran E.Ja., Nikulina G.G., Korol L.V. The state of antioxidant system enzymes in terminal renal failure and after kidney allograft // *Congress of the European Dialysis and Transplant Association — European Renal Association, XXXIII-rd: Abstracts.*—Amsterdam, 1996.—P. 173.
105. Blackburn V., Grignani S., Fogazzi G.B. Lipiduria as seen by transmission electron microscopy // *Nephrol. Dial. Transplant.*—1998.—Vol. 13, № 10.—P. 2682–2684.
106. Bleiber R., Eggert W., Reichmann G., Kunze D. Erythrocyte and plasma lipids in terminal renal insufficiency // *Acta Haematol.*—1980.—Vol. 63, № 3.—P. 117–123.
107. Borovoy S.G., Khokhlov S.Ye. Ultrastructural study of non-immune origin deposits in glomerular basement membrane (GBM) // *Congress of the EDTA-ERA, XXXVI-th: Abstracts.*—Madrid, 1999 / *Nephrol. Dial. Transplant.*—1999.—Vol. 14, № 9.—P. A88.
108. Borovoy S.G., Khokhlov S. Ye., Denisenko A.D. Unusual case: deposits of lipid microdroplets in glomerular basement membrane (GBM) in patients with membranous nephropathy (MN) // *Congress of the EDTA-ERA, XXXVI-th: Abstracts.*—Madrid, 1999 / *Nephrol. Dial. Transplant.*—1999.—Vol. 14, № 9.—P. A88.
109. Bulucu F., Vural A., Aydin A., Sayal A. Oxidative stress status in adults with nephrotic syndrome // *Congress of the EDTA-ERA, XXXVI-th: Abstracts.*—Madrid, 1999 / *Nephrol. Dial. Transplant.*—1999.—Vol. 14, № 9.—P. A140.
110. Chana R.S., Wheeler D.C., Thomas G.J. et al. Low-density lipoprotein stimulates mesangial cells proteoglycan and hyaluronae synthesis // *Nephrol. Dial. Transplant.*—2000.—Vol. 15, № 2.—P. 167–172.
111. Damjanoic T., Dimkovic N., Trpkovic D. et al. Lipid abnormalities in patients with nephrotic syndrome and different degree of renal failure // *Congress of the EDTA-ERA, XXXVI-th: Abstracts.*—Madrid, 1999 / *Nephrol. Dial. Transplant.*—1999.—Vol. 14, № 9.—P. A139.
112. DeMarchi S., Cecchin E., Bortolotti N. et al. Reduction of plasma chain-breaking antioxidants in renal failure // *Congress of the EDTA-ERA, XXXIII-rd: Abstracts.*—Amsterdam, 1996.—P. 193.
113. Descamps-Latscha B., Ceballos I., Nguyen A.T. et al. Long-lived oxidants and antioxidants in chronic renal failure and hemodialysis patients // *International Congress of Nephrology, XII-th: Abstracts.*—Madrid, 1995.—P. 432.
114. Dinler O., Altun B., Aldemir M. et al. Increased levels of insulin and nitric oxide in patients with hypotension during hemodialysis // *Congress of the EDTA-ERA, XXXV-th: Abstracts.*—Rimini, 1998 / *Nephrol. Dial. Transplant.*—1998.—Vol. 13, № 6.—P. A182.
115. Durak I., Akyol O., Basesme E. et al. Reduced erythrocyte defence mechanisms against free radical toxicity in patients with chronic renal failure // *Nephron.*—1994.—Vol. 66, № 1.—P. 76–80.
116. Eddi A.A. Oxidized low density lipoproteins in interstitial fibrosis // *Blood Purification.*—1997.—Vol. 15, Suppl. 1.—P. 67–68.
117. Gotoh M., Nagase S., Aoyagi K. et al. Thiobarbituric acid reactive substances are increased in the subcutaneous fat tissue of patients with end-stage renal disease // *Nephrol. Dial. Transplant.*—1997.—Vol. 12, № 4.—P. 713–717.
118. Grone H.-J. Glomerular lipids in non-hereditary forms of glomerulopathy/glomerulonephritis // *Nephrol. Dial. Transplant.*—1999.—Vol. 14, № 6.—P. 1595–1598.
119. Gwinner W., Grone H.-J. Role of reactive oxygen species in glomerulonephritis // *Nephrol. Dial. Transplant.*—2000.—Vol. 15, № 8.—P. 1127–1132.
120. Gwozdziński K., Jasik A., Liciak M. Red blood cells in chronic renal failure are characterized by higher sensitivity to oxidative stress // *Congress of the EDTA-ERA, XXXVI-th: Abstracts.*—Madrid, 1999 / *Nephrol. Dial. Transplant.*—1999.—Vol. 14, № 9.—P. A190.
121. Jerkic M., Varagic J., Jovovic D. et al. Nitric oxide and experimental renal failure // *Congress of the EDTA-ERA, XXXV-th: Abstracts.*—Rimini, 1998 / *Nephrol. Dial. Transplant.*—1998.—Vol. 13, № 6.—P. A59.
122. Kim Y., O Donnel M.P., Kasiske B.L., Keane W.F. Mechanisms of LDL-mediated glomerular injury // *Blood Purification.*—1997.—Vol. 15, Suppl. 1.—P. 81–83.
123. Kolesnik N.A., Metodiev Kr. Treatment of patients with chronic renal failure by using enterosorbition method // *Congress of the EDTA-ERA, XXVII-th: Abstracts.*—Vienna, 1990.—P. 82.
124. Lucci L., Banni S., Botti B. et al. Conjugated diene fatty acids in patients with chronic renal failure: evidence of increased lipid peroxidation // *Nephron.*—1993.—Vol. 65, № 3.—P. 401–409.
125. Lyesenko L., Neverov N., Tareyeva I., Kozlova R. The role of free radicals (FR) processes and lipid peroxidation (LP) in chronic glomerulonephritis (CGN) and renal amyloidosis // *Congress of the EDTA-ERA, XXX-th: Abstracts.*—Glasgow, 1993.—P. 52.
126. Malkoch A.V., Ignatova M.S., Kurbanova E.G. et al. cGMP and lipid peroxidation (LP) in children with nephrotic syndrome (NS) // *Congress of the EDTA-ERA, XXXVI-th: Abstracts.*—Madrid, 1999 / *Nephrol. Dial. Transplant.*—1999.—Vol. 14, № 9.—P. A96.
127. Massy Z.A., Khoa Th.N., Lacourt B. et al. Dyslipidaemia and the progression of renal disease in chronic renal failure patients // *Nephrol. Dial. Transplant.*—1997.—Vol. 12, № 10.—P. 2392–2397.
128. Mimic-Oka J., Simic T., Reljic Z., Dukanovic L. Efficacy of various lines of antioxidant defence in chronic renal failure // *Congress of the EDTA-ERA, XXXVI-th: Abstracts.*—Madrid, 1999 / *Nephrol. Dial. Transplant.*—1999.—Vol. 14, № 9.—P. A136.
129. Mocan H., Mocan M.Z., Aksoy A., Uydu H.A. Oxidative damage of erythrocyte membrane in nephrotic syndrome // *Congress of the EDTA-ERA, XXXV-th: Abstracts.*—Rimini, 1998 / *Nephrol. Dial. Transplant.*—1998.—Vol. 13, № 6.—P. A47.
130. Mondorf U.F., Schmidt R., Siegers J. et al. Elevated lipid hydroperoxides in low density lipoprotein from plasma of patients with nephrotic syndrome // *Congress of the EDTA-ERA, XXXV-th: Abstracts.*—Rimini, 1998 / *Nephrol. Dial. Transplant.*—1998.—Vol. 13, № 6.—P. A111.
131. Morena M., Cristol J.P., Dantoine Th. et al. Protective effects of high-density lipoprotein against oxidative stress are impaired in haemodialysis patients // *Nephrol. Dial. Transplant.*—2000.—Vol. 15, № 3.—P. 389–395.
132. Neverov N., Ivanov A., Golov K., Okunev D. The role of hyperlipidemia and renal lipid depositions in glomerulosclerosis: clinical and morphological aspects // *Congress of the EDTA-ERA, XXX-th: Abstracts.*—Glasgow, 1993.—P. 104.
133. Nikulina G.G., Baran E.Ja., Korol L.V. Serum lipoproteins, cellular membrane phospholipids and lipid peroxidation in chronic renal failure and kidney allotransplantation // *Congress*

of the EDTA-ERA, XXXIII-rd: Abstracts.—Amsterdam, 1996.—P. 173.

134. Nikulina G.G., Baran E.Ya., Korol L.V. Glutathione and antioxidant system (AOS) deficiency in terminal stage of chronic renal failure (TCRF) patients // Congress of the EDTA-ERA, XXXV-th: Abstracts.—Rimini, 1998 / Nephrol. Dial. Transplant.—1998.—Vol. 13, № 6.—P. A129.

135. Otting U., Hellmann C. Malondialdehyd Konzentration (MDA) in Serum chronisch nieren insuffizienter, chronisch hamodialysierter und nierentransplantiertes Kinder // Z. Urol.—1990.—Bd. 83, № 3.—S. 141–148.

136. Pierzchalska-Mudyna T., Mudena J., Rysz J. et al. The influence of nitric oxide (NO) on the progression of experimental chronic renal failure (CRF) and some parameters of lipid and vitamin metabolism // Congress of the EDTA-ERA, XXXVI-th: Abstracts.—Madrid, 1999 / Nephrol. Dial. Transplant.—1999.—Vol. 14, № 9.—P. A46.

137. Prichodina L., Dlin V., Iurjeva E., Ignatova M. The nitric oxide (NO) in kidney's diseases among children // Congress of the EDTA-ERA, XXXVI-th: Abstracts.—Madrid, 1999 / Nephrol. Dial. Transplant.—1999.—Vol. 14, № 9.—P. A42.

138. Rahman M.M., Varghese Z., Moorhead J.F. Role of L-arginine and reactive oxygen species in oxidized low density lipoprotein (ox-LDL) induced vasoconstriction in isolated perfused rat kidney (IPRK) // Congress of the EDTA-ERA, XXXV-th: Abstracts.—Rimini, 1998 / Nephrol. Dial. Transplant.—1998.—Vol. 13, № 6.—P. A65.

139. Richard M.J., Arnaud J., Jurkowitz C. et al. Trace elements and lipid peroxidation abnormalities in patients with chronic renal failure // Nephron.—1991.—Vol. 57, № 1.—P. 10–15.

140. Rysz J., Mudyna J., Guga P., Luciak M. Blood serum and neutrophil L-arginine concentrations and nitric oxide release by neutrophils in chronic uremic patients and healthy persons // Congress of the EDTA-ERA, XXXV-th: Abstracts.—Rimini, 1998 / Nephrol. Dial. Transplant.—1998.—Vol. 13, № 6.—P. A11.

141. Sakurai J., Ogawa N., Shibuya Y. et al. Phospholipids in red blood cell membrane and red blood cell deformability in patients with chronic renal failure // International Congress of Nephrology, XII-th: Abstracts.—Madrid, 1995.—P. 498.

142. Samuelsson O., Mulec H., Knight-Gibson C. et al. Lipoprotein abnormalities are associated with increased rate of progression of human chronic renal insufficiency // Nephrol. Dial. Transplant.—1997.—Vol. 12, № 9.—P. 1908–1915.

143. 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 // Nephrol. Dial. Transplant.—1998.—Vol. 13, № 10.—P. 2588–2593.

144. Sharaf U.A.A., Din E.L. Role of nitric oxide in control of blood pressure in chronic haemodialysis uremic patients. A placebo controlled clinical study // Congress of the EDTA-ERA, XXXV-th: Abstracts.—Rimini, 1998 / Nephrol. Dial. Transplant.—1998.—Vol. 13, № 6.—P. A196.

145. Simic T., Blagojevic D., Coban et al. Markers of oxidative stress and antioxidant capacity in different stages of chronic renal failure // Congress of the EDTA-ERA, XXXIII-rd: Abstracts.—Amsterdam, 1996.—P. 182.

146. Syrjanen J., Mustonen J., Pasternack A. Hypertriglyceridaemia and hyperuricaemia are risk factors for progression of IgA nephropathy // Nephrol. Dial. Transplant.—2000.—Vol. 15, № 1.—P. 34–42.

147. Takemura K., Nagase S., Ueda A. et al. A possible mechanism of increased NO generation in hemodialysis patients // Congress of the EDTA-ERA, XXXV-th: Abstracts.—Rimini, 1998 / Nephrol. Dial. Transplant.—1998.—Vol. 13, № 6.—P. A181.

148. Toborek M., Wasik T., Drozd M. et al. Effects of hemodialysis on lipid peroxidation and antioxidant system in patients with chronic renal failure // Metabol. Clin. Exp.—1992.—Vol. 41, № 11.—P. 1229–1232.

149. Tse W.Y., Williams J., Savage C.O.S., 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 / Nephrol. Dial. Transplant.—1998.—Vol. 13, № 6.—P. A10.

150. Wirthensohn G., Guder W.G. Renal lipid metabolism // Mineral Electrolyte Metab.—1983.—Vol. 9, № 4–6.—P. 203–211.

151. Zhang D.Y., Ye R.G., Li Y.J. Antioxidation function state in nephrotic syndrome // International Congress of Nephrology, XII-th: Abstracts.—Madrid, 1995.—P. 293.

152. Zmurov V.A., Malishevsky M.V., Akimov S.I. Lipid polymorphonuclear leucocyte membranes and cytokines products in patients with chronic glomerulonephritis // International Congress of Nephrology, XII-th: Abstracts.—Madrid, 1995.—P. 332.

Поступила в редакцию 14.12.2000 г.

© Ф.А.Тугушева, 2001
УДК 612.015.1:616.611-611-002-036.12

Ф.А.Тугушева

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

F.A. Tugusheva

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

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.

3.1. Антиоксидантный статус крови больных с хроническим гломерулонефритом на фоне активных и нетрадиционных методов лечения заболевания. Как видно из приведенных нами данных литературы (смотрите части I и II настоящего обзора), традиционные схемы консервативного лечения хронического гломерулонефрита (ХГН) не нормализуют показатели перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной защиты (АОЗ) ни в доазотемической стадии, ни в стадии нарушения функции почек.

Как известно, успехи, достигнутые в терапии хронической почечной недостаточности (ХПН), связаны в основном с применением активных методов лечения: гемодиализа (ГД), перитонеального диализа, гемосорбции, энтеросорбции и др. Исследования параметров неспецифической защиты организма, к которым прежде всего относится антиоксидантная система (АОС), представляет, естественно, особый интерес.

3.1.1. Антиоксидантный статус крови больных с хроническим гломерулонефритом на фоне приема пероральных сорбентов. Применение пероральных сорбентов (энтеросорбентов — ЭС) — один из перспективных методов консервативного лечения ХПН [1, 15, 31, 53, 168]. С одной стороны, энтеросорбция — это эффективное средство лечения уремии интоксикации, что позволяет отсрочить диализную терапию на 12–48 мес [118, 134]. С другой стороны, этот метод лечения достаточно прост и, следовательно,

может быть широко применен в амбулаторных условиях, так как требует лишь регулярного наблюдения за больным и выполнения рутинных лабораторных исследований (определение в сыворотке крови уровней креатинина и мочевины, показателей ионограммы и кислотно-основного состояния) [28, 29, 74]. Механизм действия ЭС заключается в способности фиксировать на своей поверхности уремические токсины, выделяющиеся в просвет желудочно-кишечного тракта [28, 74], например, индоксилсульфат, который дает неблагоприятный эффект на эритропоз и связывание альбумином лекарственных препаратов [132].

Кроме того, ЭС проявили себя как эффективные препараты при коррекции уремии дилемии (ДЛЕ), что весьма актуально для профилактики развития атеросклероза при ХПН [30, 31, 61, 62, 70]. Механизм их гиполипидемического действия заключается в том, что пероральные сорбенты фиксируют на своей поверхности липиды, а также холевую и другие желчные кислоты, что приводит к нарушению мицеллообразования и препятствует всасыванию жиров и жирорастворимых витаминов.

В литературе имеются отдельные данные о влиянии ЭС на содержание продуктов ПОЛ и антигоксидантную (АО) активность липидов в плазме и в ткани печени [58]. При этом уровень продуктов ПОЛ можно рассматривать как критерий эффективности энтеросорбции при детоксикации. Механизм действия ЭС в отно-

шении токсических продуктов ПОЛ связан, скорее всего, с сорбцией эндотоксинов в кишечнике.

Наиболее впечатляющие результаты были получены при применении угля типа СКН, обладающего высокой сорбционной емкостью, механической прочностью, гладкой сферической поверхностью при полном отсутствии способности к адгезии частиц угля друг к другу в просвете кишечника. Опыты на животных достоверно доказали, что уголь типа СКН увеличивает элиминацию креатинина из желудочно-кишечного тракта [54], причем максимальная сорбция креатинина на угле происходит в проксимальном отделе тонкой кишки [28].

Прием угля СКН хорошо переносится больными с ХПН. Регулярный прием его в дозировке 0,8–1,5 г/кг массы тела в сутки улучшает самочувствие больных, уменьшает проявления уремической гастроэнтеропатии (рвота исчезает в 86%, а тошнота — в 75% случаев), снижает кожный зуд, способствует стабилизации или уменьшению креатининемии и увеличивает клубочковую фильтрацию [28, 74]. Важно отметить, что положительный эффект от сочетания приема ЭС и малобелковой диеты наблюдается при ХПН, вне зависимости от природы основного заболевания, приведшего к нарушению функции почек.

3.1.2. Антиоксидантный статус крови больных при лечении хронической почечной недостаточности с помощью гемодиализной терапии. Из данных литературы известно, что у больных, получающих лечение с помощью ГД, отмечается повышенное содержание общих липидов, холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), липопротеидов (ЛП) низкой плотности (ЛПНП) и очень низкой плотности (ЛПОНП), увеличивается коэффициент атерогенности [13, 48, 60, 61, 64, 67, 89, 91, 103, 167]. В плазме крови происходит накопление частиц ЛПНП, подвергнувшихся окислительной модификации [12, 38, 55, 81, 143]. Кроме того, образование так называемого ЛП(а) способствует генерации супероксиданиона в почечных гломерулах [106] и, следовательно, прогрессированию заболевания почек [145, 146]. Свойства ЛП высокой плотности (ЛПВП) в крови у таких пациентов также изменены, что проявляется увеличением доли функционально малоактивных частиц ЛПВП и нарушением их ХС-акцепторных свойств [128]. Это может способствовать накоплению ХС в клетках периферических тканей и органов, вызывая ускоренное развитие атеросклероза [38, 39, 63, 114].

На фоне терапии с помощью ГД у больных сохраняются изменения фосфолипидного (ФЛ) спектра. Так, в плазме увеличено содержание сфингомиелина (СФМ) и лизо-форм ФЛ, в то

время как уровни фракций фосфатидилхолина (ФХ), фосфатидилэтаноламина (ФЭА) и фосфатидилсерина (ФС), наоборот, снижены [136]. Количество общих ФЛ, ТГ, эфиров ХС в эритроцитах меньше нормы, а содержание свободного ХС, ФЭА и лизо-лецитина увеличено, что свидетельствует о структурно-функциональной несостоятельности красных кровяных клеток [10, 75]. В работе В.М.Дембицкого и В.И.Малого [11] показано, что после процедуры гемодиализа в плазме крови больных общее содержание ФЛ и нейтральных липидов остается неизменным, однако, происходит перераспределение классов ФЛ. Установлено [27], что сеанс ГД несколько снижает уровень ТГ-плазмы, но не устраняет нарушений липидного и углеводного обмена, характерных для уремии.

Для ГД терапии характерен «кислородный взрыв» в нейтрофилах и моноцитах [102] с образованием супероксиданиона и перекиси водорода как результат контакта этих клеток с мембраной диализатора [93, 164]. Это приводит к дополнительной стимуляции ПОЛ и истощению факторов системы АОЗ [6, 7, 91, 93, 161, 164]. Так, и в плазме [83], и в эритроцитах накапливается малоновый диальдегид (МДА) [121, 125, 149, 160, 174], что сочетается со снижением активности важнейших АО-ферментов — супероксиддисмутазы (СОД), глутатионпероксидазы (ГПО) [82, 111, 126, 171, 174], каталазы (КАТ) [108], основного липидорастворимого антиоксиданта — токоферола (ТФ) [89, 99, 129] и восстановленного глутатиона [86, 95, 108]. Следует отметить, что нарушение работы СОД и ГПО определяется также нарушением обмена селена и цинка, которое наиболее выражено при применении высокопроницаемых мембран [115]. Самым значительным следствием чрезмерной липопероксидации является повреждение мембран (в том числе мембран эритроцитов) из-за «атаки» окислителей на остатки жирных кислот в ФЛ [138, 154]. Это приводит к сокращению длительности жизни клеток за счет снижения текучести и увеличения вязкости мембран [107, 108], изменения формы и большей чувствительности к гемолизу [106, 159], повреждения продуктами ПОЛ плазмы [135], ускоренной элиминации эритроцитов из кровяного русла и к тяжелой анемии [6, 125, 166].

Кроме того, для эритроцитов крови больных, находящихся на программном ГД, характерно снижение скорости реакций пентозо-5-фосфатного шунта, приводящее к замедлению генерации НАДФН₂, что также создает благоприятные условия для образования радикалов и облегчает их атаку на ненасыщенные жирные кислоты (НеЖК), находящиеся в составе мембран эритроцитов [158]. Именно этими причина-

ми авторы объясняют найденное ими в эритроцитах диализных больных повышение содержания МДА и полуторакратное снижение уровня важнейшего антиоксиданта — ТФ.

Очень важным представляется вывод Е.А.Стецюка и соавт. [65] о том, что внутри диализатора не происходит генерации липопероксидов, следовательно, активация ПОЛ имеет системный характер и не связана с материалом мембраны. Однако другие исследователи сообщают о стимуляции ПОЛ в ходе процедуры ГД и снижении факторов АОЗ [161]. Работы подобного рода являются важным звеном исследований для разрешения вопроса о том, каково должно быть строение мембраны диализатора, чтобы на ней не могли бы образовываться молекулы или радикалы, способные запускать реакции ПОЛ [94].

Очень серьезными и интересными представляются нам результаты работы группы авторов во главе с Ю.И.Гринштейном [9]. Так, они выявили в плазме крови больных на ГД повышение содержания общих липидов, ТГ, ХС и ФХ, что сопровождалось изменениями липидного профиля мембран эритроцитов. Стимуляция ПОЛ и снижение АОЗ в мембранах приводят к появлению лизоформ ФЛ и, следовательно, к разрыхлению гидрофобных участков мембраны, повышению вязкости и текучести липидного бислоя.

Таким образом, у больных, получающих длительное лечение ГД, наблюдается морфофункциональная несостоятельность плазматических мембран, причем сама процедура ГД кратковременно влияет на липидный спектр сыворотки крови, не оказывая, однако, никакого влияния на эритроциты.

3.1.3. Антиоксидантный статус крови больных при сочетании гемодиализа и рекомбинантного человеческого эритропоэтина. Как уже указывалось выше, стимуляция ПОЛ и истощение факторов АОЗ у больных с ХГН прогрессируют по мере развития основного заболевания и наиболее выражены на терминальных этапах болезни. Морфофункциональная несостоятельность плазматических мембран эритроцитов в результате избыточной липопероксидации может быть важной причиной развития у пациентов анемии [50, 51], плохо поддающейся коррекции традиционными терапевтическими способами. В последнее время лечение анемии подобного рода стало возможным благодаря разработке технологии получения рекомбинантного человеческого эритропоэтина (РЧЭПО), который все шире внедряется в практику нефрологических клиник. Особенно активно этот метод лечения применяют на отделениях хронического ГД.

В последние годы появились много работ, посвященных эффекту РЧЭПО у больных на ре-

гулярном ГД. Однако по большей части они касаются таких показателей, как уровни гемоглобина и гематокрита, влиянию РЧЭПО на количество тромбоцитов, лейкоцитов, железа, концентрацию электролитов и свертываемость крови. Целый ряд исследований посвящены изучению деятельности сердечно-сосудистой системы, оксигенации тканей, уровню гормонов, а также побочным эффектам от применения РЧЭПО (артериальная гипертензия, тромбозы и т. д.). Только в последнее время начали появляться статьи, касающиеся более тонких исследований на метаболическом уровне. В частности, некоторые исследователи уделили внимание воздействию препарата РЧЭПО на равновесие в системе ПОЛ-АОЗ [50–52, 104, 123, 131, 139, 153, 170]. В этих работах показано, что длительное применение РЧЭПО нормализует ПОЛ, хотя потенциал АОС остается сниженным.

Так, обнаружено, что длительное введение РЧЭПО к 18-му месяцу от начала лечения увеличивает соотношение ФХ/ФЭА [78], но назначение препарата даже в течение 3 лет никак не отражается на концентрациях ХС, ТГ, ХС ЛПВП, апо-А1 и апо-В и не вносит никаких различий при анализе данных в зависимости от пола пациента, длительности или типа проводимого ГД [122]. С другой стороны, показано также, что РЧЭПО не оказывает влияния на окислительный гемолиз эритроцитов [137]. Установлено, что РЧЭПО приводит к структурным изменениям в липидном бислое мембраны эритроцитов, обеспечивая более регулярную упаковку липидов, и уменьшает их подвижность [133]. Кроме того, было обнаружено, что 20-недельный курс РЧЭПО у 16 больных нормализовал активность СОД и достоверно увеличил среднюю продолжительность жизни эритроцитов, никак не влияя при этом на уровень МДА и глютамина [124]. С другой стороны, было показано, что РЧЭПО снижает процессы радикалообразования и накопления МДА в эритроцитах и увеличивает уровень восстановленного глютамина в красных кровяных клетках [151]. Препарат РЧЭПО повышает активность мембранной Na^+, K^+ -АТФазы и уровни внутриклеточного 2,3-дифосфолицерата и АТФ [92], а также фракции ЛПВП плазмы [130, 163]. Рекомендуют применение РЧЭПО в сочетании с ТФ [169, 173].

Полученные данные свидетельствуют о том, что длительное лечение больных на регулярном ГД в сочетании с РЧЭПО улучшает не только эритропоэз, но и свойства системы АОЗ [77, 98], в первую очередь, за счет уменьшения образования свободных радикалов [119, 127], что делает РЧЭПО надежным и эффективным средством борьбы с анемией почечного генеза.

3.1.4. Антиоксидантный статус крови больных при назначении препаратов с антиоксидантными свойствами. Многочисленные данные, убедительно показывающие стимуляцию ПОЛ и истощение факторов АОЗ при ХГН, подводят к выводу о целесообразности подключения к традиционным схемам лечения этого заболевания препаратов антиоксидантного и антифосфолипазного действия [16–18, 47], позволяющих добиться мембраностабилизирующего эффекта и, возможно, повышения чувствительности к стероидам и цитостатикам [144].

3.1.4.1. Препараты с антиоксидантными свойствами: механизм действия и эффективность при подключении к общепринятым схемам терапии при различных заболеваниях. Следует учесть, что применение препаратов с АО-свойствами в настоящее время получило весьма широкое распространение. Объясняется это тем, что нарушения в АО-статусе организма носят неспецифический характер и, как уже было сказано ранее, встречаются при самой разнообразной патологии.

Все препараты АО действия можно разделить на две группы:

1) прямого действия, которые участвуют в ликвидации свободных радикалов — ТФ и убихинон. Антирадикальная активность их возможна только при наличии достаточного фонда восстановленного глутатиона, аскорбата и биофлаваноидов; 2) непрямого действия, которые непосредственно не участвуют в ингибировании ПОЛ, но обеспечивают синтез отдельных элементов АОС (предшественники глутатиона — метионин, цистеин, глутаминовая кислота; предшественники НАД и НАДФ — никотиновая кислота и никотинамид; для синтеза ГПО — селенсодержащие препараты; препараты, регулирующие ФЛ-состав мембран — эссенциале) или увеличивают АО-потенциал тканей (унитиол, тиосульфат натрия) [5, 59].

Кроме замедления ПОЛ и снижения образования токсических продуктов, препараты АО-действия обладают противовоспалительными, антигипоксическими, антиоксидантными, гепатопротекторными и прочими свойствами. Так, тиосульфат натрия, как и дибунол, предупреждает и устраняет аллергические реакции и обладает противовоспалительными свойствами; ТФ, унитиол и эссенциале увеличивают эффективность химиотерапии у пациентов с лекарственной непереносимостью; тиосульфат и растительные флаваноиды стимулируют репарацию тканей за счет усиления синтеза белка и нуклеиновых кислот и т. д. [59]. Кроме того, антиоксиданты хорошо сочетаются с другими препаратами.

Можно привести много примеров эффективного использования медикаментов с АО-

свойствами при разной патологии. Так, дибунол способствовал рубцеванию у больных с язвенной болезнью с длительно нерубцующимися язвами, в том числе за счет снижения уровня гидроперекисей липидов (ГПЛ) и увеличения активность СОД [41], а при геморрагическом васкулите у детей нормализовал как показатели ПОЛ, так и уровень компонентов системы АОЗ [45]. Препарат ФХ был эффективен в отношении репаративных процессов в клетках печени при острых отравлениях [40] и оказывал нормализующее влияние на липидный спектр печени и сыворотки крови, а также на активность липолитических ферментов [72]. АО-свойства эмоксипина способствуют ингибированию ферментативного и неферментативного ПОЛ в различных органах и тканях, стабилизируют ФЛ, белковый и жирно-кислотный состав мембран при инициации ПОЛ в легких при развитии отеков [33], а при хронической сердечной недостаточности — препарат активизирует глутатионредуктазу и ГПО (по 40 мг/день внутримышечно в течение 20 дней) [49]. При деформирующем остеоартрозе эмоксипин снижает уровень МДА и повышает содержание ТФ за счет нормализации микроциркуляции (дозировка 2 мл 1% раствора в день внутримышечно в течение 14 дней) [73]. Пробукол способствует нормализации метаболизма на ранних стадиях развития атеросклероза [42, 76]. Хороший эффект был получен многими независимыми группами исследователей при использовании комплекса НеЖК, особенно так называемого семейства ω -3, на фоне гипертонической болезни, ишемической болезни сердца [56] и при остром гломерулонефрите [32], но, учитывая, что НеЖК являются основным субстратом ПОЛ, назначать их следует только в комплексе с другими антиоксидантами, и в качестве стабилизатора чаще всего используют ТФ [8, 19, 46, 57]. Димефосфон (по 100 мг/кг в день в течение 21 дня) корригировал ацидотические состояния почек у детей [21] и подавлял активность ХГН, проявляя иммуномодулирующие и мембраностабилизирующие свойства.

Чаще всего в данной литературе упоминают ТФ и серосодержащие препараты АО-действия. Имеются данные о том, что тиосульфат натрия может восстанавливать гемопротеиды и поддерживать пул низкомолекулярных и белковых восстановленных тиолов у больных с бронхиальной астмой (однократное внутривенное введение 10 мл 30% раствора) [3]. Унитиол обладает муколитическим свойством на фоне острой пневмонии [44], снижает липопероксидацию и увеличивает потенциал АОЗ у больных с хроническим пиелонефритом (в дозе 5,0 мл 5% раствора внутримышечно ежедневно в течение 5 дней)

[34], улучшает состояние при диабетической нефропатии (снижает отеки и артериальное давление, а также протеинурию, нормализует протеинограмму сыворотки крови, способствует уменьшению уровня ХС и β -ЛП) [66]. Унитиол в дозе 5 мг/кг внутримышечно в течение 10 дней дает быстрый клинический эффект при острой респираторной вирусной инфекции у детей даже в самых критических состояниях, устраняет дестабилизацию мембран за счет влияния на АО-потенциал [4]. Очень интересны данные о том, что унитиол в сочетании с аскорбиновой кислотой и ТФ эффективен при позднем токсикозе беременных: улучшает состояние плода при угрозе гипоксии, дает положительный эффект при слабости родовой деятельности, снижает опасность послеродовых кровотечений и травм мягких тканей, а также развития послеродовых гнойно-септических осложнений [25].

Имеется достаточно много данных об использовании ТФ в качестве препарата с АО-действием. ТФ применяют в сочетании с другими (чаще водорастворимыми) антиоксидантами [69, 117]. Так, при ишемической болезни сердца улучшение микроциркуляции и благоприятную динамику коагуляции и фибринолиза наблюдали при назначении пациентам ТФ (0,1 г в день) в течение 2 нед и никотиновой кислоты (по 0,05 г 3 раза в день) [71] или ТФ (100 мг 5% раствора 3 раза в день) и селена (по 192 мг в виде водной суспензии) в течение 15 дней [14]. Сочетание ТФ с аскорбиновой кислотой обладало наибольшим антинекротическим свойством при острой ишемии [43], с другой стороны, уменьшало время заживления язв и увеличивало процент их рубцевания у больных с язвенной болезнью. ТФ (50% раствор в капсулах по 0,2 мл) и флаваноид кверцетин (0,02 г 4 раза в день) на фоне назначения интерферона увеличивали эффективность специфической терапии, улучшали клинико-лабораторные и иммунологические показатели, восстанавливали цитогенетический гомеостаз [36, 68]. Кроме того, ТФ улучшает переносимость препаратов железа, назначаемых при железодефицитных анемиях, восстанавливает показатели ПОЛ и блокирует нежелательные эффекты препаратов железа [23]. Комплекс витаминов Е и А [ТФ 2–3 мг/кг·день и витамин А 10 000–15 000 МЕ/день в течение 3–4 нед] способствовал наступлению длительной ремиссии хронического гастроудоденита у детей [22]. Есть рекомендации использовать ТФ и димефосфон в комплексе мероприятий по реабилитации недоношенных детей [35].

Таким образом, использование препаратов АО-действия в комплексной терапии больных при самой разной патологии приводит к более полной нормализации показателей свободно-

радикального окисления (СРО) и АОЗ, что, несомненно, имеет существенное клиническое значение, поскольку увеличивает эффективность базисной терапии. Однако, как видно из приведенных многочисленных данных, нет каких-либо единых подходов к показаниям к назначению, схемам введения, длительности курсов АО-терапии и т. д.

3.1.4.2. Эффективность антиоксидантной терапии при лечении хронического гломерулонефрита. В литературе имеются отдельные данные, касающиеся проблемы назначения АО-терапии на фоне ХГН. Так, некоторые авторы считают, что на начальных этапах заболевания (в период деструктивных изменений) наиболее важно блокировать реакции СРО на уровне разветвления цепей. Для этого целесообразно применение серосодержащих антиоксидантов (унитиол, натрия гипосульфит). В дальнейшем для предотвращения хронизации — ТФ [26]. Механизм действия этих препаратов различен: унитиол эффективен в отношении липоперекисей, а ТФ — образования лизоформ ФЛ, в том числе и в почечной ткани [17]. Кроме того, рекомендуют использовать мисклерон, который способствует образованию пероксисом, повышая содержание в них КАТ. Эффективное действие унитиола как препарата, тормозящего образование продуктов ПОЛ (диеновых конъюгатов — ДК, МДА, оснований Шиффа — ШО), показано при лечении токсической нефропатии [2]. В качестве иллюстрации можно привести данные, приведенные в работе [17] по лечению детей, больных с ХГН, у 53 из которых выявлена гематурия, а у 62 — нефротический синдром. Наряду с общепринятой патогенетической терапией, детям назначали ТФ (3 мг/кг), унитиол (5 мг/кг) или мисклерон (30 мг/кг) ежедневно в течение 30 дней. Эффективность лечения оценивали по экскреции с мочой продуктов ПОЛ (ДК, МДА, ШО) и активности в моче фосфолипазы (ФЛазы) А2. Результаты свидетельствуют о стабилизирующем влиянии проведенной терапии на клеточные мембраны, в том числе — на мембраны клеток почечной ткани.

Самые многочисленные исследования были проведены по оценке влияния ТФ на АО-статус больных с ХГН на ГД [110]. Так, показано, что, наряду с иммуномодулирующим действием [113], ТФ способен оказывать гиполипидемическое действие (уменьшать уровень ХС, ТГ, ЛПНП) [97, 120], помогает снизить дозу эритропоэтина [88, 90, 148, 162], и уровень МДА плазмы [90, 159], нормализует уровень ТФ эритроцитов [90], оказывает защитное действие при отторжении почечного трансплантата [116, 165], стабилизирует базальную мембрану [152]. Показано, что ТФ снижает эффект окислитель-

ного стресса [102, 140], уменьшает продукцию АФК нейтрофилами [150] и образование окисленных ЛПНП [80, 100] у больных на ГД. Хорошие результаты были получены при сочетанном применении ТФ и аскорбиновой кислоты [101, 142]. Появились также рекомендации по подготовке больных к ГД-терапии с помощью препарата витамина Е для уменьшения эффектов ПОЛ [157, 158], а также в комплексной терапии хронического пиелонефрита беременных (по 2 мг/кг в течение 3–4 нед).

Существуют данные о положительном эффекте приема эссенциале (2–2,5 мг/кг 10 дней внутривенно с переходом на пероральный прием в течение 20 дней) при ХГН у детей. Этот препарат не только улучшает функцию печени и позволяет быстрее добиться клинико-лабораторной ремиссии (особенно при нефротической форме), но также нормализует соотношение фракций трудно- и легко-окисляемых ФЛ в эритроцитах и экскрецию ФЛ с мочой. Последний эффект относится прежде всего к лизоформам ФЛ. Таким образом, эссенциале, по-видимому, корригирует изменения ФЛ-состава клеточных мембран, способствуя их качественной перестройке [37].

Накопился достаточный объем данных о благоприятном эффекте комплекса НеЖК класса ω -3 на липидный состав плазмы крови больных с заболеваниями почек [84, 87, 96, 141, 147, 155], а также после трансплантации почек. Показано, что триметазидин (предуктал) обладает АО-свойствами [85], улучшает биоэнергетический статус клеток [112], является хорошим консервантом при хранении донорских почек [79] и способен ингибировать ПОЛ при острой почечной недостаточности [85, 105], а также повышает уровень фракции ЛПВП на фоне ХПН [156]. Димефос-

фон стабилизирует базальную мембрану клубочка [152]. На фоне приема пробукола снижается суточная потеря белка с мочой [76], а в сочетании с ТФ и рыбьим жиром пробукол уменьшает процесс склерозирования в почках в эксперименте на животных [111]. Антиоксиданты уменьшают окислительную модификацию ЛПНП и гемолиз эритроцитов у больных на ГД [172].

3.2. Заключение. Все изложенные выше данные однозначно свидетельствуют о стимуляции реакций ПОЛ и истощении факторов АОЗ у больных с ХГН. Активное переокисление в мембранах приводит к их структурно-функциональной нестабильности и обуславливает формирование на уровне организма комплекса патогенетических изменений, которые можно объединить в синдром "мембранной патологии" [9]. Положение усугубляется тем, что у больных с ХГН наблюдаются грубые нарушения липидного обмена, в первую очередь гиперлипидемии и ДЛЕ [20, 24]. Происходит изменение содержания липидов и соотношения между уровнями отдельных фракций липидов, но в самой значительной мере повышаются уровни ТГ, ХС и фракции ЛПНП и ЛПОНП, которые являются основными субстратами ПОЛ. Это замыкает порочный круг патологического процесса и приводит к перенапряжению и дестабилизации в системе АОЗ.

Проведенный анализ имеющихся данных свидетельствует, что стимуляция ПОЛ и истощение АО-факторов являются вторичными нарушениями по отношению к изменениям, развивающимся в ФЛ- и ЛП-спектрах плазмы и эритроцитов. К сожалению, нефрогенные ДЛЕ в обычной практике выявляются на поздних стадиях развития ХГН, когда нарушения метаболизма липидов разворачиваются в полном объеме.



Место нарушений в системе перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты крови больных с хроническим гломерулонефритом в неиммунных механизмах прогрессирования заболевания.

Дисбаланс АО-потенциала относится не только к плазме и эритроцитам, но и к другим клеткам организма, в том числе почечной ткани, что усугубляет имеющиеся повреждения мембран клубочков и канальцевого эпителия, тем самым способствуя дальнейшему прогрессированию заболевания. Несомненное участие компонентов системы ПОЛ и АОЗ в атерогенезе еще более потенцирует развертывание патологических процессов, характерных для развития ХГН, замыкая своего рода «порочный круг» (схема). Нарушение баланса ПОЛ-АОС, как уже указывалось выше, носит неспецифический характер, однако в случае ХГН может явиться важным звеном в неиммунных механизмах прогрессирования заболевания и нуждается в соответствующей коррекции.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Азизова Т.С. Сравнительная оценка терапии энтеросорбентами типа СКНП-1 и СКНП-2 больных с хронической уремией // Конференция нефрологов Северо-Запада РСФСР, 2-я: Тезисы.—Псков, 1989.—С. 61.
2. Айтпаев Б.К., Алимбаев Е.А. Унитиол в комплексной терапии острой токсической нефропатии // Нефрологический семинар, 4-й: Сборник трудов.—СПб.: ТНА, 1996.—С.110–111.
3. Аматауни В.Г., Малаян К.Л., Захарян А.К. Влияние однократного приема нифедипина, интала, тиосульфата натрия и эссенциале на содержание в крови Са²⁺, гидроперексидов, тиоловых соединений и простагландинов у больных бронхиальной астмой // Тер. арх.—1992.—Т. 64, № 3.—С. 61–63.
4. Ананенко А.А., Малиновская В.В., Перцева Н.Г. и др. Состояние системы перекисного окисления липидов — антиоксидантная защита при острой респираторной вирусной инфекции у детей и принципы патогенетической терапии // Педиатрия.—1989.—№ 1.—С. 27–30.
5. Бобырев В.Н., Воскресенский О.Н. Антиоксиданты в клинической практике // Тер. арх.—1989.—Т. 61, № 3.—С. 122–125.
6. Балашова Т.С., Рудько И.А., Ермоленко В.М. и др. Перекисное окисление липидов как возможный механизм повреждения эритроцитов у больных с хронической почечной недостаточностью в условиях гемодиализа // Тер. арх.—1992.—Т. 64, № 6.—С. 66–69.
7. Богдан Г.М., Сизых Т.П., Сабофутдинов Р.Г., Матвеев В.Н. Изменения активности некоторых антиоксидантных ферментов крови в процессе гемодиализа у больных с терминальной почечной недостаточностью // Тер. арх.—1995.—Т. 67, № 12.—С. 37–39.
8. Васильев А.В., Бияшева И.Р., Покровская Г.Р. и др. Исследование системы антиоксидантной защиты у больных гипертонической болезнью при обогащении диеты полиненасыщенными жирными кислотами омега-3 и альфа-токоферолом // Вопр. мед. химии.—1994.—№ 3.—С. 53–56.
9. 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.
10. Гринштейн Ю.И., Терещенко В.П., Терещенко Ю.А., Романова В.О. Нарушение обмена липидов и морфофункциональная нестабильность мембран эритроцитов у больных терминальной почечной недостаточностью // Тер. арх.—1990.—Т. 62, № 6.—С. 84–88.
11. Дембицкий В.М., Малый В.И. Липидный состав плазмы крови у больных с хронической почечной недостаточностью при лечении гемодиализом // Урол. и нефрол.—1984.—№ 3.—С. 57–59.
12. Денисенко А.Д., Кузнецов А.С., Смирнов А.В. и др. Peroxidация апо-В содержащих липопротеидов как фактор аутоантигенности частиц этого класса у больных с хронической почечной недостаточностью на гемодиализе // Проблемы ХПН / Конференция нефрологов Северо-Запада России, 4-я: Материалы.—СПб., 1995.—С. 100.
13. Джавад-заде М.Д., Агаев М.М., Агабалаева Л.И. и др. Влияние гемодиализа на уровень гормонов и липидов крови у больных с хронической почечной недостаточностью // Мед. радиол.—1987.—Т. 32, № 2.—С. 18–20.
14. Джанджгава Т.Г., Шапаршвили Р.Р. Влияние альфа-токоферола на активность антиоксидантных ферментов и содержание продуктов перекисного окисления липидов в эритроцитах больных ишемической болезнью мозга // Вопр. мед. химии.—1991.—№ 5.—С. 79–81.
15. Дуденко Ф.И., Пляшкевич А.В., Толкачев А.Н., Решетников О.А. Применение энтеросорбции в лечении больных с хронической почечной недостаточностью II стадии // Конференция нефрологов Северо-Запада РСФСР, 2-я: Тезисы.—Псков, 1989.—С. 77.
16. Жмуров В.А., Крылов В.И., Иванова Е.Е. и др. Содержание в крови и моче продуктов перекисного окисления и ферментативная активность мочи при остром и хроническом гломерулонефрите у детей // Урол. и нефрол.—1983.—№ 4.—С. 56–60.
17. Жмуров В.А., Крылов В.И., Петрушина А.Д. Влияние антиоксидантов и мисклерона на процессы дестабилизации клеточных мембран при нефритах у детей // Вопр. мед. химии.—1987.—Т. 33, № 1.—С. 40–43.
18. Жмуров В.А., Петрушина А.Д., Крылов В.И., Чернышев А.А. Показатели дестабилизации клеточных мембран эритроцитов и нефрона при гломерулопатиях у детей // Педиатрия.—1988.—№ 6.—С. 109–110.
19. Карагодина З.В., Корф И.И., Львович Н.А. и др. Перекисное окисление липидов при использовании в лечении гипертонии и ишемической болезни сердца полиненасыщенных жирных кислот семейства омега-3 // Вопр. мед. химии.—1992.—№ 3.—С. 20–22.
20. 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.
21. Клиорина Т.А., Горбунова И.М., Попова Е.Е. Димефосфон в коррекции ацидотических состояний при заболеваниях почек у детей // Санкт-Петербургский нефрологический семинар, 8-й: Сборник трудов.—СПб.: ТНА, 2000.—С. 141–142.
22. Кмито Н.Л., Миняйло Е.К. Использование антиоксидантов в комплексном лечении хронических гастродуоденитов у детей // Педиатрия.—1988.—№ 8.—С. 63–65.
23. Коган А.Х., Ершов В.И., Алекперова Г.Р. Состояние свободно-радикальных процессов при железодефицитных анемиях // Тер. арх.—1991.—№ 7.—С. 85–87.
24. Колмакова Е.В. Липиды плазмы у больных хроническим гломерулонефритом // Урол. и нефрол.—1990.—№ 1.—С. 16–19.
25. Костиушев Е.В., Абрамченко В.В., Щербина Л.А., Тяптин А.А. Антиоксидантная профилактика и лечение осложнений в родах при позднем токсикозе беременных // Эндоген-

ные интоксикации / Международный симпозиум (14–16 июня 1994 г.): Тезисы.—СПб., 1994.—С. 154.

26. Крылов В.И., Жмуров В.А., Кожевников Ю.Н. и др. Антиоксидантная терапия диффузного гломерулонефрита у детей // *Вопр. охр. мат.*—1981.—№ 4.—С. 26–28.

27. Крячко А.Л., Ермоленко В.М., Трикашный А.А., Тацевский В.А. Механизмы нарушения углеводного и липидного обмена у больных с терминальной уремией // *Вестн. АМН СССР.*—1980.—№ 6.—С. 17–22.

28. Лукичев Б.Г. Результаты лечения больных хронической почечной недостаточностью энтеро- и гемосорбентами // *Диспансеризация нефрологических больных: Сб. науч. трудов / Ред. С.И.Рябов.*—Л., 1988.—С. 88–103.

29. Лукичев Б.Г., Азизова Т.С., Панина И.Ю. Влияние энтеросорбции на течение хронической почечной недостаточности // Санкт-Петербургский нефрологический семинар, 3-й: Сборник трудов.—СПб.: ТНА, 1995.—С. 367–369.

30. Лукичев Б.Г., Азизова Т.С., Смирнов А.В. и др. О возможных механизмах гиполипидемического действия энтеросорбции // Конференция нефрологов Северо-Запада РСФСР, 2-я: Тезисы.—Псков, 1989.—С. 98.

31. Лукичев Б.Г., Панина И.Ю., Румянцев А.Ш., Бурова Т.М. К вопросу прогнозирования эффективности энтеросорбции у больных хронической почечной недостаточностью // Региональная (научно-практическая) конференция нефрологов Северо-Запада РСФСР, 3-я: Тезисы докладов.—Новгород, 1991.—С. 174–175.

32. Маковецкая Г.А., Русакова Н.В., Лебедев А.А. Клиническая оценка лечебного комплекса, включающего линетол, аскорбиновую и никотиновую кислоты, для коррекции липидного обмена у детей с гломерулонефритом // *Педиатрия.*—1988.—№ 10.—С. 109–110.

33. Михайлов В.П., Смирнов Л.Д., Курыгин Г.В., Золотов Н.Н. Влияние антиоксиданта эмоксипина на липидный обмен в легких при развитии их отека // *Бюл. exper. биол.*—1992.—№ 2.—С. 139–141.

34. Молотов-Луганский В.Б., Сейсенбеков Т.З., Айтпаев Б.К. и др. Унитиол в комплексной терапии больных хроническим пиелонефритом // Санкт-Петербургский нефрологический семинар, 3-й: Сборник трудов.—СПб.: ТНА, 1995.—С. 300–301.

35. Набухотный Т.К., Павлюк В.В., Маркевич В.Э., Чепурная Т.В. Состояние антиоксидантной системы недоношенных новорожденных в раннем постнатальном периоде // *Педиатрия.*—1989.—№ 10.—С. 9–14.

36. Пересадин Н.А., Фролов В.М., Пинский Л.Л. Коррекция антиоксидантами цитогенетических нарушений при вирусном гепатите // *Врач. дело.*—1995.—№ 1–2.—С. 76–79.

37. Петрушина А.Д., Крылов В.И., Морева Г.В. и др. Применение эссенциале форте в комплексном лечении гломерулонефрита у детей // *Педиатрия.*—1987.—№ 5.—С. 52–55.

38. Плавинский С.Л., Кузнецов А.С., Смирнов А.В., Сазонец Г.И. Гидроперекиси липидов в составе апо-В содержащих липопротеидов у больных с хронической почечной недостаточностью // Проблемы ХПН / Конференция нефрологов Северо-Запада России, 4-я: Материалы.—СПб., 1995.—С. 109.

39. Плавинский С.Л., Смирнов А.В., Сазонец Г.И. Нарушение холестерин-акцепторной способности у липопротеидов высокой плотности, выделенных от больных с хронической почечной недостаточностью, получающих лечение гемодиализом // Проблемы ХПН / Конференция нефрологов Северо-Запада России, 4-я: Материалы.—СПб., 1995.—С. 109.

40. Подобед О.В., Федорова Л.М., Якушева И.В. и др. Влияние фосфатидилхолина на репарационные процессы в клетках печени при ее остром повреждении четыреххлористым углеродом // *Вопр. мед. химии.*—1995.—№ 1.—С. 13–16.

41. Подопригорова В.Г., Хибин Л.С., Барсель В.А. и др. Влияние антиоксиданта дибунола на отдельные показатели гемостаза у больных язвенной болезнью с длительно нерубцующимися язвами // *Клин. мед.*—1996.—№ 1.—С. 43–45.

42. Поздняков О.М., Клименко Е.Д., Кобозева Л.П. Коррекция синтетическими антиоксидантами нарушений в регуляторной и микроциркуляторных системах на ранних стадиях экспериментального атеросклероза // *Бюл. exper. биол.*—1993.—№ 3.—С. 242–244.

43. Помохович Г.С., Васильева Л.П., Маслова Г.Т. и др. Эффективность некоторых антиоксидантов при экстремальной ишемии и инфаркте миокарда у крыс // *Вопр. мед. химии.*—1991.—№ 4.—С. 54–56.

44. Проваторов В.М., Зидемская Е.В. Клиническая эффективность лечения больных острыми пневмониями с применением медикаментозной и квантовой коррекции системы перекисное окисление липидов — антиоксиданты // *Тер. арх.*—1992.—Т. 64, № 3.—С. 29–31.

45. Прохоров Е.В., Самойленко И.Г. Состояние и коррекция процессов перекисного окисления липидов с целью профилактики поражения почек при геморрагическом васкулите у детей // Съезд нефрологов России, 2-й: Сборник материалов.—М., 1999.—С. 229.

46. Резвухин А.И., Крысин А.П., Шалаурова И.Ю. Стабилизация омега-3 полиненасыщенных жирных кислот жира мойвы *Mallotus villosus* (Osmeridae) нетоксическим серосодержащим антиоксидантом СО-3 // *Вопр. мед. химии.*—1995.—№ 3.—С. 37–39.

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

48. Розенталь Р.Л., Пирогова Т.Ф., Зезина Л.Ю. Изменения спектров липопротеидов сыворотки крови больных с хронической почечной недостаточностью, находящихся на программном гемодиализе // *Тер. арх.*—1989.—Т. 61, № 6.—С. 99–101.

49. Рудык Б.И., Сабарышин Р.А. Значение антиоксидантных свойств эмоксипина при комплексном лечении больных с хронической сердечной недостаточностью // *Врач. дело.*—1992.—№ 4.—С. 25–27.

50. Рудько И.А., Балашова Т.С., Покровский Ю.А. и др. Влияние рекомбинантного человеческого эритропоэтина на процессы перекисного окисления липидов и антиоксидантную защиту эритроцитов больных хронической почечной недостаточностью в условиях гемодиализа // *Гематол. и трансфузиол.*—1993.—№ 3.—С. 24–26.

51. Рудько И., Ермоленко В., Кубатиев А., Балашова Т. Изменение функции тромбоцитов (Тр) и эритроцитов (Эр) у больных уремией под влиянием рчЭРП // Съезд нефрологов России, 1-й: Тезисы докладов.—Казань, 1994.—С. 179–180.

52. Рудько И.А., Покровский Ю.А., Ермоленко В.М., Кубатиев А.А. Влияние рекомбинантного человеческого эритропоэтина на агрегационную способность тромбоцитов и уровень некоторых простагландинов в крови больных с хронической почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе // *Тер. арх.*—1991.—Т. 63, № 10.—С. 128–130.

53. Рысс Е.С., Лутошкин М.Б. Использование энтеросорбции для лечения хронической почечной недостаточности // Региональная (научно-практическая) конференция нефрологов Северо-Запада РСФСР, 3-я: Тезисы докладов.—Новгород, 1991.—С. 202–203.

54. Рябов С.И., Цюра В.И., Лукичев Б.Г. и др. Уменьшение экспериментальной креатининемии под влиянием энтеросорбента СКН // *Урол. и нефрол.*—1987.—№ 2.—С. 49–52.

55. Сазонец Г.И., Кузнецов А.С., Смирнов А.В., Куликова А.И. Уровень перекисного окисления липидов в липопротеидах низкой плотности у больных на гемодиализе // Съезд нефрологов России, 1-й: Тезисы докладов.—Казань, 1994.—С. 183.
56. Самсонов М.А., Левагев М.М., Погожева А.В. и др. Влияние диеты, содержащей полиненасыщенные жирные кислоты семейства омега-3, на биохимические показатели и жирно-кислотный состав клеточных мембран больных ишемической болезнью сердца и семейной гиперлипидемией // *Вопр. мед. химии.*—1992.—№ 3.—С. 22–24.
57. Сдвигова А.Г., Панасенко О.М., Лукьященко И.В. Коррекция полиненасыщенными жирными кислотами в комплексе с антиоксидантами перекисного окисления липопротеинов при экспериментальном атеросклерозе // *Вопр. мед. химии.*—1993.—№ 2.—С. 30–33.
58. Сейланов А.С., Нурханов Б.М. Влияние энтеросорбции на перекисное окисление и антиоксидантную активность липидов печени и крови при комбинированной термической травме // *Вопр. мед. химии.*—1991.—№ 5.—С. 61–63.
59. Скакун Н.П. Применение антиоксидантов и антигипоксантов при туберкулезе // *Врач. дело.*—1991.—№ 3.—С. 52–56.
60. Смирнов А.В. Клинические факторы, определяющие прогноз развития атеросклероза у больных на гемодиализе // *Нефрология / Рабочее совещание нефрологов Северо-Запада России: Сборник материалов.*—СПб., 1996.—С. 91.
61. Смирнов А.В., Кузнецов А.С. Атерогенез и уремия // *Проблемы ХПН / Конференция нефрологов Северо-Запада России, 4-я: Материалы.*—СПб., 1995.—С. 81–86.
62. Смирнов А.В., Сазонец Г.И., Васильев А.Н. Некоторые методы коррекции дислипидемии у больных на гемодиализе // *Проблемы ХПН / Конференция нефрологов Северо-Запада России, 4-я: Материалы.*—СПб., 1995.—С. 115.
63. Смирнов А.В., Сазонец Г.И., Козлов В.В. Математический анализ показателей липидного обмена с целью оценки степени риска атерогенеза у больных с ХПН на гемодиализе // *Нефрология / Рабочее совещание нефрологов Северо-Запада России: Сборник материалов.*—СПб., 1996.—С. 88–89.
64. Смирнов А.В., Сазонец Г.И., Лазовский В.Т. Спектр плазменных липопротеидов у больных на гемодиализе // *Съезд нефрологов России, 1-й: Тезисы докладов.*—Казань, 1994.—С. 184–185.
65. Стецюк Е.А., Хохлов А.П., Синюхин В.Н. и др. Влияние гемодиализа на перекисное окисление липидов // *Урол. и нефрол.*—1989.—№ 4.—С. 47–50.
66. Тихонова Е.П., Левченко Т.П. Использование унитиола в лечении диабетической нефропатии // *Всероссийская конференция по физиологии почек и водного солевого обмена, 8-я: Материалы.*—Харьков, 1989.—С. 186.
67. Тьяги С., Смирнов А.В., Сазонец Г.И., Рогачев Б.В. Показатели липидного обмена у больных с почечной недостаточностью, получающих лечение ацетатным и бикарбонатными гемодиализом // *Конференция нефрологов Северо-Запада РСФСР, 2-я: Тезисы.*—Псков, 1989.—С. 134–135.
68. Фролов В.М., Пересадин Н.А., Сидорова В.С. Применение реаферона и антиоксидантов при хроническом гепатите у детей // *Педиатрия.*—1992.—№ 4.—С. 60–62.
69. Хужамбердиев М.А., Узбекова Н.Р. Влияние лечения ишемической болезни сердца антиоксидантами на процессы перекисного окисления липидов // *Эндогенные интоксикации / Международный симпозиум (14–16 июня 1994 г.): Тезисы.*—СПб., 1994.—С. 55.
70. Цюра В.И., Лукичев Б.Г., Смирнов А.В., Сазонец Г.И. К изучению механизма гиполипидемического действия углеродных энтеросорбентов при уремии // *Проблемы ХПН / Конференция нефрологов Северо-Запада России, 4-я: Материалы.*—СПб., 1995.—С. 120.
71. Черноморец Н.Н., Котлубей Г.В., Ватутин Н.Т. и др. Влияние токоферола и никотиновой кислоты на микроциркуляцию и свертываемость крови у больных ишемической болезнью сердца // *Врач. дело.*—1990.—№ 12.—С. 6–8.
72. Чиркин А.А., Коневалова Н.Ю., Гребенников И.Н. и др. Действие полиненасыщенного фосфатидилхолина на активность антиоксидантных и липолитических ферментов при алиментарной гиперхолестеринемии у облученных крыс // *Вопр. мед. химии.*—1994.—№ 2.—С. 24–28.
73. Швед Н.И., Белодецкая-Смян С.И. Коррекция эмоксипином нарушений перекисного окисления липидов у больных деформирующим остеоартрозом // *Врач. дело.*—1991.—№ 10.—С. 101–103.
74. Шостка Г.Д., Рябов С.И., Лукичев Б.Г. и др. Пероральные сорбенты в терапии хронической почечной недостаточности // *Тер. арх.*—1984.—Т. 56, № 7.—С. 58–63.
75. Юданова Л.С., Яковлева Е.В., Захарова Н.Б., Чернева И.И. Роль нарушений структурно-функциональных свойств мембран и энергообмена эритроцитов в прогрессировании анемии у больных с терминальной почечной недостаточностью // *Тер. арх.*—1992.—Т. 64, № 6.—С. 63–66.
76. Akihida N., Kazuo N., Hiroki I. et al. Effects of probucol on renal function and urinary protein excretion in the spontaneously hypercholesterolemic (SHC) rats fed on normal or high cholesterol diet // *International Congress of Nephrology, XII-th: Abstracts.*—Madrid, 1995.—P. 321.
77. Allegra V., Martimbiamo L., Vasile A. Lipid and apolipoprotein patterns during erythropoietin therapy: roles of erythropoietin, route of administration and diet // *Nephrol. Dial. Transplant.*—1997.—Vol. 12, № 5.—P. 924–932.
78. Barbas J., Pinto Y., Saldanha C. et al. 18-months follow-up of lipid profile of erythrocyte membranes in haemodialysis patients treated with erythropoietin // *Congress of the EDTA-ERA, XXIX-th: Abstracts.*—Paris, 1992.—P. 187.
79. Baumert H., Ben Amor I., Gibelin H. et al. Trimetazidine improves prolonged kidney preservation in Euro-Collins solution in an autotransplant pig kidney model // *Congress of the EDTA-ERA, XXXVI-th: Abstracts.*—Madrid, 1999 / *Nephrol. Dial. Transplant.*—1999.—Vol. 14, № 9.—P. A266.
80. Bayes B., Bonal J., Pastor C., Romero R. Lipid peroxidation in haemodialysis: effect of vitamin E supplementation // *Congress of the EDTA-ERA, XXXVI-th: Abstracts.*—Madrid, 1999 / *Nephrol. Dial. Transplant.*—1999.—Vol. 14, № 9.—P. A205.
81. Bellazzi R., Seccia M., Moreti M.G. et al. Correlation between total and LDL cholesterol and in vivo LDL oxidation in dialysis // *Congress of the EDTA-ERA, XXXIII-th: Abstracts.*—Amsterdam, 1996.—P. 285.
82. Blum M., Iscovici E., Ilan Z. et al. The oxygen free radical intermediates/scavenger system in dialysis patients // *Congress of the EDTA-ERA, XXVII-th: Abstracts.*—Vienna, 1990.—P. 116.
83. Boaz M., Biro A., Katzir et al. Serum malonaldehyde in maintenance hemodialysis patients compared to those of diabetics, coronary patients and healthy controls // *Congress of the EDTA-ERA, XXXIV-th: Abstracts.*—Geneva, 1997.—P. 110.
84. Cappelli P., Sammartino F., Santarelli P. et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids (PUFA) in the treatment of nephrotic hyperlipidemia // *Congress of the EDTA-ERA, XXX-th: Abstracts.*—Glasgow, 1993.—P. 41.
85. Catroux P., Cambar J., Benchekroun N. et al. Antilipoperoxidant effect of trimetazidine in post ischemic acute renal failure in the rat // *Advances in Experimental Medicine and Biology.*—1990.—Vol. 264.—P. 282–288.

86. de Cavanagh E.-M.V., Carrasquedo F., Scrivo D. et al. Low levels of erythrocyte glutathione and glutathione peroxidase in hemodialysis patients // Congress of the EDTA-ERA, XXXIV-th: Abstracts.—Geneva, 1997.—P. 99.
87. Chandrasekar B., Fernandes G. Decreased pro-inflammatory cytokines and increased antioxidant enzyme gene expression by omega-3 lipids in murine lupus nephritis // *Bioch. Biophys. Res. Commun.*—1994.—Vol. 200.—№ 2.—P. 893–894.
88. Cristol J.P., Bosc J.Y., Badiou S. et al. EPO treatment and oxidative stress in hemodialysis patients: beneficial effects of vitamin E supplementation // Congress of the EDTA-ERA, XXXIII-rd: Abstracts.—Amsterdam, 1996.—P. 366.
89. Cristol J.P., Bosc J.Y., Maggi M.F. et al. Oxidative stress and chronic renal insufficiency: prophylactic modalities // Congress of the EDTA-ERA, XXXIV-th: Abstracts.—Geneva, 1997.—P. 152.
90. Cristol J.-P., Bose J.-Y., Badiou S. et al. Erythropoietin and oxidative stress in haemodialysis: beneficial effects of vitamin E supplementation // *Nephrol. Dial. Transplant.*—1997.—Vol. 12, № 11.—P. 2312–2317.
91. Dasgupta A., Hussain S., Ahmad S. Increased lipid peroxidation in patients on maintenance hemodialysis // *Nephron.*—1992.—Vol. 60, № 1.—P. 56–59.
92. Debra-Slizien A., Owczarzak A., Biedunkiewicz B. et al. Erythrocyte (RBC) Na-K-ATPase activity, RBC ATP and 2,3-DPG level in hemodialysis patients receiving erythropoietin (r-EPO) // International Congress of Nephrology, XII-th: Abstracts.—Madrid, 1995.—P. 496.
93. Dejanova B., Sikole A., Malevska V. et al. Total antioxidant status, antioxidative enzymes and lipid peroxidation in chronic hemodialysis patients // Congress of the EDTA-ERA, XXXVI-th: Abstracts.—Madrid, 1999 / *Nephrol. Dial. Transplant.*—1999.—Vol. 14, № 9.—P. A118.
94. Deppisch R., Gohl H., Smedy L. Microdomain structure of polymeric surfaces — potential for improving blood treatment procedures // *Nephrol. Dial. Transplant.*—1998.—Vol. 13, № 6.—P. 1354–1359.
95. Descamps-Latscha B., Ceballos I., Nguyen A.T. et al. Long-lived oxidants and antioxidants in chronic renal failure and hemodialysis patients // International Congress of Nephrology, XII-th: Abstracts.—Madrid, 1995.—P. 432.
96. Dionicio P., Valenti M., Bergia P., Caramello E. et al. Reduction of plasma lipids and lipoproteins by polyunsaturated omega-3 fatty acids in patients on regular dialysis treatment (RDT) // Congress of the EDTA-ERA, XXX-th: Abstracts.—Glasgow, 1993.—P. 3.
97. Dioudis C., Derveniotis V., Ikiadis S., Papageorgiou G. Fish oil supplementation and vitamin E in HD patients // Congress of the EDTA-ERA, XXX-th: Abstracts.—Geneva, 1997.—P. 166.
98. Djordjevic V., Djordjevic V.B., Pejovic M. et al. Antioxidant enzymes in erythrocytes of patients on maintenance hemodialysis treated with human recombinant erythropoietin (rHuEPO) // Congress of the EDTA-ERA, XXX-th: Abstracts.—Glasgow, 1993.—P. 233.
99. Eilat S., Rapoport J., Ben-Amotz A. Serum vitamin A, carotenoids and alpha-tocopherol in hemodialysis patients // International Congress of Nephrology, XII-th: Abstracts.—Madrid, 1995.—P. 483.
100. Fukuda Y., Tanaka I., Ohdan H. et al. The relationship between serum oxidized LDL, malondialdehyde, nitric oxide (NO) and atherosclerosis in hemodialysis patients // Congress of the EDTA-ERA, XXXV-th: Abstracts.—Rimini, 1998 / *Nephrol. Dial. Transplant.*—1998.—Vol. 13, № 6.—P. A209.
101. Gaggi R., Santoro A., Piantanida M. et al. Free oxygen radicals: in vitro study with polysulphone (PS) and vitamin E-bonded cellulose membranes // Congress of the EDTA-ERA, XXXVI-th: Abstracts.—Madrid, 1999 / *Nephrol. Dial. Transplant.*—1999.—Vol. 14, № 9.—P. A228.
102. Galli F., Rovidati S., Benedetti S. et al. Oxidative stress and apoptosis in the leucocyte of HD patients // Congress of the EDTA-ERA, XXXVI-th: Abstracts.—Madrid, 1999 / *Nephrol. Dial. Transplant.*—1999.—Vol. 14, № 9.—P. A127.
103. Gmar-Bouraoui S., Frih A., Slimmene N. et al. Atherogenic lipids in end stage renal disease // Congress of the EDTA-ERA, XXXVI-th: Abstracts.—Madrid, 1999 / *Nephrol. Dial. Transplant.*—1999.—Vol. 14, № 9.—P. A133.
104. Gotoh M., Nagase S., Hirayama A. et al. Lipid peroxidation of erythrocyte membrane deteriorates renal anaemia in haemodialysis patients // Congress of the EDTA-ERA, XXXV-th: Abstracts.—Rimini, 1998 / *Nephrol. Dial. Transplant.*—1998.—Vol. 13, № 6.—P. A246.
105. Grekas D., Dioudis C., Papageorgiou G. et al. Lipid peroxidation in postschemic renal injury in rats. The effects of trimetazidine (TMZ) // International Congress of Nephrology, XII-th: Abstracts.—Madrid, 1995.—P. 160.
106. Greiber S., Kreusel M., Pavenstadt H. et al. Lipoprotein(a) induces glomerular superoxide anion production // *Nephrol. Dial. Transplant.*—1997.—Vol. 12, № 7.—P. 1330–1335.
107. Gwozdziński K., Janicka M., Luciak M. Rheological properties of red blood cell in chronic renal failure // Congress of the EDTA-ERA, XXXIV-th: Abstracts.—Geneva, 1997.—P. 97.
108. Gwozdziński K., Janicka M., Luciak H., Paulicki L. Free radical-induced damage of red blood cell structure in chronic renal failure // International Congress of Nephrology, XII-th: Abstracts.—Madrid, 1995.—P. 160.
109. Gwozdziński K., Janicka M., Swietoslowski J. et al. The structure of red blood cells in chronic renal failure // Congress of the EDTA-ERA, XXXIII-rd: Abstracts.—Amsterdam, 1996.—P. 179.
110. Haider A., Apsner R., Vogelsang H., Drumbl W. Fat soluble vitamins in patients on regular hemodialysis therapy // Congress of the EDTA-ERA, XXXIII-rd: Abstracts.—Amsterdam, 1996.—P. 220.
111. Hasonoglu E., Altan N., Sindel S. et al. The relationship between erythrocyte superoxide dismutase activity and plasma levels of some trace elements of dialysis patients // Congress of the EDTA-ERA, XXX-th: Abstracts.—Glasgow, 1993.—P. 138.
112. Hauet Th., Bauza G., Bardou A. et al. Limitation of intracellular acidosis and improvement of bioenergetic status after cold ischemia by trimetazidine // Congress of the EDTA-ERA, XXXV-th: Abstracts.—Rimini, 1998 / *Nephrol. Dial. Transplant.*—1998.—Vol. 13, № 6.—P. A250.
113. Ismagilov R., Verbovich V., Podgorniy Yu. et al. Immunity status in haemodialysis patients and its correction on tocopherol // Congress of the EDTA-ERA, XXX-th: Abstracts.—Glasgow, 1993.—P. 24.
114. Janicki K., Bednarek-Skublewska A., Solski J. et al. Lipid and apolipoprotein (Apo A1, Apo B, Apo CIII, Apo E) abnormalities in chronic haemodialysis patients (HD) and renal transplant patients (TX) // Congress of the EDTA-ERA, XXXVI-th: Abstracts.—Madrid, 1999 / *Nephrol. Dial. Transplant.*—1999.—Vol. 14, № 9.—P. A218.
115. Karayaylali I., Tamer L., Gurbuz E. et al. The levels of vitamin C, vitamin E and serum platelet zinc and malonyldialdehyde in the patients undergoing regular hemodialysis and primary hypertensives // Congress of the EDTA-ERA, XXXV-th: Abstracts.—Rimini, 1998 / *Nephrol. Dial. Transplant.*—1998.—Vol. 13, № 6.—P. A154.
116. Kiper H., Yuce K., Karahuseynoglu E. et al. The effects of vitamin E on reperfusion damage and tissue lipid peroxide levels in experimental renal transplantation // Congress of the EDTA-ERA, XXVII-th: Abstracts.—Vienna, 1990.—P. 209.

117. Klouche K., Cristol J.P., Morena M. et al. Oxidative stress in myoglobin-induced acute renal failure (ARF): study in an in vitro model of LDL oxidation // Congress of the EDTA-ERA, XXXV-th: Abstracts.—Rimini, 1998 / Nephrol. Dial. Transplant.—1998.—Vol. 13, № 6.—P. A53.
118. Kolesnik N.A., Metodiev Kr. Treatment of patients with chronic renal failure by using enterosorption method // Congress of the EDTA-ERA, XXVII-th: Abstracts.—Vienna, 1990.—P. 82.
119. Ludat K., Sommerburg O., Grune T. et al. Complete correction of renal anemia in hemodialysis patients by rh-erythropoietin (rh-EPO) therapy — changes in oxidative stress // Congress of the EDTA-ERA, XXXVI-th: Abstracts.—Madrid, 1999 / Nephrol. Dial. Transplant.—1999.—Vol. 14, № 9.—P. A251.
120. Lukoseviciene R.E., Ziaukiene G. The role of alpha-tocopherol to remove plasma lipoproteins in hemodialysis patients // Congress of the EDTA-ERA, XXXIII-rd: Abstracts.—Amsterdam, 1996.—P. 49.
121. de Marchi S., Cecchin E., Bortolotti N. et al. Enhanced serum total radical-trapping antioxidant capacity and abnormalities of individual components of the chain-breaking antioxidant system in hemodialysis patients // Congress of the EDTA-ERA, XXXV-th: Abstracts.—Rimini, 1998 / Nephrol. Dial. Transplant.—1998.—Vol. 13, № 6.—P. A200.
122. Mat O., Stolear J.C., Georges B. Blood lipid profile in hemodialysis patients treated with human erythropoietin // Congress of the EDTA-ERA, XXIX-th: Abstracts.—Paris, 1992.—P. 196.
123. Melappioni M., Baldini S., Baldassari M., Radicioni R. Therapeutic association between DNA recombinant erythropoietin (EPO) and reduced glutathione (GSH) in uraemic anemia in haemodialyzed subjects // Congress of the EDTA-ERA, XXX-th: Abstracts.—Glasgow, 1993.—P. 237.
124. Mimic-Oka J., Djukanovic Y., Ekmescic V. et al. Beneficial effects of r-Hu-EPO therapy in hemodialysis patients may be mediated by enhanced antioxidant capacity // Congress of the EDTA-ERA, XXXIII-rd: Abstracts.—Amsterdam, 1996.—P. 367.
125. Mimic-Oka J., Dragicevic P., Simic T., Ekmescic V. Glutathione peroxidase and superoxide dismutase activities in patients with chronic renal insufficiency // Congress of the EDTA-ERA, XXX-th: Abstracts.—Glasgow, 1993.—P. 96.
126. Mimic-Oka J., Simic S., Simic T. et al. Renal transplantation improves plasma and red blood cell antioxidant status // Congress of the EDTA-ERA, XXXIV-th: Abstracts.—Geneva, 1997.—P. 198.
127. Moll R., Garcia A.M., Sosa A.M. et al. Effect of recombinant erythropoietin (Rhu EPO) on the defense system against red cell oxidation in uremic patients on hemodialysis // Congress of the EDTA-ERA, XXVII-th: Abstracts.—Vienna, 1990.—P. 252.
128. Morena M., Cristol J.P., Dantoine Th. et al. Protective effects of high-density lipoprotein against oxidative stress are impaired in haemodialysis patients // Nephrol. Dial. Transplant.—2000.—Vol. 15, № 3.—P. 389–395.
129. Mori R., Triolo L., De Sole P. et al. Coenzyme Q10 (CoQ) and vitamin E (vE) plasma levels in renal insufficiency and hemodialysis (HD) // Congress of the EDTA-ERA, XXX-th: Abstracts.—Glasgow, 1993.—P. 97.
130. Murphy B.G., Brown G.H., Maxwell A.P., McNamee P.T. Effect of recombinant erythropoietin therapy on lipid profile // Congress of the EDTA-ERA, XXVII-th: Abstracts.—Vienna, 1990.—P. 252.
131. Nishiki K., Nagase S., Hirayama A. et al. Erythrocyte membrane lipid peroxidation is increased in severe renal anaemic patients and serum cholesteryl ester hydroperoxide is reduced by erythropoietin administration // Congress of the EDTA-ERA, XXXVI-th: Abstracts.—Madrid, 1999 / Nephrol. Dial. Transplant.—1999.—Vol. 14, № 9.—P. A263.
132. Niwa T., Yazava T., Maeda K. et al. Suppressive effect of oral sorbent on accumulation of albumin-bound indoxyl sulfate in serum of experimental uremic rats and hemodialysis patients // Congress of the EDTA-ERA, XXVII-th: Abstracts.—Vienna, 1990.—P. 85.
133. Nowak J., Bautembach S., Rutkowski B. et al. Influence of erythropoietin (r-EPO) treatment on dynamic and structural properties of erythrocytes (E) lipid layer // Congress of the EDTA-ERA, XXVII-th: Abstracts.—Vienna, 1990.—P. 254.
134. Ogawa M., Ueda S., Itoh K. et al. Protective effects of oral adsorbent AST-120 on progression of chronic renal failure in the early phase // International Congress of Nephrology, XII-th: Abstracts.—Madrid, 1995.—P. 458.
135. Otting U., Hellmann C. Malondialdehyd Konzentration (MDA) in Serum chronisch nieren insuffizienter, chronisch hamodialysierter und nierentransplantiertes Kinder // Z. Urol.—1990.—Bd. 83, № 3.—S. 141–148.
136. 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.
137. Paskalev D., Yankova T., Nenov D. Antioxidant system in patients with chronic renal failure on periodic hemodialysis — effect of recombinant human erythropoietin // Congress of the EDTA-ERA, XXIX-th: Abstracts.—Paris, 1992.—P. 199.
138. Paul J.L., Man N.K., Moatti N., Raichvarg D. La peroxydation des phospholipides membranaires chez l'insuffisant renal et l'hemodialyse chroniques // Nephrologie.—1991.—Vol. 12, № 1.—P. 4–7.
139. Polenakovic M., Silel A., Serafimov N. Red cell survival before, during and after termination of erythropoietin treatment // International Congress of Nephrology, XII-th: Abstracts.—Madrid, 1995.—P. 465.
140. Racek J., Eiselt J., Trefil L., Opatrny K. Influence of vitamin C infusion and vitamin E modified membrane on markers of oxidative stress during hemodialysis // Congress of the EDTA-ERA, XXXVI-th: Abstracts.—Madrid, 1999 / Nephrol. Dial. Transplant.—1999.—Vol. 14, № 9.—P. A165.
141. Richard M.J., Sirajeddine M.K., Cordonnier D. et al. Relationship of omega-3 fatty acid supplementation to plasma lipid peroxidation in predialysis patients with hypertriglyceridaemia // Europ. J. Med.—1993.—Vol. 2.—№ 1.—P. 15–18.
142. Roob J.M., Khoschsorur G., Tiran A. et al. Vitamin C in combination with vitamin E completely attenuates oxidative stress induced by i.v.iron in patients on hemodialysis (HD) // Congress of the EDTA-ERA, XXXVI-th: Abstracts.—Madrid, 1999 / Nephrol. Dial. Transplant.—1999.—Vol. 14, № 9.—P. A201.
143. Roob J.M., Krebs A., Puhl H., Winkhofer-Roob B.M. et al. Antioxidants and oxidative resistance of low density lipoproteins (LDL) in chronic hemodialysis patients // Congress of the EDTA-ERA, XXX-th: Abstracts.—Glasgow, 1993.—P. 158.
144. Sakurai J., Ogawa N., Shibuya Y. et al. Phospholipids in red blood cell membrane and red blood cell deformability in patients with chronic renal failure // International Congress of Nephrology, XII-th: Abstracts.—Madrid, 1995.—P. 498.
145. Samuelsson O., Attman P.-O., Alfredsson A. et al. Apo-B-containing lipoproteins accelerate progression of renal insufficiency // International Congress of Nephrology, XII-th: Abstracts.—Madrid, 1995.—P. 209.
146. Samuelsson O., Mulec H., Knight-Gibson C. et al. Lipoprotein abnormalities are associated with increased rate of progression of human chronic renal insufficiency // Nephrol. Dial. Transplant.—1997.—Vol. 12, № 9.—P. 1908–1915.
147. Schmitt Y., Scheider H. Effect of administering highly unsaturated fatty acids on parameters of lipoprotein metabolism

and whole blood viscosity in patients on chronic hemodialysis // *Schweiz. med. Wschr.*—1991.—Bd. 121, № 50.—S. 1891–1894.

148. Sen S., Kanbak G., Erol H. et al. Beneficial effects of short and long term erythropoietin (EPO) on radical O₂ metabolites (ROM) and antioxidants (AOEs) in hemodialysis patients // *Congress of the EDTA-ERA, XXXIII-rd: Abstracts.*—Amsterdam, 1996.—P. 362.

149. Sezer M.T., Delibas N., Guclu M. et al. Is there any difference with regard to effect on free radical scavengers between hemophane and polysulphone dialyzers? // *Congress of the EDTA-ERA, XXXV-th: Abstracts.*—Rimini, 1998 / *Nephrol. Dial. Transplant.*—1998.—Vol. 13, № 6.—P. A217.

150. Shimazu T., Toyama K., Ominato M. et al. Effect of vitamin E immobilized regenerative cellulose membrane on neutrophil superoxide anion radical production and lipid peroxidation // *Congress of the EDTA-ERA, XXXV-th: Abstracts.*—Rimini, 1998 / *Nephrol. Dial. Transplant.*—1998.—Vol. 13, № 6.—P. A209.

151. Siems W., Sommerburg O., Ludat K. et al. The evaluation of free radical metabolism argues for a complete correction of renal anaemia by erythropoietin // *Congress of the EDTA-ERA, XXXVI-th: Abstracts.*—Madrid, 1999 / *Nephrol. Dial. Transplant.*—1999.—Vol. 14, № 9.—P. A255.

152. Sigitova O.N., Salikhov I.G., Maksudova A.N. et al. Membranes destabilization (MD) in active glomerulonephritis (GN): Etiopathogenic aspects and correction // *Congress of the EDTA-ERA, XXXIV-th: Abstracts.*—Geneva, 1997.—P. 6.

153. Sommerburg O., Grune T., Hampl H., Riedel et al. Does long-term treatment on renal anaemia with recombinant erythropoietin influence oxidative stress in haemodialysis patients? // *Nephrol. Dial. Transplant.*—1998.—Vol. 13, № 10.—P. 2583–2587.

154. Stenvinkel P., Holmberg I., Heimburger O., Diczfalusy U. A study of plasmalogen as an index of oxidative stress in patients with chronic renal failure. Evidence of increased oxidative stress in malnourished patients // *Nephrol. Dial. Transplant.*—1998.—Vol. 13, № 10.—P. 2594–2600.

155. Sulikowska B., Nieweglowski T., Manitius J. et al. Influence of the low dose unsaturated fatty acids (omega-3) on kidney function in patients with primary Ig-A nephropathy // *Congress of the EDTA-ERA, XXXVI-th: Abstracts.*—Madrid, 1999 / *Nephrol. Dial. Transplant.*—1999.—Vol. 14, № 9.—P. A95.

156. Sunal E., Gulbahar K., Eren Z., Inel M. The effect of alpha-tocopherol on lipid metabolism of patients with chronic renal failure // *Congress of the EDTA-ERA, XXX-th: Abstracts.*—Glasgow, 1993.—P. 63.

157. Taccone-Gallucci M., Giardini O., Ausiello C., Piazza A. et al. Vitamin E supplementation in hemodialysis patients: effects on peripheral blood mononuclear cells lipid peroxidation and immune response // *J. Rheumatol.*—1985.—Vol. 12, № 5.—P. 81–86.

158. Taccone-Gallucci M., Giardini O., Lubrano R. et al. Red blood cell lipid peroxidation in predialysis chronic renal failure // *Clinical Nephrology.*—1987.—Vol. 27, № 5.—P. 238–241.

159. Taccone-Gallucci M., Lubrano R., Meloni C. et al. Malonyldialdehyde content of cell membranes is the most important marker of oxidative stress in haemodialysis patients // *Nephrol. Dial. Transplant.*—1998.—Vol. 13, № 10.—P. 2711–2712.

160. Templar J., Kon S.P., Milligan T.P. et al. Increased plasma malondialdehyde levels in glomerular disease as determined by a fully validated HPLC method // *Nephrol. Dial. Transplant.*—1999.—Vol. 14, № 4.—P. 946–951.

161. Toborek M., Wasik T., Drozd M. et al. Effects of hemodialysis on lipid peroxidation and antioxidant system in patients with chronic renal failure // *Metabol. Clin. Exp.*—1992.—Vol. 41, № 11.—P. 1229–1232.

162. Turi S., Nemeth I., Varga I., Matkovics B. Erythropoietin and oxidative stress in haemodialysis beneficial effects of vitamin E supplementation // *Nephrol. Dial. Transplant.*—1999.—Vol. 14, № 1.—P. 252–253.

163. Ursea N., Garneata L., Capusa C. Lipid status of hemodialysis patients treated with erythropoietin // *Congress of the EDTA-ERA, XXXV-th: Abstracts.*—Rimini, 1998 / *Nephrol. Dial. Transplant.*—1998.—Vol. 13, № 6.—P. A245.

164. Varga Z., Karpati I., Paragh G. et al. Relationship between relative abundance of fatty acids, lipoperoxidation and oxidative burst of neutrophils in patients with chronic renal failure // *Congress of the EDTA-ERA, XXXIV-th: Abstracts.*—Geneva, 1997.—P. 103.

165. Vela C., Cristol P.J., Maggiell F. et al. Antioxidant vitamin E supplementation for the control of chronic rejection in renal transplantation // *Congress of the EDTA-ERA, XXXIV-th: Abstracts.*—Geneva, 1997.—P. 220.

166. Weinstein T., Chagnac A., Korzets A. et al. Haemolysis in haemodialysis patients: evidence for impaired defence mechanisms against oxidative stress // *Nephrol. Dial. Transplant.*—2000.—Vol. 15, № 6.—P. 883–887.

167. Wheeler D.C. Should hyperlipidaemia in dialysis patients be treated? // *Nephrol. Dial. Transplant.*—1997.—Vol. 12, № 1.—P. 19–21.

168. Yamakado M., Ise M. Effect of oral absorbent AST-120 on serum lipid profile in experimental uremic rats // *International Congress of Nephrology, XII-th: Abstracts.*—Madrid, 1995.—P. 211.

169. Yeksan M., Kosar A., Dalmaz M., Alici S. Comparison of recombinant human erythropoietin and vitamin E treatment on hematologic values in hemodialysis patients // *Congress of the EDTA-ERA, XXX-th: Abstracts.*—Glasgow, 1993.—P. 247.

170. Yuksel M., Sen S., Belce A. et al. The effect of erythropoietin (EPO) treatment on red blood cell survival (RBCS), radical oxygen species (ROS) and antioxidants in dialysis patients (DPTs) // *Congress of the EDTA-ERA, XXXVI-th: Abstracts.*—Madrid, 1999 / *Nephrol. Dial. Transplant.*—1999.—Vol. 14, № 9.—P. A259.

171. Zima T., Stipek S., Crkovski J. et al. Antioxidant enzymes — superoxide dismutase and glutathione peroxidase — in hemodialyzed and CAPD patients // *International Congress of Nephrology, XII-th: Abstracts.*—Madrid, 1995.—P. 445.

172. Ziouzenkova O., Wratten M.L., Tetta C., Sevanian A. Antioxidants delivered by liposomes decrease the oxidative modification of LDL and hemolysis during extracorporeal blood circulation // *Congress of the EDTA-ERA, XXXV-th: Abstracts.*—Rimini, 1998 / *Nephrol. Dial. Transplant.*—1998.—Vol. 13, № 6.—P. A121.

173. Zmurov V.A., Malishevsky M.V., Akimov S.I. Lipid polymorphonuclear leucocyte membranes and cytokins products in patients with chronic glomerulonephritis // *International Congress of Nephrology, XII-th: Abstracts.*—Madrid, 1995.—P. 332.

174. Zwolinska D., Gzeszczak W., Makulska I., Berny U. Lipid peroxidation (LP), enzymatic and nonenzymatic antioxidants during hemodialysis (HD) in children // *Congress of the EDTA-ERA, XXXIV-th: Abstracts.*—Geneva, 1997.—P. 124.

Поступила в редакцию 14.12.2000 г.

© Коллектив авторов. 2001
УДК 616.61-008.64-036.12:612.466.2

*А.Е.Боголепова, А.А.Кузнецова, Б.Г.Лукичев, А.В.Папаян, С.И.Рябов,
Н.П.Пруцкова, Е.И.Шахматова, Ю.В.Наточин*

ИССЛЕДОВАНИЕ РОЛИ ПРОСТАГЛАНДИНА E₂ В РЕГУЛЯЦИИ МОЧЕОТДЕЛЕНИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И НОЧНОМ ЭНУРЕЗЕ

*A.E.Bogolepova, A.A.Kuznetsova, B.G.Lukichev, A.V.Papayan, S.I.Ryabov,
N.P.Prutskova, E.I.Shakhmatova, Yu.V.Natochin*

INVESTIGATION OF THE ROLE OF PROSTAGLANDIN E₂ IN REGULATION OF URINE FLOW IN CHRONIC RENAL FAILURE AND NOCTURNAL ENURESIS

Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия,
Санкт-Петербургский государственный медицинский университет, Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М.Сеченова
РАН, Санкт-Петербург, Россия

РЕФЕРАТ

Цель исследования состояла в изучении роли простагландина E₂ в дисфункции почки при двух патологических состояниях — ночном энурезе у детей и хронической почечной недостаточности (ХПН). Полученные данные демонстрируют клинические варианты функциональной гиперсекреции простагландина E₂ в почке. У пациентов с ХПН это приводит к угнетению реабсорбции осмотически активных веществ и увеличению мочеотделения. Усиление образования простагландина E₂ в почке детей с ночным энурезом вызывает уменьшение канальцевой реабсорбции ионов и воды, что сопровождается увеличением мочеотделения и провоцирует эпизоды ночного недержания мочи. Полученные результаты объясняют клиническую эффективность применения вольтарена при ночном энурезе и причину противопоказания использования нестероидных противовоспалительных средств у пациентов с ХПН (применение ингибиторов циклооксигеназы может ухудшить функцию почки, снизить диурез). Высказано предположение, что исследованные в данной работе патологические состояния с измененной продукцией аутоакоидов являются лишь первыми примерами новой перспективной для исследований группы заболеваний.

Ключевые слова: диурез, ночной энурез, простагландин E₂, хроническая почечная недостаточность.

ABSTRACT

The aim of the work was to study the role of prostaglandin E₂ in renal dysfunction in two pathological states: chronic renal failure (CRF) and nocturnal enuresis in children. The data obtained demonstrate clinical variants of the prostaglandin E₂ functional hypersecretion in the kidney. In patients with CRF it leads to an inhibition of reabsorption of osmotically active substances and increased diuresis. An increase of the prostaglandin E₂ formation in the kidney of children with nocturnal enuresis produces a reduction of the ion and water tubular reabsorption which causes a rise in diuresis and provokes episodes of nocturnal enuresis. The data obtained explain the clinical efficiency of using Voltaren in nocturnal enuresis and the cause of contraindication to using non-steroid antiinflammatory drugs in patients with CRF (the use of cyclooxygenase inhibitors can deteriorate the renal function and decrease diuresis). It has been suggested that the pathological states under study with a changed production of autacoids are merely the first example of a new group of diseases perspective for investigations.

Key words: diuresis, nocturnae enuresis, prostaglandin E₂, chronic renal failure.

ВВЕДЕНИЕ

Одним из клинических проявлений нарушения функций почки при некоторых патологических состояниях являются увеличение диуреза, умеренные формы полиурии. В настоящей ра-

боте проанализированы две весьма далекие друг от друга нозологические формы — ХПН и ночной энурез у детей. Сходство этих состояний в том, что на одной из стадий ХПН отмечается небольшая полиурия [4], а при ночном энурезе

полиурия обнаруживается в определенное время суток [1]. У здорового человека изменение скорости мочеобразования в обычных условиях зависит от изменения секреции вазопрессина. Известно, что при ХПН нарушается осмотическое концентрирование мочи, изменения в почке приводят к изостенурии и регуляция величины мочеотделения считается обусловленной не действием вазопрессина, а осмотическим диурезом. При ночном энурезе некоторые клиницисты объясняют эпизоды недержания мочи дисфункцией нервной системы [1], в других работах ведущую роль приписывают сниженной ночью секреции вазопрессина [6], а также некоторыми другими причинами [7, 8, 12]. Нельзя было исключить и иного ведущего звена в патогенезе небольшой полиурии по крайней мере в части случаев ХПН и ночного энуреза, речь может идти и о дисбалансе в соотношении регулирующих влияний на почку гормонов и аутокоидов. Проведенные нами ранее исследования показали значение локально секретируемых физиологически активных веществ — аутокоидов в регуляции реабсорбции ионов и воды в почке и мочевом пузыре [9, 10]. Целью нашей работы явилось исследование возможной роли изменения секреции одного из аутокоидов — простагландина E_2 ($ПГЕ_2$) в регуляции мочеотделения при хронической почечной недостаточности и ночном энурезе у детей.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Были обследованы 35 пациентов с ХПН (0-IIIА ст. по классификации С.И.Рябова и Б.Б.Бондаренко), в том числе 12 женщин и 23 мужчины в возрасте от 16 до 75 лет, 30 детей с ночным энурезом, в их числе 21 мальчик, 9 девочек в возрасте от 5 до 15 лет, и контрольная группа — 10 практически здоровых людей, 3 мужчины и 7 женщин в возрасте от 16 до 51 года, 20 практически здоровых детей, в том числе 16 мальчиков и 4 девочки в возрасте от 5 до 15 лет. Контрольная группа включала здоровых детей, родители которых, как правило, были сотрудниками института или клиники, эти дети не имели симптомов каких-либо заболеваний. Здоровые дети и пациенты с ночным энурезом не принимали каких-либо лекарственных средств в течение 2 нед до исследования.

У детей с ночным энурезом было от 4 до 11 мочеиспусканий в течение суток (в среднем, $7,2 \pm 0,4$), включая обычно одно произвольное мочеиспускание ночью. В контрольной группе у детей было от 4 до 7 произвольных мочеиспусканий (в среднем, $4,8 \pm 0,2$) в течение 24 ч, без мочеиспусканий во время ночного сна, выделившуюся ночью мочу собирали утром. Лечение пациентов с ночным энурезом заключалось в одно-

кратном интраназальном введении водного раствора десмопрессина *Adiuretin-SD*[®] (Ferring), в дозе от 10,5 до 24,5 мг вечером перед сном либо диклофенака натрия в дозе 1 мг/кг массы тела. Все дети находились на обычном водном и пищевом режиме.

В каждой порции мочи и сыворотке крови определяли концентрацию креатинина на спектрофотометре СФ-16 методом Н.Роррег и соавт. [11], осмоляльность на осмометре МТ-2. Концентрацию $ПГЕ_2$ в моче измеряли иммуноферментным методом на автоматическом ридере *El-800 Bio-Tek Instruments*. Обследование проводили с согласия пациентов. Статистическую обработку результатов производили с использованием *t*-критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У пациентов с ХПН из собранных в течение суток при произвольном мочеиспускании проб мочи 43,6% проб было с мочеотделением менее 1,5 мл/(мин · 1,73 м²) поверхности тела, а с диурезом более 1,5 мл — 56,4%. Выбор этой грани для разделения проб был обусловлен следующими соображениями. Считается, что суточный диурез, начиная с 2 л, относят к черте, за которой отмечают умеренную полиурию. При расчете в мл/мин это означает величину более 1,5, поэтому нами были сопоставлены особенности функционального состояния почки при мочеотделении у пациентов с ХПН при мочеотделении менее 1,5 и более 1,5 мл/(мин · 1,73 м²) поверхности тела.

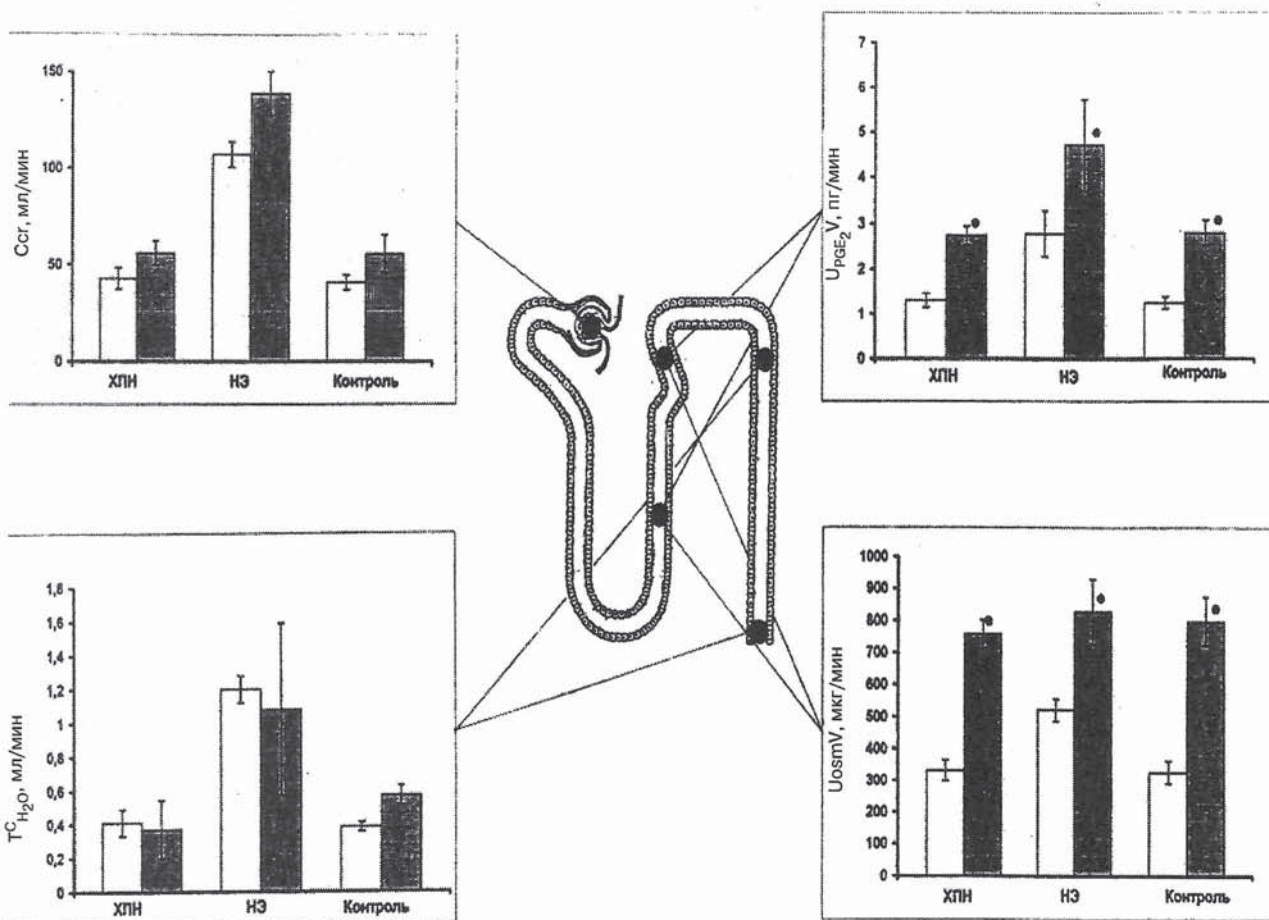
Средняя величина мочеотделения в пробах мочи с диурезом ниже 1,5 мл/(мин · 1,73 м²) составляла $0,65 \pm 0,08$ мл/(мин · 1,73 м²) [пределы колебаний от 0,228 до 1,304 мл/(мин · 1,73 м²)], при диурезе более 1,5 мл, среднее значение было $2,17 \pm 0,13$ мл/(мин · 1,73 м²) [пределы колебаний от 1,617 до 4,4 мл/(мин · 1,73 м²)]. Иными словами, сопоставление скорости мочеотделения в группах с диурезом менее 1,5 и более 1,5 мл/мин указывает на то, что различие скорости мочеотделения составляло 334% ($p < 0,001$). Существенно отметить, что столь значительные отличия величины мочеотделения не зависели от скорости гломерулярной фильтрации (рисунок), клиренс креатинина не отличался статистически значимо при сопоставлении пациентов обеих групп — 42,7 и 56,1 мл/мин, соответственно, в группе с диурезом до 1,5 и более 1,5 мл/мин. Сопоставление концентрационного показателя креатинина, который характеризует степень изменения объема клубочкового фильтрата в процессе мочеобразования, дало ответ на вопрос о причине большего объема выделяющейся мочи в пробах с диурезом более 1,5 мл/мин. В этих случаях кон-

центрационный показатель креатинина был на 32,4% меньше, чем при меньшем диурезе, т. е. происходило снижение канальцевой реабсорбции воды.

Увеличение мочеотделения из-за снижения канальцевой реабсорбции воды могло зависеть от уменьшения реабсорбции осмотически свободной воды либо от уменьшения реабсорбции воды, связанной с осмотически активными веществами, всасывание которых в канальцах уменьшалось. Расчеты показали, что реабсорбция осмотически свободной воды не отличалась в обеих группах пациентов (см. рисунок). Эти данные говорят о том, что причиной увеличения мочеотделения не является уменьшение секреции или действия вазопрессина. В основе возрастания выделения мочи лежит более высокая (на 229%) экскреция осмотически активных веществ (см. рисунок).

Изучение механизма повышения диуреза у пациентов с ХПН могло зависеть от увеличения секреции простагландина E_2 в почке и его

выделения с мочой. Полученные результаты показали, что при более высоком диурезе выведение простагландина E_2 с мочой растет на 209,8%, ($p < 0,001$). Аналогичный анализ проведен в отношении пациентов с ночным энурезом. При ХПН, по сравнению с ночным энурезом и группой контроля, скорость клубочковой фильтрации снижена более чем в 2 раза, однако не найдено достоверных различий в средних величинах диуреза, отсутствует зависимость уровня мочеотделения и от гломерулярной фильтрации (см. рисунок). При сравнении средних величин реабсорбции осмотически свободной воды обследованных групп также не было выявлено статистически значимой разницы. При анализе показателей, характеризующих обратное всасывание осмотически активных веществ в канальцах нефрона, была найдена зависимость диуреза от изменения канальцевой реабсорбции осмотически активных веществ и осмотически связанной с ними воды (см. рисунок).



Скорость клубочковой фильтрации, реабсорбция осмотически свободной воды, экскреция осмотически активных веществ и простагландин E_2 при разном уровне мочеотделения у больных с ХПН или ночным энурезом.

Белые столбики — показатели работы почки при диурезе менее $1,5 \text{ мл/мин} \cdot 1,73 \text{ м}^2$ поверхности тела; темные столбики — то же при диурезе более $1,5 \text{ мл/мин} \cdot 1,73 \text{ м}^2$ поверхности тела. Объяснение в тексте.

ОБСУЖДЕНИЕ

Несколько десятилетий прошло со времени открытия нового класса биологически активных веществ, названных простагландинами и действующих локально и в очень низких концентрациях — 10^{-11} моль/л и менее [2, 3]. Были идентифицированы ПГЕ₂, ПГФ₂, ПГD₂, выделены лейкотриены и ряд других физиологически активных производных липидов широкого спектра физиологического действия. Многие из них вырабатываются в структурах почки и оказывают влияние на функции ее клеток. Так, ПГЕ₂ изменяет транспорт воды и ионов в почке [2], но он действует и на функции сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, репродуктивной системы, органов дыхания, является медиатором воспаления.

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о возможной функциональной роли простагландина E₂ в почке у пациентов с ХПН — установлено, что у них больший диурез наблюдается при более высокой экскреции простагландина E₂ в почке. Синтез этих простагландинов обнаружен в коре и в мозговом слое почки [2]. Выработка простагландинов в мозговом слое почки по меньшей мере на порядок превышает таковую в коре почки. Этот процесс интенсивно происходит в интерстиции мозгового вещества и эпителии толстого восходящего отдела петли Генле [2, 3]. Почечные простагландины оказывают диуретическое и натрийуретическое действие, они являются функциональными антагонистами вазопрессина [2], блокируют обратное всасывание ионов в толстом восходящем отделе петли Генле, снижают реабсорбцию воды в собирательных трубках и мочевом пузыре. Поскольку вазопрессин оказывает свое действие путем стимуляции аденилатциклазы и увеличения внутриклеточного содержания цАМФ, существенное значение имеет выяснение эффекта простагландинов на эту систему. Имеющиеся работы, посвященные влиянию простагландинов на стимулируемую вазопрессином аденилатциклазу, свидетельствуют об антагонизме между простагландином E₂ и вазопрессином [5]. Эти данные литературы позволяют корректно обсудить функциональную роль повышенной секреции простагландина E₂ у пациентов с ХПН и ночным энурезом. В первом случае большая секреция простагландина E₂, по-видимому, способствует снижению реабсорбции осмотически активных веществ в толстом восходящем отделе петли Генле и снижению реабсорбции осмотически связанной с ними воды, а потому и увеличению диуреза. В случае пациентов с ночным энурезом увеличение секреции простагландина E₂ снижает

эффективность влияния вазопрессина, который в толстом восходящем отделе петли Генле увеличивает реабсорбцию ионов, а в собирательных трубках — повышает реабсорбцию воды — в итоге растет диурез. Предотвратить негативное влияние увеличенной секреции простагландина можно двумя способами — либо блокадой синтеза простагландина E₂ ингибиторами простагландинсинтазы (нестероидные противовоспалительные средства), либо введением десмопрессина, агониста V₂-рецепторов (мембранных рецепторов вазопрессина), ответственных за последующую активацию аденилатциклазы и продукцию цАМФ. В этом случае функциональный антагонизм вазопрессина (соответственно, десмопрессина) и простагландина E₂ способствует увеличению реабсорбции воды в собирательных трубках и снижению диуреза. Сказанное свидетельствует о том, что полученные результаты позволяют непротиворечиво объяснить клиническое значение измененного уровня секреции простагландина E₂ в почках при изученных формах патологии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты подтверждают высказанное нами ранее предположение, что в патогенезе ряда патологических состояний существенное значение имеет усиленное образование аутокоидов [8, 9]. Представленные выше материалы демонстрируют два клинических результата функциональной гиперсекреции простагландина E₂. В случае пациентов с ХПН это носит клинически позитивный характер, приводит к увеличению мочеотделения. Другое выражение имеет усиление образования простагландина E₂ в почке у детей с ночным энурезом, когда этот процесс тоже сопровождается увеличением мочеотделения, но провоцирует эпизоды ночного недержания мочи. В случае ночного энуреза ингибирование синтеза простагландинов диклофенаком дает лечебный эффект и у этой группы больных устраняет симптомы ночного энуреза [9]. Иная ситуация наблюдается у пациентов с ХПН, которым противопоказано применение ингибиторов циклооксигеназы, так как они могут уменьшить мочеотделение и благодаря этому ухудшить состояние пациентов. Можно думать, что приведенные в данном исследовании клинические формы с измененной продукцией аутокоидов являются лишь первыми примерами новой перспективной для исследований группы патологических состояний.

Работа поддержана грантами Российского фонда фундаментальных исследований (99-04-49189 и 00-15-97803), ИНТАС (97-11404) и программы Интеграция (№ 326.68).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Папаян А.В. Энурез у детей.—СПб.: Фолиант, 1998.—80 с.
2. Перов Ю.Л. Инкреторная функция почки // Физиология почки и водно-солевого обмена: Основы современной физиологии.—СПб.: Наука, 1993.—С. 494–552.
3. Руководство по нефрологии / Ред. Дж.Витворт, Дж.Лоренса.—М.: Медицина, 2000.—486 с.
4. Рябов С.И. Нефрология: Руководство для врачей.—СПб.: Спец. лит.-ра, 2000.—672 с.
5. Breyer M., Jacobson H., Hebert R. Cellular mechanisms of prostaglandin E2 and vasopressin interactions in the collecting duct // *Kidney Int.*—1990.—Vol. 38.—P. 618–624.
6. Djurhuus J.C., Rittig S. Current trends, diagnosis, and treatment of enuresis // *Eur. Urol.*—1998.—Vol. 33, Suppl. 3.—P. 30–33.
7. Frøkiær J., Nielsen S. Do aquaporins have a role in nocturnal enuresis? // *Scand. J. Urol. Nephrol.*—1997, Suppl. 183.—P. 31–32.
8. Kuznetsova A.A., Shakhmatova E.I., Prutskova N.P. et al. Possible role of prostaglandins in pathogenesis of nocturnal enuresis in children // *Scand. J. Urol. Nephrol.* 2000.—Vol. 34, № 1.—P. 27–31.
9. Natochin Y.V., Kuznetsova A.A. Nocturnal enuresis: correction of renal function by desmopressin and diclofenac // *Pediatr. Nephrol.*—2000.—Vol. 14, № 1.—P. 42–47.
10. Natochin Y.V., Parnova R.G., Shakhmatova E.I. et al. AVP-independent high osmotic water permeability of frog urinary bladder and autacoids // *Eur. J. Physiol.*—1996.—Vol. 433.—P. 136–145.
11. Popper H., Mandel E., Mayer H. Zur Kreatininbestimmung in Blute // *Biochem Z.*—1937.—Bd. 291.—S. 354–367.
12. Vurgun N., Gurnus B.H., Ece A. et al. Renal function of enuretic and nonenuretic children: hypernatremia and kaliuresis as causes of nocturnal enuresis // *Eur. Urol.*—1997.—Vol. 32, № 1.—P. 85–90.

Поступила в редакцию 11.01.2001 г.

© Коллектив авторов, 2001
УДК 616.124.2—007.61:616.61—008.64

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

ГИПЕРТРОФИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У БОЛЬНЫХ В ДОДИАЛИЗНОМ ПЕРИОДЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ, НЕ СВЯЗАННОЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

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

LEFT VENTRICULAR HYPERTROPHY IN PRE-DIALYSIS NON-DIABETIC PATIENTS WITH CHRONIC RENAL FAILURE

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

РЕФЕРАТ

Изучена частота гипертрофии и геометрия левого желудочка у 102 больных (женщин — 56, мужчин — 46; средний возраст $49,1 \pm 18,3$ года) в додиализном периоде хронической почечной недостаточности (ХПН), не связанной с сахарным диабетом. При эхокардиографии гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) обнаружена у 86 (84,3%) больных. Концентрическая ГЛЖ отмечена у 64 (62,7%), эксцентрическая ГЛЖ — у 22 (21,6%) и концентрическое ремоделирование — у 6 (5,9%) больных. Фракция выброса была ниже 50% у 15 (14,7%) больных. Диастолическая функция изучена у 56 пациентов. Показатель $E/A < 1$ (отношение скоростей раннего и позднего диастолического наполнения) имели 24 (42,9%) больных, у 46 (82,1%) было увеличено время изоволюмического расслабления левого желудочка. Путем многофакторного регрессионного анализа установлено, что факторами, определяющими ремоделирование сердца в додиализном периоде ХПН, являются систолическое артериальное давление и анемия. Таким образом, в додиализном периоде ХПН гипертрофия левого желудочка наблюдается у большинства больных, причем преобладает концентрический тип ГЛЖ. Систолическая дисфункция левого желудочка встречается нечасто, в отличие от диастолической дисфункции, которая имеет место у большинства больных и обусловлена преимущественно нарушением процессов релаксации.

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

ABSTRACT

The left ventricular hypertrophy (LVH) and geometry of the left ventricle were studied in 102 pre-dialysis non-diabetic patients (F:56, M:46; mean age $49,1 \pm 18,3$ years). Echocardiography was performed and the left ventricular mass and relative wall thickness were calculated. LVH was detected in 86 (84,3%) patients. The ventricular geometric patterns were: concentric hypertrophy in 64 (62,7%), eccentric hypertrophy in 22 (21,6%) and concentric remodelling in 6 (5,9%) patients. The ejection fraction $< 50\%$ was found in 15 (14,7%) patients. Diastolic filling was assessed by Doppler echocardiography in 56 patients. Index $E/A < 1$ (the ratio of velocities of the early and late diastolic filling) was noted in 24 (42,9%) patients and isovolumic relaxation time was increased in 46 (82,1%) patients. Multiple regression analysis has shown that systolic blood pressure and anemia are independent predictors of the left ventricular mass index. We conclude that LVH is common for pre-dialysis non-diabetic patients with high prevalence of concentric hypertrophy. Severe systolic dysfunction is rare, but diastolic dysfunction is common and is due to deceleration of relaxation.

Key words: chronic renal insufficiency, left ventricular hypertrophy, left ventricular geometry, left ventricular diastolic dysfunction.

ВВЕДЕНИЕ

Гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) наблюдается у 74% больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН), начинающих диализную терапию [12], и является прогностически неблагоприятным фактором, оказывающим независимое влияние на летальность [24]. Пятилетняя выживаемость диализных больных, име-

ющих гипертрофию левого желудочка, в 2 раза ниже, чем больных без ГЛЖ [31]. Основными факторами, определяющими развитие ГЛЖ у больных в додиализном периоде ХПН, являются систолическое артериальное давление и анемия [23]. Если сам факт развития ГЛЖ и ее прогностическое значение при ХПН не вызывают сомнения, то мнения о геометрии левого желудоч-

ка у больных с ХПН противоречивы. Возможно, это связано с тем, что все чаще причиной почечной недостаточности является сахарный диабет [14, 17], ремоделирование сердца при котором имеет особенности [10]. При этом процент больных с сахарным диабетом в разных исследованиях существенно различается. В ряде работ не учитывается наличие ИБС, между тем, выраженные изменения геометрии левого желудочка наблюдаются у больных с инфарктом миокарда [1]. Целью настоящего исследования явилось изучение гипертрофии и особенностей геометрии левого желудочка у больных в додиализном периоде ХПН, не связанной с сахарным диабетом.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 102 больных с ХПН в додиализном периоде. В анализ не включали больных с сахарным диабетом, системными заболеваниями соединительной ткани, клапанными пороками сердца, а также пациентов, перенесших инфаркт миокарда. Средний (\pm SD) возраст больных составлял $49,1 \pm 18,3$ (от 19 до 69) года. Женщин было 56, мужчин — 46. Причинами ХПН были: хронический гломерулонефрит — у 64 (62,7%), гипертоническая болезнь — у 15 (14,7%), поликистоз почек — у 7 (6,9%), прочие причины — у 16 (15,7%) больных. 92 (90,2%) больных имели артериальную гипертензию, при оценке которой руководствовались рекомендациями, изложенными в VI докладе Национального комитета США (The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure — JNC-VI) [35]. Артериальной гипертензией считали систолическое артериальное давление (САД) ≥ 140 мм рт. ст. и (или) диастолическое артериальное давление (ДАД) ≥ 90 мм рт. ст. Средний уровень САД в день эхокардиографического исследования составлял $167,2 \pm 30,9$ мм рт. ст., ДАД — $99,8 \pm 15,3$ мм рт. ст. Средний уровень креатинина сыворотки крови составлял $0,43 \pm 0,16$ (от 0,13 до 0,81) ммоль/л, гемоглобин — $108,3 \pm 19,9$ (от 73 до 160) г/л.

Индекс массы тела (ИМТ) определяли как отношение массы тела (кг) к квадрату роста (m^2).

Всем больным выполнено ультразвуковое исследование сердца на диагностическом сканере "Алока SSD-2000" в М-режиме импульсным датчиком 3,5 МГц в положении больного на левом боку. Измерения проводили согласно рекомендациям американского эхокардиографического общества [28, 29]. Измеряли толщину межжелудочковой перегородки (МЖП, мм) и задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ, мм) в диастолу, определяли конеч-

ный диастолический (КДР, мм) и конечный систолический размер (КСР, мм) левого желудочка, диаметр левого предсердия (ЛП, мм). Рассчитывали объем левого желудочка в систолу (КСО, мл) и в диастолу (КДО, мл) по формуле L.Teichholz. Определяли ударный объем (УО, мл), фракцию выброса (ФВ, %) и фракцию укорочения (ФУ, %). Систолическую дисфункцию диагностировали при ФВ менее 50% [2]. Массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ) рассчитывали по формуле:

$$\text{ММЛЖ}(г) = 0,8 \cdot \{1,04 \cdot (\text{КДР} + \text{МЖП} + 3\text{СЛЖ})^3 - \text{КДР}^3\} + 0,6,$$

где МЖП, КДР и ЗСЛЖ в сантиметрах [9]. Определяли индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела.

Гипертрофию левого желудочка диагностировали при ИММЛЖ $134 \text{ г}/m^2$ и более у мужчин и $110 \text{ г}/m^2$ и более — у женщин [5]. Относительную толщину стенки (ОТС) рассчитывали по формуле: $\text{ОТС} = 2 \cdot \text{ЗСЛЖ} / \text{КДР}$. Нормальной геометрией левого желудочка считали $\text{ОТС} < 0,45$ при нормальном ИММЛЖ, концентрическое ремоделирование диагностировали при $\text{ОТС} \geq 0,45$ и нормальном ИММЛЖ, концентрическую гипертрофию ЛЖ диагностировали при $\text{ОТС} \geq 0,45$ и увеличенном ИММЛЖ, эксцентрическую гипертрофию ЛЖ — при $\text{ОТС} < 0,45$ и увеличенном ИММЛЖ [7].

Оценку диастолической функции ЛЖ проводили с помощью импульсной доплерэхокардиографии из верхушечного доступа в 4-камерном сечении сердца. Определяли следующие параметры наполнения левого желудочка: максимальную скорость раннего диастолического наполнения ($V_{\max E}$, м/с), максимальную скорость наполнения левого желудочка в систолу предсердий ($V_{\max A}$, м/с), отношение этих скоростей (E/A), время изоволюмического расслабления левого желудочка (IVRT, мс), время замедления кровотока раннего диастолического наполнения левого желудочка (EDT, мс).

Биохимические исследования проводили на анализаторе "Hitachi, Model 911" (Япония).

Двадцать практически здоровых людей (10 мужчин и 10 женщин) в возрасте от 17 до 62 лет ($48,2 \pm 16,9$ года) составили контрольную группу.

Результаты обработаны статистически с использованием критерия Стьюдента, проведен многофакторный регрессионный анализ. Использовали компьютерную программу Statistica V.5.0 (Stat Soft Inc.). Показатели представлены как $\bar{X} \pm \text{SD}$. Различия считали достоверным при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты эхокардиографии и доплерографии у больных с ХПН в додиализном периоде и в контрольной группе представлены в табл. 1.

Фракция выброса была меньше 50% у 15 (14,7%) больных с ХПН. Диастолическая функция изучена у 56 больных. Показатель E/A < 1 наблюдался у 24 (42,9%) больных. Среди показателей, характеризующих диастолическую функцию, наиболее часто изменялось (удлинялось) время изоволюмического расслабления левого желудочка — у 46 (82,1%) пациентов. Среднее время замедления раннего трансмитрального потока существенно не отличалось от контрольной группы, что обусловлено разнонаправленностью изменений. У 21 (37,5%) больного EDT удлинялось, у 17 (30,4%) — укорачивалось и у 18 (32,1%) — находилось в пределах нормальных величин.

ГЛЖ диагностирована у 86 (84,3%) больных. Распределение больных в зависимости от типа геометрии левого желудочка представлено на рисунке. Наблюдалось существенное преобладание концентрического типа гипертрофии левого желудочка. Нормальная эхокардиографическая картина отмечена только у 9,8% больных.

Факторы, ассоциированные с ИММЛЖ у 102 больных с ХПН в додиализном периоде по результатам многофакторного регрессионного анализа, представлены в табл. 2. В качестве независимых переменных в анализ включали САД, ДАД, ИМТ, возраст, пол, уровень гемоглобина,

креатинин сыворотки крови, в качестве зависимой переменной — ИММЛЖ. Установлено, что независимое влияние на ИММЛЖ оказывали систолическое артериальное давление и анемия.

ОБСУЖДЕНИЕ

Смертность больных на хроническом гемодиализе, обусловленная сердечно-сосудистой патологией, в 10–20 раз выше, чем в общей популяции [21]. В последние годы большое внимание привлекает ГЛЖ, так как она влияет на выживаемость больных с ХПН [12, 30]. На начальном этапе развития ГЛЖ рассматривается как компенсаторная реакция на увеличение прессорной или объемной нагрузки на сердце [18, 24, 34], однако последствия развития ГЛЖ и изменения



Примечание: КГЛЖ — концентрическая гипертрофия левого желудочка; ЭГЛЖ — эксцентрическая гипертрофия левого желудочка; КРЕМ — концентрическое ремоделирование левого желудочка; НОРМА — нормальная геометрия левого желудочка.

Таблица 1
Результаты эхокардиографии и доплерографии у больных с ХПН в додиализном периоде и в контрольной группе ($\bar{X} \pm SD$)

Показатели	Единицы измерения	ХПН (n=102)	Контрольная группа (n=20)	P
КДР	мм	48,2±5,9	48,9±4,61	НД
КДО	мл	122,1±52,4	113,4±26,2	НД
МЖП	мм	14,9±2,6	8,8±1,5	***
ЗСЛЖ	мм	14,3±2,8	8,5±1,6	***
ФВ	%	56,7±7,6	59,9±5,9	НД
ФУ	%	30,7±5,7	33,2±3,4	НД
ЛП	мм	38,2±5,0	32,6±3,3	*
ИММЛЖ	г/м ²	162,2±49,4	91,1±29,3	***
ОТС		56,3±11,0	37,1±5,2	
VmaxE #	м/с	0,67±0,14	0,70±0,13	НД
VmaxA #	м/с	0,63±0,22	0,49±0,12	**
VmaxE/A #		1,08±0,65	1,54±0,29	*
IVRT #	м/с	107,9±26,9	71,3±16,3	***
EDT #	м/с	169,2±35,2	155,3±24,4	НД

— показатели изучены у 56 больных.

*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001. НД — различие между группами недостоверно.

Таблица 2
Факторы, ассоциированные с ИММЛЖ у 102 больных с ХПН в додиализном периоде по результатам многофакторного регрессионного анализа

Зависимая переменная	Независимые переменные	R ²	p
ИММЛЖ, г/м ²	САД, мм рт. ст.	0,68	0,004
	ДАД, мм рт. ст.		0,1
	Гемоглобин, г/л		0,01*
	Мужской пол		0,1
	Возраст, годы		0,08
	Креатинин, мкмоль/л		0,7
	ИМТ, кг/м ²		0,4

Примечание. ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ИМТ — индекс массы тела; R² — коэффициент детерминации; * — обратная связь.

геометрии левого желудочка могут оказаться неблагоприятными [16]. Процесс ремоделирования охватывает не только левый желудочек сердца, но и камеру левого предсердия [36].

Считается, что концентрическая гипертрофия обусловлена прессорной, а эксцентрическая — объемной перегрузкой. При концентрической ГЛЖ непропорционально увеличивается толщина стенки ЛЖ, в результате чего увеличивается отношение толщина стенки/диаметр полости левого желудочка (относительная толщина стенки ЛЖ). При эксцентрической ГЛЖ параллельно с увеличением толщины стенки увеличивается полость левого желудочка и при этом относительная толщина стенки существенно не изменяется [15].

ГЛЖ обнаружена нами у 84,3% больных. Известно, что ее частота возрастает по мере прогрессирования почечной недостаточности. Так, при клиренсе креатинина > 50 мл/мин ГЛЖ наблюдается у 26,7% больных, при клиренсе 25–49 мл/мин — у 30,8%, при клиренсе < 25 мл/мин — у 45,2% пациентов [22].

R.N.Foley и соавт. [13] предлагают делить больных с ХПН в зависимости от геометрии левого желудочка на 4 группы. 1-я — нормальный КДО и нормальный ИММЛЖ; 2-я — КДО 90–120 мл/м² без соответствующего увеличения ИММЛЖ; 3-я — нормальный КДО и ИММЛЖ более 120 г/м²; 4-я — КДО более 120 мл/м² без должного увеличения ИММЛЖ. При этом риск смерти после 2 лет гемодиализа составил в порядке нумерации групп — 1:2,5:3,3:17,4.

Представленная классификация позволяет прогнозировать значимость той или иной геометрии левого желудочка. Вместе с тем, большинство кардиологов используют классификацию, основанную на определении относительной толщины стенки левого желудочка. В настоящей работе использована именно эта классификация как наиболее широко применяемая, для того, чтобы можно было сопоставлять данные разных авторов.

Нами обнаружено значительное преобладание концентрической ГЛЖ. При этом следует учесть, что мы обследовали больных в додиализном периоде ХПН, когда основным фактором, определяющим ремоделирование сердца, является артериальная гипертензия. Проведенный нами ранее у этих больных анализ гипотензивной терапии в условиях поликлиники показал ее невысокую эффективность, связанную, в том числе, с применением необоснованно низких доз гипотензивных препаратов и редким использованием комбинированной терапии [4].

Показано, что наихудший прогноз имеют больные с концентрической ГЛЖ [3, 19, 20], что связано с возникающими изменениями коронар-

ного кровотока, диастолической дисфункцией и электрической нестабильностью миокарда [24].

P.S.Parfrey и соавт. [27] отметили, что среднее время развития сердечной недостаточности при ХПН составило 38 мес у больных с концентрической ГЛЖ и 38 мес — у больных с эксцентрической ГЛЖ. После того как были учтены возраст, ИБС, наличие сахарного диабета, риск развития сердечной недостаточности у больных с ГЛЖ оказался выше, чем среди больных с нормальной эхокардиографической картиной. Отдельно проведен анализ летальности. Медиана выживаемости составила 48 мес у больных с концентрической гипертрофией, 58 мес — с эксцентрической ГЛЖ и 66 мес при нормальной эхокардиографической структуре левого желудочка [11].

При ГЛЖ наблюдается непропорциональное увеличение соединительной ткани в миокарде, причем миокардиальный фиброз более выражен при перегрузке давлением, чем при объемной перегрузке [33]. При уремии миокардиальный фиброз более выражен, чем при гипертонической болезни или сахарном диабете с сопоставимой массой миокарда левого желудочка [26].

У большинства больных с ХПН не наблюдается значительного снижения фракции выброса [8, 25], что подтверждают и наши данные. Выраженная систолическая дисфункция наблюдается только у больных с сопутствующей уремии патологией сердца (ИБС) [24]. Результаты исследования, представленные в табл. 1, свидетельствуют о высокой частоте диастолической дисфункции левого желудочка, обусловленной преимущественно нарушением релаксации.

Помимо прогностического значения, исследование геометрии левого желудочка необходимо для выбора лечебной тактики. Так, при эксцентрической ГЛЖ основное внимание должно быть уделено нормализации объема циркулирующей крови, коррекции анемии и гиперпаратиреозидизма [6]. У больных с концентрической ГЛЖ целью лечения должна быть коррекция артериальной гипертензии, для чего предпочтительно использовать ингибиторы АПФ или блокаторы рецепторов ангиотензина II [32].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гипертрофия левого желудочка наблюдается у большинства больных с ХПН в додиализном периоде. У больных без сахарного диабета и ИБС (постинфарктный кардиосклероз) преобладает концентрический тип ГЛЖ, реже встречается эксцентрический. Факторами, определяющими развитие ГЛЖ в додиализном периоде ХПН, являются систолическое артериальное давление и анемия. Систолическая дисфункция левого желудочка в додиализном периоде наблюдается нечасто, в отличие от диастоличес-

кой дисфункции, которая имеет место у большинства больных и обусловлена преимущественно нарушением процессов релаксации.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Арутюнов Г.П., Вершинин А.А., Розанов А.В., Степанова Л.В. Влияние асептического воспаления при инфаркте миокарда на процессы ремоделирования и развитие недостаточности кровообращения // *Российск. мед. журн.*—1999.—№ 4.—С. 15–18.
2. Беленков Ю.Н. Роль нарушений систолы и диастолы в развитии сердечной недостаточности // *Тер. арх.*—1994.—№ 6.—С. 3–7.
3. Грачев А.В., Аляви А.Л., Ниязова Г.У., Мостовщиков С.Б. Масса миокарда левого желудочка, его функциональное состояние и диастолическая функция сердца у больных артериальной гипертонией при различных эхокардиографических типах геометрии левого желудочка сердца // *Кардиология.*—2000.—№ 3.—С. 31–38.
4. Шутов А.М., Кондратьева Н.И., Томниковская В.С., Тагирова Н.Т. Эффективность амбулаторного лечения артериальной гипертонии у больных с хронической почечной недостаточностью в додиализной стадии // *Кардиология 2000: Тезисы докладов конференции.*—М, 2000.—С. 237–238.
5. Abergel E., Tase M., Bohlader J. Which definition for echocardiographic left ventricular hypertrophy? // *Am. J. Cardiol.*—1995.—Vol. 75.—P. 489–503.
6. Amann K., Ritz E., Wiest G. et al. The role of parathyroid hormone for the activation of cardiac fibroblasts in uremia // *J. Am. Soc. Nephrol.*—1994.—Vol. 4.—P. 1814–1819.
7. 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.
8. Dahan M., Sichan P., Viron B. et al. Relationship between left ventricular hypertrophy, myocardial contractility, and load conditions in hemodialysis patients: an echocardiographic study // *Am. J. Kidney Dis.*—1997.—Vol. 30.—P. 780–785.
9. Devereux R.B., Alonso D.R., Lutas E.M. et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy comparison to necropsy findings // *Am. J. Cardiol.*—1986.—Vol. 57.—P. 450–458.
10. Foley R.N., Culeton B.F., Parfrey P.S. et al. Cardiac disease in diabetic end-stage renal disease // *Diabetologia.*—1997.—Vol. 40.—P. 1307–1312.
11. Foley R.N., Parfrey P.S. Cardiac disease in chronic uremia: clinical outcome and risk factors // *Adv. Renal. Replace. Ther.*—1997.—Vol. 4.—P. 234–248.
12. Foley R.N., Parfrey P.S., Harnett J.D. et al. Clinical and echocardiographic disease in patients starting end-stage renal disease therapy // *Kidney Int.*—1995.—Vol. 47.—P. 186–192.
13. Foley R.N., Parfrey P.S., Harnett J.D. et al. The prognostic importance of left ventricular geometry in uremic cardiomyopathy // *J. Am. Soc. Nephrol.*—1995.—Vol. 5.—P. 2024–2031.
14. Frei U., Schober-Halstenberg H-J. and the QuaSi-Niere task group for quality assurance in renal replacement therapy. Annual report of the German renal registry 1998 // *Nephrol. Dial. Transplant.*—1999.—Vol. 14.—P. 1085–1090.
15. Grossman W. Cardiac hypertrophy: useful adaptation or pathological process? // *Am. J. Med.*—1980.—Vol. 69.—P. 576–584.
16. Katz A.M. Cardiomyopathy of overload: a major determinant of prognosis in congestive heart failure // *N. Engl. J. Med.*—1990.—Vol. 322.—P. 100–110.
17. Kikkawa R., Kida Y., Haneda M. Nephropathy in type II diabetes — epidemiological issue as viewed from Japan // *Nephrol. Dial. Transplant.*—1998.—Vol. 13.—P. 2743–2745.
18. Klingbeil A.U., Schmieder R.E. Not all left ventricular hypertrophy is created equal // *Nephrol. Dial. Transplant.*—1999.—Vol. 14.—P. 2803–2805.
19. Koren M.J., Devereux R.B., Calase P.N. et al. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension // *Ann. Intern. Med.*—1991.—Vol. 114.—P. 345–352.
20. Krumholz H.M., Larson M., Levy D. Prognosis of left ventricular geometric patterns in the Framingham Heart Study // *J. Am. Coll. Cardiol.*—1995.—Vol. 25.—P. 879–884.
21. Levey A.S., Eknoyan G. Cardiovascular disease in chronic renal disease // *Nephrol. Dial. Transplant.*—1999.—Vol. 14.—P. 828–833.
22. Levin A., Singer J., Thompson R. et al. Prevalent left ventricular hypertrophy in the predialysis population: Identifying opportunities for intervention // *Am. J. Kidney Dis.*—1996.—Vol. 27.—P. 347–354.
23. Levin A., Thompson C.R., Ethier J. et al. Left ventricular mass index in early renal disease: impact of decline in hemoglobin // *Am. J. Kidney Dis.*—1999.—Vol. 34.—P. 125–134.
24. London G.M. Heterogeneity of left ventricular hypertrophy — does it have clinical implications? // *Nephrol. Dial. Transplant.*—1998.—Vol. 13.—P. 17–19.
25. London G.M., Pannier B., Guerin A.P. et al. Cardiac hypertrophy, aortic compliance, peripheral resistance, and wave reflection in end-stage renal disease: Comparative effects of ACE inhibition and calcium channel blockade // *Circulation.*—1994.—Vol. 90.—P. 2786–2796.
26. Mall G., Huther W., Schneider J. et al. Diffuse intermyocardiocytic fibrosis in uraemic patients // *Nephrol. Dial. Transplant.*—1990.—Vol. 5.—P. 39–44.
27. Parfrey P.S., Foley R.N., Harnett J.D. et al. Outcome and risk factors for left ventricular disorders in chronic uraemia // *Nephrol. Dial. Transplant.*—1996.—Vol. 11.—P. 1277–1285.
28. Sahn D.J., DeMaria A., Kissio J., Weyman A. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements // *Circulation.*—1978.—Vol. 58.—P. 1072–1083.
29. Schiller N.B., Shan P.M., Crawford M. et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography // *J. Am. Soc. Echocardiogr.*—1989.—Vol. 2.—P. 358–367.
30. Silberberg J.S., Barre P.E., Prichard S., Sniderman A.D. Left ventricular hypertrophy: an independent determinant of survival in end stage renal failure // *Kidney Int.*—1989.—Vol. 36.—P. 286–290.
31. Silberberg J.S., Racine N., Barre P., Sniderman A.D. Regression of left ventricular hypertrophy in dialysed patients following correction of anemia with recombinant human erythropoietin // *Can. J. Cardiol.*—1990.—Vol. 6.—P. 1–4.
32. Schmieder R.E., Schlaich M.P., Klingbeil A.U., Martus P. Update on reversal of left ventricular hypertrophy in essential hypertension (a meta-analysis of all randomized double-blind studies until December 1996) // *Nephrol. Dial. Transplant.*—1998.—Vol. 13.—P. 564–569.
33. Speiser B., Riess C.F., Schaper J. The extracellular matrix in human myocardium: Part I: Collagen I, III, IV and VI // *Cardioscience.*—1991.—Vol. 2.—P. 225–232.
34. Swynghedauw B., Rappaport L., Schwartz K. Heart failure: a disease of adaptation / Swynghedauw B., eds. *Research in Cardiac Hypertrophy and Failure.* Montrouge, France: INSERM // John Libbey Eurotext.—1990.—P. 679–686.
35. The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure // *Arch. Intern. Med.*—1997.—Vol. 157.—P. 2413–2446.
36. Vaziri S., Lason M., Laur M. Influence of blood pressure on left atrial size the Framingham Heart Study // *Hypertens.*—1995.—Vol. 25.—P. 1155–1160.

Поступила в редакцию 14.07.2001 г.

© Коллектив авторов, 2001
УДК 616.61-008.64-036.12-085.38-073.27-036.88

Ю.С.Михеева, А.В.Зуев, А.М.Есаян, И.Г.Каюков

ОЦЕНКА ПРИЧИН СМЕРТИ У БОЛЬНЫХ, ПОЛУЧАВШИХ ТЕРАПИЮ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕМОДИАЛИЗОМ

Yu.S.Mikheeva, A.V.Zuev, A.M.Essaian, I.G.Kayukov

CAUSES OF DEATH OF PATIENTS ON CHRONIC HEMODIALYSIS

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

РЕФЕРАТ

Проведено ретроспективное исследование причин смерти 58 больных, получавших лечение хроническим ацетатным гемодиализом в 1986–2000 г. Основными причинами смерти были: сердечно-сосудистые заболевания у 26 пациентов, нарушения мозгового кровообращения — у 14 и инфекционные осложнения — у 11 больных.

Во всех возрастных группах сердечно-сосудистые нарушения были ведущей причиной смерти. Инфекционные осложнения относительно чаще приводили к смерти молодых больных, а нарушения мозгового кровообращения — пожилых. У пациентов, умерших от кардиальных причин, выявлено статистически достоверное увеличение частоты нарушений ритма в зависимости от степени гипертрофии миокарда левого желудочка и указание на ишемическую болезнь сердца в анамнезе.

Таким образом, при ретроспективной оценке выявлены факторы, являющиеся предикторами высокого риска смерти диализных больных от сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: причины смерти, гемодиализ, частота смерти, сердечно-сосудистая смертность, аритмии.

ABSTRACT

A retrospective study of causes of death of 58 patients who had received chronic acetate dialysis treatment in 1986–2000 has shown that main causes of deaths were: cardiovascular diseases in 26, cerebrovascular accidents in 14 and infections in 11 patients. Cerebrovascular diseases were the main causes of death in all age groups. Infection led to death more often in young patients, and cerebrovascular accidents resulted in death in elderly patients. The patients who died from cardiac complications had statistically higher rate of arrhythmias depending on the degree of left ventricular hypertrophy and ischemic heart disease in the clinical histories. Thus, the retrospective analysis has revealed factors considered to be predictors of higher risk of death in dialysis patients from cardiovascular diseases.

Key words: causes of death, hemodialysis, death rate, cardiovascular mortality, arrhythmias.

ВВЕДЕНИЕ

Наиболее распространенными причинами смерти больных, получающих лечение хроническим диализом, являются сердечно-сосудистые осложнения, нарушения мозгового кровообращения и инфекции [4, 10].

Патология сердечно-сосудистой системы является ведущей причиной смерти во всех возрастных группах больных с терминальной хронической почечной недостаточностью (ХПН), получающих лечение хроническим гемодиализом (ГД) [9, 10]. Смертность диализных больных от сердечно-сосудистых заболеваний в 10 раз превышает таковую в общей популяции [5]

и составляет более 50% от общей смертности этих пациентов [1, 3, 6–8, 11].

В структуре смертности от сердечно-сосудистых заболеваний ведущее место занимают внезапная кардиальная смерть, острый инфаркт миокарда, сердечная недостаточность и аритмии [10].

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Для оценки причин смертности больных, получающих лечение хроническим ГД, мы провели ретроспективное исследование историй болезни умерших пациентов за период с 1986 по 2000 г. Всего умерли 58 больных с тер-

минальной ХПН, корригируемой хроническим ГД.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Основными причинами смерти были сердечно-сосудистые заболевания (26), нарушения мозгового кровообращения (14) и инфекционные осложнения (11) (рис. 1). Остальные 7 больных умерли от легочного и гастроудоденального кровотечений, кахексии, прогрессирования системной красной волчанки, прогрессирования рака, отказа от диализа, печеночной недостаточности.

В группе из 11 больных с инфекционными осложнениями 1 умер от туберкулеза легких и 10 — от сепсиса. Причинами последнего были: пневмония — 2, гангрена различной локализации — 3, нефрэктомия трансплантата — 1 и в 4 случаях генез сепсиса не установлен. 4 больных, умерших от сепсиса, страдали сахарным диабетом.

Из 14 больных, причиной смерти которых было нарушение мозгового кровообращения, у 6 констатировано субарахноидальное кровоизлияние. Достоверной разницы в дозе гепарина у пациентов, умерших в результате субарахноидального кровоизлияния и по другим причинам, мы не обнаружили ($p > 0,05$).

Больных с сахарным диабетом, умерших за этот период, было 7. Из них у 4 причиной смерти был сепсис (у 3 — вследствие гангрены и у 1 — пневмонии), у 2 — нарушения сердечного ритма и у 1 — ишемический инсульт.

Средний возраст умерших — $43,2 \pm 11,2$ года. Средняя продолжительность диализного лечения составила $35,78 \pm 31,6$ мес. Возраст и продолжительность диализного лечения у больных в трех основных группах по причинам смерти достоверно не отличались ($p > 0,05$).

Причины смерти больных, находившихся на диализе, в различных возрастных группах представлены на рис. 2. Как видно, патология сердечно-сосудистой системы являлась ведущей причиной смерти во всех возрастных группах (см. рис. 2).

В структуре смертности от сердечно-сосудистых заболеваний первое место занимают нарушения ритма сердца, в том числе вследствие гиперкалиемии, которые послужили причиной смерти у 10 больных. На втором месте — внезапная кардиальная смерть (8 пациентов), развившаяся у половины на дому или после завершения сеанса диализа. На третьем месте — сердечная недостаточность, которая привела к смерти 5 больных. У остальных 3 умерших причиной смерти были аневризмы отделов аорты и острый инфаркт миокарда. Структура смертности представлена на рис. 3.

Средний возраст больных, погибших от кардиальных причин, составил $43,46 \pm 9$ лет (колебания от 27 до 61 года). Средняя продолжительность диализного лечения — $37,69 \pm 30,15$ мес (колебания от 2 до 136 месяцев). Соотношение мужчин и женщин было равным.

Мы проанализировали результаты электрокардиографии (ЭКГ) и эхокардиографии (ЭХО-КГ) по данным историй болезни. Установлено, что у больных, причиной смерти которых были сердечно-сосудистые осложнения, гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) выявлялась в 100% случаев, тогда как у больных, умерших по другим причинам только в 75% ($p = 0,05$).

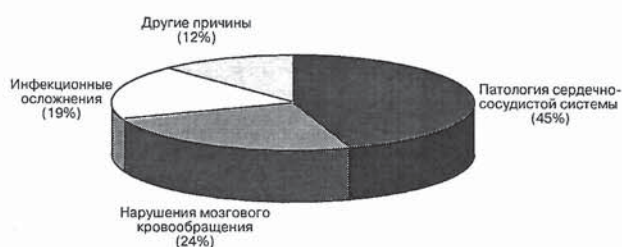


Рис. 1. Распределение причин смерти у диализных больных.

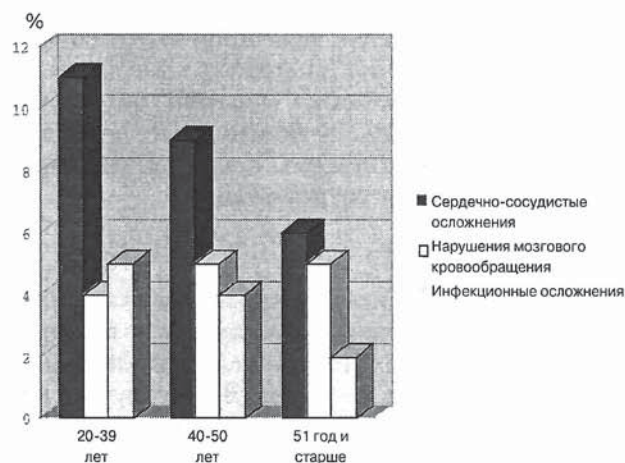


Рис. 2. Распределение причин смерти больных по возрастным группам.

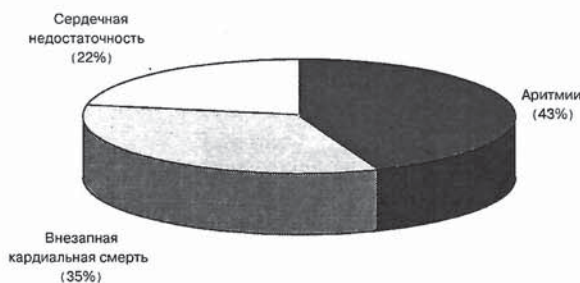


Рис. 3. Структура сердечно-сосудистой смертности у диализных больных.

Также у всех 26 пациентов, причиной смерти которых были кардиальные осложнения, при ЭХО-КГ-исследовании выявлено значительное атеросклеротическое поражение аорты, фиброз и кальциноз клапанов сердца и других структур миокарда. У диализных больных с другими причинами смерти указанные изменения обнаруживались достоверно реже (у 40%; $p=0,03$).

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) с клиническими проявлениями в виде стенокардии напряжения регистрировалась у 50% пациентов, умерших по кардиальным причинам. Тогда как среди больных, умерших по другим причинам, ИБС была констатирована только в 34% случаев ($p=0,05$) (рис. 4).

Мы не выявили статистически достоверных различий в основных биохимических параметрах, включая показатели азотемии и электролитов, исследованных в плановом порядке, у диализных больных, умерших по разным причинам.

Нарушения ритма сердца, в основном в виде пароксизмов фибрилляции предсердий и парной желудочковой экстрасистолии, зарегистрированные методом ЭКГ, встречались у 38,46% больных, впоследствии умерших в результате сердечно-сосудистых осложнений. В то же время у пациентов, причиной смерти которых было нарушение мозгового кровообращения, аритмии встречались при ЭКГ-исследовании лишь в 14,29%. У больных же, умерших вследствие инфекционных осложнений, нарушения ритма не регистрировались.

ОБСУЖДЕНИЕ

Нарушения мозгового кровообращения были более частой причиной смерти у больных старших возрастных групп и редко наблюдались в группе пациентов до 40 лет. В 43% случаев церебральной смерти непосредственной причиной было субарахноидальное кровоизлияние. Для того, чтобы определить, играет ли в этом

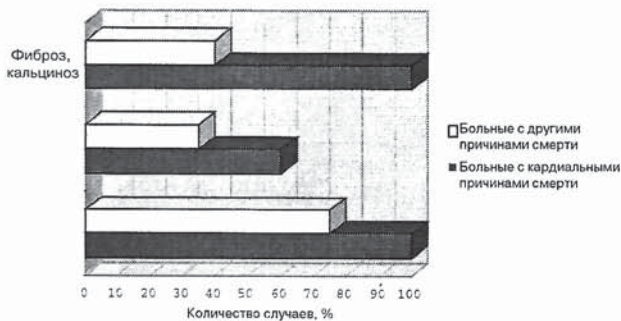


Рис. 4. Сравнение частоты ГЛЖ, ИБС, фибрирования и кальцификации структур миокарда у больных с кардиальными и некардиальными причинами смерти.

неблагоприятную роль гепаринизация при проведении диализа, необходим больший объем исследований.

Инфекционные осложнения чаще были причиной смерти у более молодых больных (20–50 лет), тогда как у пациентов старше 51 года они являлись крайне редкой причиной смерти. В группе умерших диализных больных с сахарным диабетом относительно частой причиной смерти был сепсис. Известно, что диализные больные относятся к группе высокого риска инфекционных осложнений вследствие наличия сосудистого доступа (артериовенозная фистула), дефектов клеточного иммунитета, функции нейтрофилов и системы комплемента [2]. Наличие сахарного диабета усугубляет данные нарушения. Большая частота инфекционных осложнений у молодых, возможно, объясняется более активным образом жизни и, соответственно, большей вероятностью стать мишенью инфекционных агентов.

Наши исследования подтверждают ведущее значение патологии сердечно-сосудистой системы в структуре смертности больных с ХПН, находящихся на лечении хроническим диализом. Нарушения ритма сердца и внезапная кардиальная смерть, в генезе которой предполагаются желудочковые аритмии высоких градаций, развившиеся внезапно, являются наиболее частыми причинами смерти в этой группе больных. По нашим данным, ГЛЖ является достоверным фактором риска возникновения аритмий. Колебания интервала Q-T не определялись. По нашим данным, у пациентов, которые умерли в результате сердечно-сосудистых осложнений, достоверно выше частота нарушений ритма, степень гипертрофии миокарда левого желудочка и ишемическая болезнь сердца в анамнезе по сравнению с больными, умершими от других причин.

Представленные результаты показывают важность проведения комплексной оценки состояния сердечно-сосудистой системы у гемодиализных больных и поиска предикторов развития опасных нарушений ритма, ведущих к смерти.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Основные причины смерти диализных больных: патология сердечно-сосудистой системы, в том числе нарушения мозгового кровообращения и инфекционные осложнения.

2. Во всех возрастных группах кардиальные причины смерти являются ведущими. Из них наиболее распространенными оказались нарушения ритма сердца, внезапная кардиальная смерть и сердечная недостаточность.

3. К предикторам высокого риска смерти по кардиальным причинам можно отнести регистра-

цию аритмий, наличие гипертрофии миокарда и ишемической болезни сердца в анамнезе.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Bleyer A.J., Russell G.B., Satko S.G. Sudden and cardiac death rates in hemodialysis patients // *Kidney Int.*—1999.—Vol. 55, № 4.—P. 1553–1559.
2. Khan I.H., Catto GRD. Long-term complications of dialysis: Infection // *Kidney Int.*—1993.—Vol. 43.—P. S143–S148.
3. Lopez-Gomez J.M., Verde E., Perez-Garcia R. Blood pressure, left ventricular hypertrophy and long-term prognosis in hemodialysis patients // *Kidney Int.*—1998.—Vol. 68.—P. S92–S98.
4. Mailloux L.U., Belluci A.G., Wilkes B.M. et al. Mortality in dialysis patients: Analysis of the causes of death // *Am. J. Kidney Dis.*—1991.—Vol. 18.—P. 326–335.
5. Morris S.T., Galiatsou E., Stewart G.A. et al. QT dispersion before and after hemodialysis // *J. Am. Society Nephrol.*—1999.—Vol. 10, № 1.—P. 160–163.
6. Morrison G., Michelson E.L., Brown S. Mechanism and prevention of cardiac arrhythmias in chronic hemodialysis patients // *Kidney Int.*—1980.—Vol. 17.—P. 811–819.
7. Neves P.L., Silva A.P., Bernardo I. Elderly patients in chronic hemodialysis: risk factors for left ventricular hypertrophy // *Am. J. Kidney Dis.*—1997.—Vol. 30, № 2.—P. 224–228.
8. Suzuki R., Tsumura K., Inoue T. et al. QT interval prolongation in the patients receiving maintenance hemodialysis // *Clinic. Nephrol.*—1998.—Vol. 49, № 4.—P. 240–244.
9. United States Renal Data System 1992 Data Report // *Am. J. Kidney Dis.*—1992.—Vol. 5, № 2.—P. 1–50.
10. United States Renal Data System 1999 Data Report // *Am. J. Kidney Dis.*—1999.—Vol. 34, Suppl 1.—P. S87–S94.
11. Zoccali C. Cardiovascular risks in uremic patients — is it fully explained by classical risk factors? // *Nephrol. Dial. Transplant.*—2000.—Vol. 15.—P. 454–457.

Поступила в редакцию 15.12.200 г.

© И.А.Васильева, Ю.С.Михеева, 2001
УДК 616.61-008.64-036.12-085.38-073.27-058

И.А.Васильева, Ю.С.Михеева

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ, ПОЛУЧАЮЩИХ ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКИМ АЦЕТАТНЫМ ГЕМОДИАЛИЗОМ

I.A.Vasilieva, Yu.S.Mikheeva

QUALITY OF LIFE IN PATIENTS ON CHRONIC ACETATE HEMODIALYSIS

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

РЕФЕРАТ

Обследованы 50 больных на хроническом ацетатном гемодиализе с целью оценки их качества жизни как субъективной удовлетворенности больных уровнем своего функционирования. Показано, что больные на ацетатном гемодиализе имеют пониженное качество жизни. Снижение качества жизни, в частности, физической активности пациентов может быть обусловлено наличием сопутствующей патологии, аффективных расстройств и неконструктивных способов совладания со стрессом.

Ключевые слова: качество жизни, гемодиализ.

ABSTRACT

Examinations of 50 patients on chronic acetate hemodialysis allowed the authors to evaluate their quality of life from the viewpoint of the patients' subjective satisfaction with the level of their functioning. The patients on acetate hemodialysis were shown to have a decreased quality of life. The worse quality of life, particularly of the level of the patient's activity may be due to a concomitant pathology, affective disorders and inadequate coping styles.

Key words: quality of life, hemodialysis.

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на значительные успехи в лечении больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН), в том числе получающих лечение гемодиализом (ГД), диагноз уремии и перспектива пожизненного диализного лечения по-прежнему внушают непосвященным чувство страха и безнадежности. И даже когда лечение идет успешно и появляются реальные перспективы, возвращение к нормальной, полноценной жизни может стать серьезной психологической проблемой для больного. Лечение хроническим ГД сопряжено с постоянной витальной угрозой, приводит к изменениям в физической, психологической и социальной сферах, к формированию новой, «искусственной» формы жизни. Это обуславливает необходимость адаптации индивидуума к изменившимся условиям. Процессы психической адаптации больного к серьезному заболеванию и достаточно травматичному, с психологической точки зрения, лечению связаны, в частности, со способностью человека справляться со сложными ситуациями, с использованием так называемых копинг-механизмов, или механизмов совладания со

стрессом. Копинг-механизмы оказывают существенное влияние на поведение человека и в последние десятилетия привлекают внимание отечественных и зарубежных исследователей [4, 6, 7].

Если в период становления диализной технологии основным критерием эффективности лечения пациентов с терминальной ХПН была продолжительность жизни, то в настоящее время все более актуальной становится проблема не просто «выживания» больного, но и качества его жизни [2, 3, 5, 8]. Для улучшения качества жизни (КЖ) больных, находящихся на лечении хроническим ГД, необходима коррекция симптомов и осложнений уремического синдрома и так называемой связанной с ГД патологии, прогрессирующей во времени [9]. Несомненно, что чем более полно достигнута компенсация уремического синдрома, подтвержденная данными объективных исследований, тем выше КЖ. Однако прямой взаимосвязи между степенью компенсации уремии и контролем за осложнениями, с одной стороны, и КЖ больных, с другой, нет [1]. Это связано с тем, что оценка КЖ происходит на субъектив-

ном уровне и зависит не только от чисто медицинских характеристик состояния здоровья, но и от психологических и социальных факторов.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 50 больных, получавших лечение хроническим ацетатным ГД в Республиканской больнице г. Петрозаводска. Средний возраст составил $43,0 \pm 1,6$ лет (колебания — от 22 до 68 лет). Длительность хронического заболевания почек — $174,5 \pm 16,2$ мес. Продолжительность лечения ГД — от 1 до 144 мес, средняя — $40,4 \pm 5,2$ мес. Структура заболеваний в основе ХПН: хронический гломерулонефрит — у 34 больных (68%), сахарный диабет — у 6 (12%), поликистоз почек — у 5 (10%), пиелонефрит — у 3 (6%), нефросклероз и интерстициальный нефрит — у 2 (4%). Артериальная гипертензия (АГ) отмечена у 48 больных (96%), у большинства пациентов — умеренная. Анемия разной степени выраженности наблюдалась у 45 больных (90%). ГД был адекватным: очищение по показателям мочевины и креатинина происходило более, чем в 2 раза, средний индекс $KT/V=1,1$. Среднее количество часов ГД в неделю составило $9,6 \pm 0,3$. Использовали систему очистки воды.

Для оценки психического состояния больных применяли шкалу самооценки депрессии Зунга, шкалу личностной и реактивной тревожности Спилбергера, для изучения копинг-поведения — опросник Э.Хейма. Также в исследовании использована методика для оценки субъективной удовлетворенности качеством жизни SF-36 Health Status Survey [10].

Показатели КЖ больных, получавших ацетатный ГД, сопоставлялись с оценками КЖ пациентов, находившихся на лечении бикарбонатным ГД. Группа сравнения состояла из 27 больных, средний возраст — $42,1 \pm 3,1$ года, длительность ГД — $83,3 \pm 12,7$ мес.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета прикладных программ Excel 95, с определением средних значений (\bar{X}), средней ошибки (m), *t*-критерия Стьюдента; применяли линейный корреляционный анализ.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Среди обследованных больных выраженность личностной тревожности, в среднем, составила $50,3 \pm 1,2$ баллов, что соответствует высокой степени личностной тревожности как стабильной черты человека. Реактивная, или ситуативная, тревожность в целом по группе больных также была достаточно выраженной и составила $49,2 \pm 1,3$ балла.

В нашем исследовании у 32 больных (64%)

встречались депрессивные расстройства различной степени выраженности: у 16 больных отмечена депрессия легкой степени, у 15 больных — депрессия умеренной степени и только у одного пациента констатирована тяжелая, выраженная депрессия (сумма баллов по шкале Зунга составила 79). Среди больных с депрессивными расстройствами женщин было в 2,5 раза больше, чем мужчин.

Легкая депрессия проявлялась, как правило, в сниженном настроении, слезливости, раздражительности, беспокойстве. В более тяжелых случаях имели место чувство безысходности, пессимистическая оценка будущего, усталость от жизни и даже суицидальные тенденции. Для всех больных были типичны расстройства сомнического типа в виде затрудненного засыпания, интрасомнических нарушений (сон с пробуждениями, тревожные сновидения), утраты чувства сна, отсутствия чувства отдыха после пробуждения.

Результаты оценки КЖ больных, получавших лечение хроническим ацетатным ГД, по сравнению со здоровыми лицами приведены в табл. 1.

Как и следовало ожидать, практически все исследованные параметры КЖ у больных, находившихся на лечении ГД, значительно хуже, чем у здоровых. Особенно резко диализные больные отличаются от группы здоровых по показателям физического состояния, общего состояния здоровья. В несколько меньшей степе-

Таблица 1

Качество жизни больных на хроническом ацетатном ГД по данным методики SF-36 в сравнении со здоровыми

Показатель качества жизни	Больные на ацетатном гемодиализе ($\bar{X} \pm m$)	Здоровые лица ($\bar{X} \pm S$)	p
PF	$61,3 \pm 3,5$	$96,0 \pm 21,2$	<0,001
RP	$32,0 \pm 5,5$	$90,0 \pm 19,8$	<0,001
BP	$66,0 \pm 4,0$	$89,7 \pm 19,1$	<0,01
GH	$34,2 \pm 2,3$	$73,2 \pm 17,6$	<0,001
VT	$48,5 \pm 2,7$	$62,2 \pm 14,2$	<0,05
SF	$62,0 \pm 3,9$	$85,0 \pm 18,8$	<0,01
RE	$52,0 \pm 6,0$	$65,0 \pm 15,0$	<0,05
MN	$55,9 \pm 2,6$	$63,3 \pm 14,5$	—

Примечание. Здесь, в табл. 2 и на рисунке: PF — способность выдерживать физические нагрузки; RP — влияние физического состояния на повседневную деятельность; BP — болевой синдром; GH — общее состояние здоровья; VT — активность, энергичность; SF — социальное функционирование; RE — влияние эмоционального состояния на повседневную деятельность; MN — психическое здоровье.

ни снижены по сравнению со здоровыми лицами оценка жизненной активности, влияние эмоционального состояния на выполнение повседневной деятельности и показатель социального функционирования. Физическое состояние больных на ацетатном ГД значительно (по сравнению с нормой) ограничивает выполнение различных видов повседневной деятельности, препятствует участию в труде, активному отдыху. Активность больных резко снижена, они повышено утомляемы, астенизированы. Высокой степени выраженности достигает болевой синдром. Боль отрицательно сказывается на способности пациентов справляться с ежедневными нагрузками, включая работу по дому и вне дома. В целом, оценка своего здоровья диализными больными по сравнению со здоровыми лицами снижена в 2 раза.

Результаты сравнительного анализа КЖ больных, находившихся на лечении ацетатным и бикарбонатным ГД, представлены в табл. 2. Больные на ацетатном ГД отличаются в худшую сторону по показателям общего состояния здоровья и влияния эмоционального состояния на повседневную деятельность, что согласуется с литературными данными. Однако по ряду индикаторов КЖ статистически значимых различий между этими двумя группами пациентов не обнаружено. Так же, как и при лечении ацетатным ГД, у больных, получавших бикарбонатный ГД, значительно снижены по сравнению с нормой показатели физической активности, способности к выполнению видов деятельности, связанных с физическими нагрузками: ходьба, подъем по лестнице, поднятие тяжестей. Болевой синдром ограничивает жизненную активность больных. Не столь существенно снижен по сравнению с нормой показатель социального функционирования. А удовлетворенность больных своим психическим состоянием — на том же уровне, что и в здоровой популяции.

Улучшению КЖ больных может способствовать использование конструктивных копинг-механизмов (табл. 3). Конструктивные способы совладания с трудностями отмечены в нашем исследовании больных, получавших ацетатный ГД, в 37% случаев, конструктивные в сумме с относительно конструктивными — в 64%.

В поведенческой сфере неконструктивные механизмы зарегистрированы у 26 больных (52%), конструктивные — у 9 (18%) и относительно конструктивные — у 15 (30%). Среди конструктивных механизмов преобладали обращение за помощью у 5 больных (10%), альтруизм и сотрудничество — по 2 больных (по 4%). Эти психологические механизмы могут лежать в основе активного вовлечения больных в про-

Таблица 2

Качество жизни больных, находящихся на лечении ацетатным и бикарбонатным гемодиализом

Показатель качества жизни	Ацетатный гемодиализ ($\bar{X} \pm m$)	Бикарбонатный гемодиализ ($\bar{X} \pm m$)	p
PF	61,3±3,5	63,2±6,3	—
RP	32,0±5,5	33,9±7,8	—
BP	66,0±4,0	49,4±5,2	<0,05
GH	34,2±2,3	47,9±2,9	<0,05
VT	48,5±2,7	49,3±3,3	—
SF	62,0±3,9	63,5±4,8	—
RE	52,0±6,0	66,6±8,9	< 0,05
MH	55,9±2,6	63,4±2,7	—

Таблица 3

Распределение копинг-механизмов среди больных, находившихся на лечении ацетатным ГД

Копинг-механизм	Тип	Количество больных	%
Поведенческая сфера			
1. Отвлечение	OK	13	26
2. Альтруизм	K	2	4
3. Активное избегание	HK	20	40
4. Компенсация	OK	2	4
5. Отступление	HK	6	12
6. Сотрудничество	K	2	4
7. Обращение за помощью	K	5	10
Познавательная сфера			
1. Игнорирование	HK	5	10
2. Смирение	HK	9	18
3. Диссимуляция	HK	1	2
4. Сохранение апломба	K	15	30
5. Проблемный анализ	K	2	4
6. Относительность	OK	2	4
7. Религиозность	OK	6	12
8. Растерянность	HK	5	10
9. Придача смысла	OK	1	2
10. Установка собственной ценности	K	4	8
Эмоциональная сфера			
1. Протест	K	2	4
2. Эмоциональная разрядка	OK	4	8
3. Подавление эмоций	HK	15	30
4. Оптимизм	K	23	46
5. Пассивная кооперация	OK	3	6
6. Покорность	HK	1	2
7. Самообвинение	HK	1	2
8. Агрессивность	HK	1	2

Примечание. K — конструктивный копинг-механизм; HK — неконструктивный; OK — относительно конструктивный.

цесс лечения, соблюдения режима ГД и терапевтических рекомендаций.

Из неконструктивных механизмов для больных на ГД типичны активное избегание — у 20 больных (40%) и отступление — у 6 больных (12%). Эти варианты поведения в сложной ситуации могут проявляться в психологической изоляции больного, пассивности, отвлечении от проблем болезни и лечения ГД, что негативно отражается на соблюдении лечебного режима.

Следующая сфера рассмотрения способов преодоления трудностей — когнитивная (оценка пациентом ситуации своей болезнью). В когнитивной сфере конструктивные механизмы отмечены у 21 больного (42%), относительно конструктивные — у 9 (18%) и неконструктивные — у 20 (40%). Из конструктивных вариантов чаще всего встречается «сохранение апломба», что выражается в самообладании, стремлении не показывать своего состояния — у 15 больных (30%). Это может быть расценено как гиперкомпенсация специфического чувства вины и неполноценности, свойственного ГД больным. Встречается также «установка собственной ценности» — у 4 больных (8%), для которой характерна уверенность больного в том, что в будущем он сумеет разрешить ситуацию своими силами. У 2 больных (4%) отмечается «проблемный анализ» (стремление детально проанализировать ситуацию).

Из неконструктивных механизмов в познавательной сфере наиболее распространенным является «смирение» у 9 больных (18%). Для 5 больных (10%) характерно «игнорирование» сложной ситуации и еще для 5 больных — «растерянность» при соприкосновении с трудностями.

В аффективной сфере конструктивные копинг-механизмы отмечались у 25 больных (50%), относительно конструктивные — у 7 (14%) и неконструктивные — у 18 больных (33%).

Эмоциональная сфера копинга больных на ГД характеризуется преобладанием конструктивного механизма «оптимизм» — у 23 больных (46%). А из неконструктивных вариантов у 15 больных (30%) встретилось «подавление эмоций».

При анализе факторов, влияющих на показатели КЖ, установлено, что для физической составляющей КЖ имеет значение длительность болезни и продолжительность лечения ГД. Чем дольше период болезни и лечения ГД, тем хуже показатели, отражающие толерантность к физическим нагрузкам ($r=-0,38$; $p<0,01$; $r=-0,17$; $p<0,05$). Длительность заболевания также отрицательно сказывается на общем состоянии здоровья, жизненной активности, психическом здоровье ($r=-0,32$; $p<0,05$, $r=-0,38$; $p<0,01$,

$r=-0,29$; $p<0,05$) и положительно коррелирует с личностной тревожностью ($r=0,40$; $p<0,005$). Кроме того, замечено, что склонность к депрессивным расстройствам возрастает по мере увеличения продолжительности заболевания ($r=-0,51$; $p<0,0001$). Использование неконструктивных способов совладания с трудностями негативно влияет на КЖ больных. Так, например, с ростом частоты встречаемости копинг-механизма "растерянность" ухудшаются такие показатели КЖ, как оценка общего состояния здоровья, жизненная активность, социальное функционирование, психическое здоровье ($r=-0,33$; $p<0,05$, $r=-0,45$; $p<0,005$, $r=-0,33$; $p<0,05$, $r=-0,53$; $p<0,0001$; соответственно).

С ростом тревожности больных снижаются такие показатели КЖ, как общая оценка состояния здоровья ($r=-0,43$; $p<0,005$) и влияние физического состояния на повседневную деятельность ($r=-0,36$; $p<0,02$). Повышение уровня депрессии связано со снижением большинства показателей КЖ: толерантности к физическим нагрузкам ($r=-0,49$; $p<0,001$), общего состояния здоровья ($r=-0,43$; $p<0,002$), жизненной активности ($r=-0,50$; $p<0,001$), ростом интенсивности болевого синдрома ($r=-0,57$; $p<0,0001$).

По мере увеличения продолжительности лечения ГД растет инвалидизация больных ($r=0,36$; $p<0,02$).

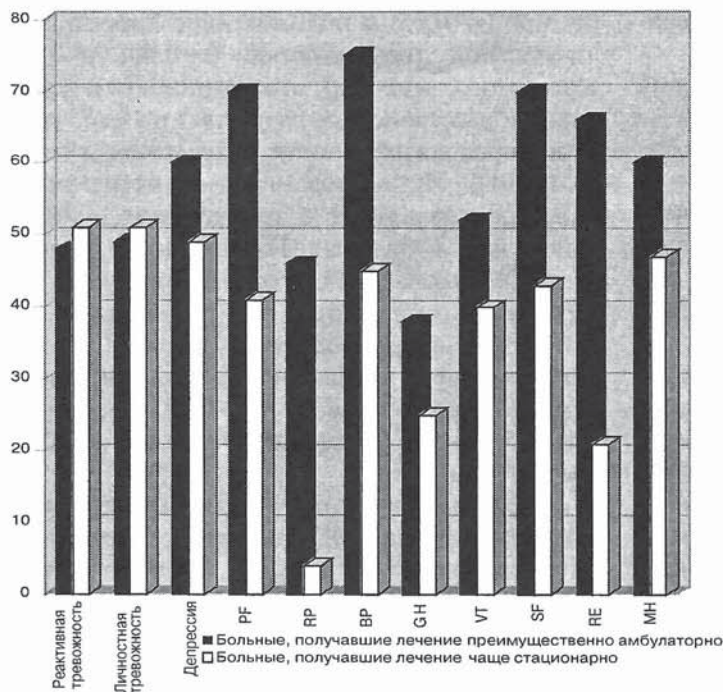
Больные с анемией среди копинг-механизмов в поведенческой сфере чаще выбирают «обращение за помощью» ($r=-0,33$; $p<0,05$).

Установлены статистически значимые различия в психическом статусе и КЖ между пациентами, которые получают лечение преимущественно амбулаторно, и больными, которые часто лечатся в стационаре (рисунок). При частых госпитализациях снижается субъективная удовлетворенность жизнью по всем показателям.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования свидетельствуют о снижении по сравнению со здоровыми лицами КЖ у больных, получавших лечение хроническим ацетатным ГД. Особенно существенно страдает физическая составляющая КЖ. Снижена устойчивость к физическим нагрузкам, выражен болевой синдром. В то же время удовлетворенность больных своим психическим здоровьем практически не отличается от нормы, что, вероятно, связано с действием механизмов психологической защиты и использованием конструктивных способов совладания с трудностями.

При сравнительном анализе КЖ больных в зависимости от вида диализирующего раство-



Усредненные показатели качества жизни, тревоги и депрессии у больных, получавших лечение ацетатным ГД преимущественно амбулаторно и стационарно.

По оси ординат: реактивная тревожность, личностная тревожность, депрессия (баллы); PF — MH (%).

ра установлено, что больные на ацетатном ГД склонны к более низкой оценке своего здоровья, а их эмоциональное состояние налагает больше ограничений на повседневную деятельность. В то же время по ряду показателей субъективной удовлетворенности жизнью достоверных различий между больными, находившимися на лечении ацетатным и бикарбонатным ГД, не определяется. А интенсивность болевого синдрома несколько выше в группе бикарбонатного ГД. Вероятно, такие результаты связаны с тем, что средняя продолжительность лечения ацетатным ГД была относительно невелика, что обусловило значительную соматическую и социальную сохранность больных. Пациенты из группы сравнения, находившиеся на лечении бикарбонатным ГД, отличались заметно большей длительностью лечения, что сказалось на их соматическом состоянии. Более тяжелое соматическое состояние, наличие осложнений обусловило несколько большую выраженность болевого синдрома и отразилось на некоторых других показателях КЖ, т. е. длительность терапии ГД нивелировала различия по КЖ больных в зависимости от вида диализирующего раствора. Полученные данные свидетельствуют о более медленном снижении КЖ больных при лечении бикарбонатным ГД, чем при ацетатном.

При большой продолжительности ГД-терапии бикарбонатный ГД будет более предпочтителен с точки зрения удовлетворенности больных своим КЖ.

Несмотря на тяжесть соматического состояния и угрозу жизни диализные больные достаточно часто используют конструктивные и относительно конструктивные способы совладания с трудностями, особенно в эмоциональной сфере, что лежит в основе их высокой удовлетворенности своим психическим здоровьем. И, наоборот, частота неконструктивных копинг-механизмов коррелирует со снижением КЖ.

Негативное влияние продолжительности болезни и лечения ГД на большинство показателей КЖ, по-видимому, обусловлено ростом частоты и тяжести осложнений.

Наличие тревожно-депрессивных расстройств отрицательно сказывается на КЖ больных.

Столь существенная разница в двух группах больных (преимущественно амбулаторных и стационарных) обусловлена менее тяжелым соматическим состоянием амбулаторных больных, а также меньшей частотой их контактов с пациентами, у которых имелись тяжелые осложнения диализного лечения или сопутствующая патология.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Адекватный ГД может обеспечить достаточно высокие показатели КЖ по психологическим и социальным характеристикам. В то же время удовлетворенность больных своими физическими возможностями существенно снижена по сравнению со здоровой популяцией. При лечении бикарбонатным ГД происходит более медленное снижение КЖ больных, чем при ацетатном. На КЖ пациентов оказывают влияние длительность заболевания и лечения ГД, а также психологические факторы (наличие тревоги, депрессии). В связи с этим коррекция психического состояния больных, а также активизация в процессе психотерапии конструктивных способов совладания со стрессом могут способствовать повышению эффективности лечебно-реабилитационных мероприятий. Преимущественно амбулаторное ведение больных позволяет достигнуть более полной психической адаптации и улучшить показатели КЖ.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Петрова Н.Н., Васильева И.А., Гаврик С.Л. Качество жизни больных при лечении перманентным гемодиализом и перитонеальным диализом // Нефрология.—1999.—Т. 3, № 1.—С. 88–92.
2. Петрова Н.Н., Васильева И.А., Саввина Н.Н. Качество жизни больных с хроническими заболеваниями почек на до-диализном этапе лечения // Нефрология.—1999.—Т. 3, № 3.—С. 57–61.
3. Петрова Н.Н., Тимофеев М.М., Челноков Б.Н., Васильев В.В. Эффективность гемодиализа и качество жизни больных // Нефрология.—1997.—Т. 1, № 3.—С. 77–81.
4. Чехлатый Е.И. Личность и межличностная конфликтность и копинг-поведение у больных неврозами и их динамика под влиянием групповой психотерапии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.—СПб., 1994.—25 с.
5. Killingworth A., van den Akker. The quality of life of renal dialysis patients: trying to find the missing measurement // Int. J. Nursing Studies.—1996.—Vol. 33, №1.—P. 107–120.
6. Lazarus R.S., Folkman S. Stress appraisal and coping.—N. Y., 1984.—445 p.
7. Lok P. Stressors, coping mechanisms and quality of life among dialysis patients in Australia // J. Advanced Nursing.—1996.—Vol. 23, № 5.—P. 873–881.
8. Moreno F., Lopez Gomez J., Sanz-Guagardo D. et al. Quality of life in dialysis patients. A Spanish multicentre study // Nephrol. Dial. Transplant.—1996.—Vol. 11, Suppl. 2.—P. 125–129.
9. Mozes B., Shabtai E., Zucker D. Differences in quality of life among patients receiving dialysis replacement therapy at seven medical centers // J. Clin. Epidemiol.—1997.—Vol. 50, № 9.—P. 1035–1043.
10. Ware J.E., Snow K.K., Kosinski M., Gandek B. SF-36 Health Survey Manual and Interpretation Guide.—Boston, 1993.—P. 1–22.

Поступила в редакцию 20.11.2000 г.

© Коллектив авторов. 2001
УДК 616.631.7:616.61-008.64:616.379-008.64

М.А.Шабунин, Ю.А.Ермаков, В.А.Добронравов, А.М.Есяян, И.Г.Каюков

ОСМОТИЧЕСКОЕ КОНЦЕНТРИРОВАНИЕ МОЧИ У БОЛЬНЫХ С ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИЕЙ

M.A.Shabunin, Yu.A.Ermakov, V.A.Dobronravov, A.M.Essaian, I.G.Kayukov

OSMOTIC CONCENTRATING URINE IN PATIENTS WITH DIABETIC NEPHROPATHY

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

РЕФЕРАТ

Исследована способность к осмотическому концентрированию мочи у 67 больных с сахарным диабетом (СД) I типа и наличием диабетической нефропатии (ДН) на фоне 18-часовой водной депривации. Показано, что концентрация креатинина сыворотки крови (Pcr) не всегда соответствует максимальным значениям осмоляльности мочи (Uosmmax). При этом пациенты с исходно низкими показателями осмоляльности мочи (Uosm), как правило, не способны ответить ее увеличением на водную депривацию. Предположено, что нарушение концентрирования мочи у обследованных больных могут быть в первую очередь связаны с наличием тубулоинтерстициальных повреждений, тогда как изменения доставки жидкости в разводящий сегмент нефрона или развитие осмотического диуреза имеют относительно меньшее значение. Не исключено также, что одним из ранних факторов, приводящих к снижению концентрационной способности почек, является нарушение процессов резквилибрации мочевины в почечной ткани.

Ключевые слова: диабет, нефропатия, осмоляльность, концентрирование.

ABSTRACT

An investigation of ability of the osmotic concentrating of urine in 67 diabetes mellitus (DM) patients with a stable glycemic profile against the background of 18 h water deprivation has shown that the concentration of blood serum creatinine (Pcr) does not always correspond to maximum values of urine osmolality (Uosmmax). Patients with the initially low values of urine osmolality (Uosm) can not, as a rule, increase it in response to water deprivation. A supposition is made that the disturbed concentrating of urine in the examined patients can be first of all related with tubulointerstitial lesions, while the less amount of liquid brought to the diluting segment of the nephron (against the background of the reduced glomerular filtration) or the development of osmotic diuresis were of less significance. It can not be excluded that one of the early factors leading to a decreased concentrating ability of the kidneys is the disturbed processes of re-equilibration of urea in the renal tissue.

Key words: diabetes, nephropathy, osmolality, concentrating.

ВВЕДЕНИЕ

В современной нефрологической литературе уделено много внимания патогенезу, клиническим проявлениям и лечению диабетической нефропатии (ДН). В большинстве исследований основное внимание сосредоточено на гломерулярных поражениях и развитии патогенетического механизма гиперфльтрации и внутриклубочковой гипертензии [4–6]. В тоже время при ДН имеют место и существенные тубулоинтерстициальные изменения [3]. Функциональные последствия таких повреждений изучены недостаточно. В этой связи мы попытались оценить способность к осмотическому концентрирова-

нию мочи на фоне 18-часовой водной депривации у больных с ДН, развившейся на почве сахарного диабета (СД) I типа.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследовании участвовали 67 больных с подтвержденным СД. Всем больным проводили 18-часовую водную депривацию по стандартной методике, принятой в НИИ нефрологии СПбГМУ с пятикратным сбором проб мочи. Исходная проба соответствовала состоянию водного комфорта на протяжении 6 ч дневного времени (9–15 ч). С 15 ч до 9 ч следующего дня больной прекращал прием жидкости. За этот

период выполняли сбор мочи в интервалах: 1-й — 15–17 ч, 2-й — 17–21 ч, 3-й — 21–1 ч, 4-й — 1–5 ч, 5-й — 5–9 ч. Исходно и по окончании депривационной пробы выполняли заборы венозной крови. При этом у всех пациентов как исходно и в конце нагрузочного теста уровень креатинина сыворотки крови не превышал 0,33 ммоль/л.

В зависимости от способности к максимальному осмотическому концентрированию мочи (U_{osmmax}) больные были разделены на 4 группы сравнения (табл. 1). Исходный уровень гликемии (P_{gl}) у исследуемых пациентов не различался (рис. 1).

В дальнейшем изучаемых больных дополнительно делили в зависимости от максимального уровня концентрации креатинина сыворотки крови ($P_{сгmax}$) на фоне депривационной пробы на две подгруппы: А- $P_{сгmax} < 0,16$ ммоль/л и Б- $P_{сгmax} > 0,16$ ммоль/л.

Выборки были сравнимы по числу наблюдений, возрасту, полу, длительности сахарного диабета.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью стандартного пакета программ (Statistica for Windows, 6.0). Рассчитывали математическое ожидание, стан-

дартную ошибку среднего. Оценивали результаты LSD-теста (аналога t-критерия для непарных сравнений), одномерного и многомерного дисперсионного анализов.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Первое, что обращало внимание — наличие более высокой концентрации креатинина сыворотки крови ($P_{сг}$) на протяжении всей нагрузочной пробы у больных группы I по сравнению с пациентами остальных изучаемых выборок (табл. 2).

Исходно у больных группы IV P_{osm} было значимо меньше, чем у пациентов групп I и II (табл. 3). В конце водной депривации заметно, что больные группы I имеют существенно большую P_{osm} , чем больные групп III и IV (см. табл. 3). Интересно отметить, что если у больных группы IV происходило достоверное нарастание P_{osm} от исходной пробы к 5-й, то у больных других изучаемых групп этого эффекта не наблюдалось (см. табл. 3). В тоже время больные группы I имели отчетливую тенденцию к гиперосмоляльности сыворотки крови в 5-м периоде (см. табл. 3).

При оценке как осмоляльности мочи (U_{osm}), так и концентрации мочевины в моче (U_{ur}) с помощью двухфакторного дисперсионного анализа (факторы- U_{osmmax} , период) выявляются ряд существенных различий между изучаемыми группами. Во-первых, величина U_{osmmax} отражает U_{osm} и, вероятно, эти показатели связаны с U_{ur} на протяжении всей депривационной пробы. Во-вторых, обращает на себя внимание монотонный характер кривых

Таблица 1

Правила формирования групп сравнения в зависимости от способности к максимальному осмотическому концентрированию мочи

Группа сравнения	Число больных	Максимальная осмоляльность мочи (мосм/кг H ₂ O)
I	17	<600
II	17	600–800
III	14	801–950
IV	19	>950

Таблица 2

Концентрация креатинина сыворотки крови у больных с сахарным диабетом на фоне 18-часовой водной депривации ($\bar{X} \pm m$)

Группа	Исходно (ммоль/л)	Окончание водной депривации (ммоль/л)
I	0,16±0,02 *&#	0,17±0,03 *&#
II	0,11±0,01 *	0,11±0,01 *
III	0,11±0,01 &	0,10±0,01 &
IV	0,09±0,01 #	0,10±0,01 #

Примечание. Символами отмечены достоверные межгрупповые различия ($p < 0,05$): *I–II, &I–III, #I–IV.

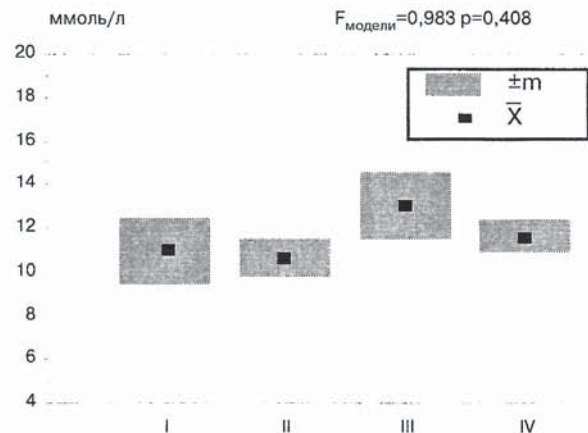


Рис. 1. Исходный уровень гликемии у больных с диабетической нефропатией в зависимости от способности к максимальному осмотическому концентрированию мочи.

По оси абсцисс — группа наблюдения.

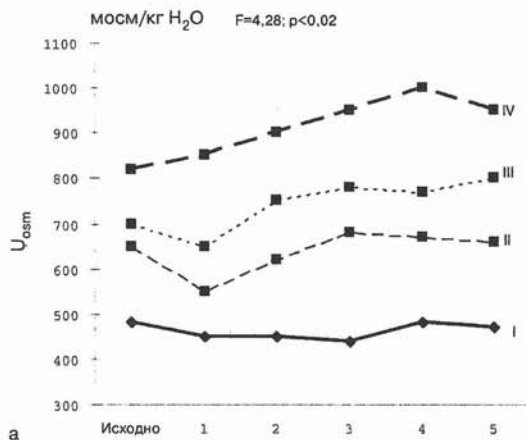
U_{osm} и U_{ur} на фоне нагрузки у больных группы I в отличие от соответствующих у пациентов других выборок (рис. 2).

Хотя аналогичный анализ и не выявил явных различий между всеми четырьмя группами в отношении осмотического клиренса (C_{osm}), реабсорбции осмотически свободной воды ($T_{H_2O}^c$), клиренса мочевины (C_{ur}), однако, при однофакторном дисперсионном анализе в каждой отдельно взятой группе (фактор- U_{osmmax}), отмечались значимо большие по абсолютной величине значения соответствующих показателей у больных группы IV по сравнению с I (рис. 3). Кроме того, наблюдались различия $T_{H_2O}^c$ и C_{ur} между группами II и IV, C_{ur} между группами I–III и II–III (см. рис. 3). При этом стоит отметить, что характер соответствующих кривых был практически однотипен, и влияние периода нагрузки на эти исследуемые показатели было незначимо ($F_{периода}$ во всех случаях не превышало 0,30; $p < 0,99$).

Таблица 3
Осмоляльность сыворотки крови у больных с сахарным диабетом на фоне 18-часовой водной депривации ($\bar{X} \pm m$)

Группа	Исходно (ммосм/кг H_2O)	Окончание водной депривации (мосм/кг H_2O)
I	296,2±4,1 *	301,8±2,5 *@
II	296,7±2,3 &	296,0±2,4
III	292,4±2,1	293,9±2,5 @
IV	287,6±1,9 *&#	291,5±1,1 *#

Примечание. Символами отмечены достоверные различия ($p < 0,05$); *I–IV, &II–IV, @I–III, #исходно-водная депривация.



При проведении трехфакторного дисперсионного анализа (факторы- U_{osmmax} , период нагрузки, P_{crmax}) существенных различий изучаемых показателей выявлено не было (рис. 4–8).

В то же время при проведении однофакторного дисперсионного анализа отдельно в каждой из основных групп (фактор- P_{crmax}) выявлены значимые различия U_{osm} между подгруппами А и Б в группе I на всем протяжении нагрузочной пробы (см. рис. 4). Интересно, что подобные различия не наблюдались в остальных изучаемых группах (см. рис. 4). Иначе говоря, во II, III и IV группах U_{osm} практически не зависело от P_{crmax} . Ни в одной из изучаемых групп не найдено отчетливого влияния P_{crmax} на C_{osm} и $T_{H_2O}^c$ (см. рис. 6–7). Однако у пациентов III группы выявлены более высокие значения C_{ur} у исследуемых с $P_{crmax} < 0,16$ ммоль/л (см. рис. 8).

ОБСУЖДЕНИЕ

Однозначная трактовка данных функционального обследования почек на дозотемических стадиях развития диабетической нефропатии достаточно сложна. Прежде всего это связано с развитием гиперфльтрации и возможной неадекватностью тяжести нефропатии значениям скорости клубочковой фильтрации, оцениваемой с помощью клиренса эндогенного креатинина [2].

С другой стороны, стоит отметить, что показатели U_{osm} и U_{ur} с изначально низкими значениями U_{osm} практически не изменялись на фоне водной депривации. Этот факт свидетельствует о грубых нарушениях осморегулирующей деятельности почек у подобных пациентов. Такие больные в основном входили в

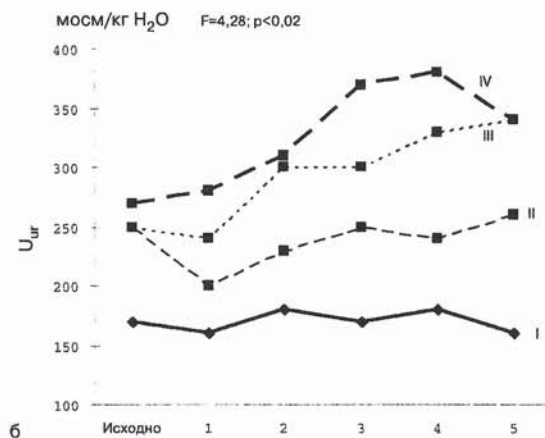


Рис. 2. Характер изменений осмоляльности мочи (а) и концентрации мочевины в моче (б) в зависимости от максимальной способности к осмотическому концентрированию мочи у больных с диабетической нефропатией на протяжении пробы с водной депривацией (данные двухфакторного дисперсионного анализа).

По оси абсцисс — нагрузочный период. I–IV — группы наблюдения.

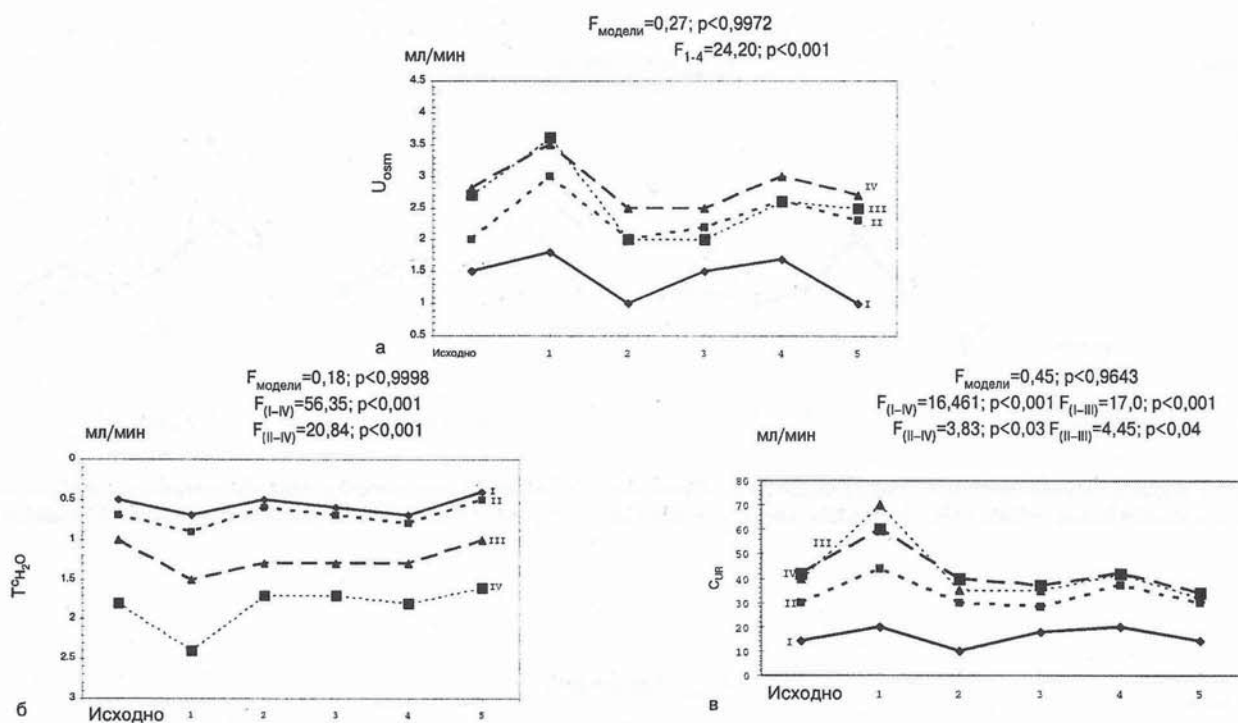


Рис. 3. Характер изменений осмотического клиренса (а), реабсорбции осмотически свободной воды (б) и клиренса мочевины (в) в зависимости от максимальной способности к осмотическому концентрированию мочи у больных с диабетической нефропатией на протяжении пробы с водной депривацией (данные однофакторного и двухфакторного дисперсионного анализов). I-IV — группы наблюдения. По оси абсцисс — нагрузочный период.

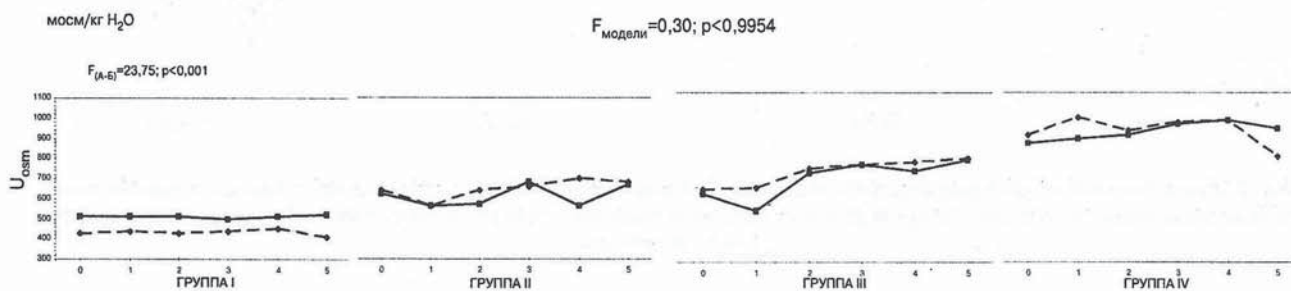


Рис. 4. Характер изменений осмоляльности мочи в зависимости от максимальной способности к осмотическому концентрированию мочи и максимальной концентрации креатинина сыворотки крови у больных с диабетической нефропатией. Здесь и далее на рис. 5-8: данные однофакторного и трехфакторного дисперсионного анализов. Сплошная линия — $P_{\text{сrmax}} < 0,16$ ммоль/л (подгруппа А), прерывистая линия — $P_{\text{сrmax}} > 0,16$ ммоль/л (подгруппа Б) в группах наблюдения I-IV. По оси абсцисс — нагрузочный период.

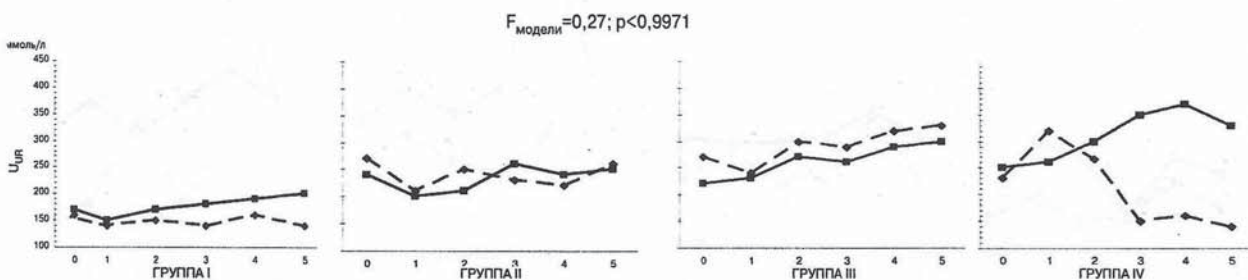


Рис. 5. Характер изменений концентрации мочевины в моче в зависимости от максимальной способности к осмотическому концентрированию мочи и максимальной концентрации креатинина сыворотки крови у больных с диабетической нефропатией на фоне водной депривации.

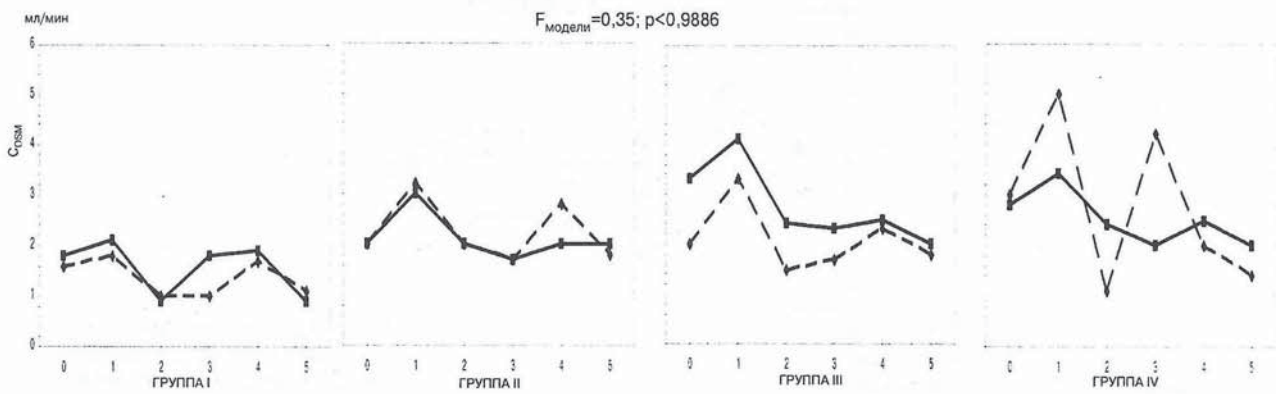


Рис. 6. Характер изменений осмотического клиренса в зависимости от максимальной способности к осмотическому концентрированию мочи и максимальной концентрации креатинина сыворотки крови у больных с диабетической нефропатией на фоне водной депривации.

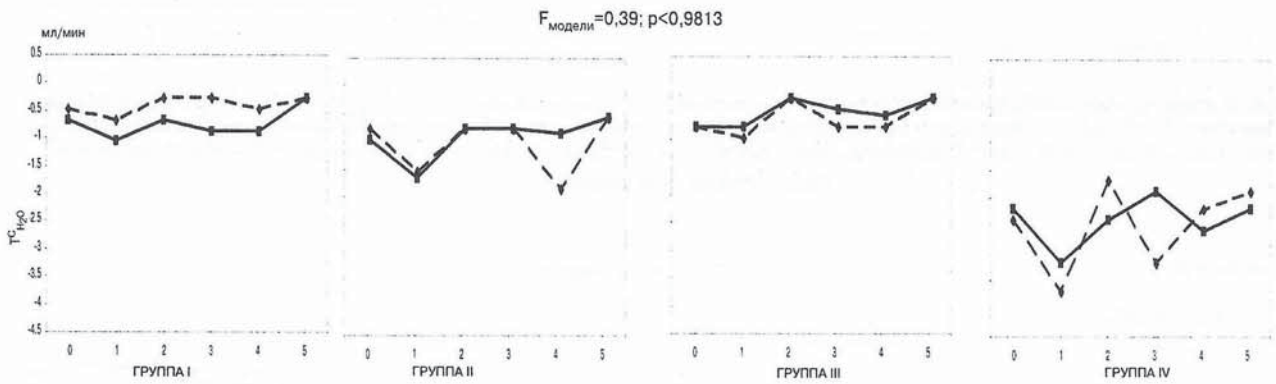


Рис. 7. Характер изменений реабсорбции осмотически свободной воды в зависимости от максимальной способности к осмотическому концентрированию мочи и максимальной концентрации креатинина сыворотки крови у больных с диабетической нефропатией на фоне водной депривации.

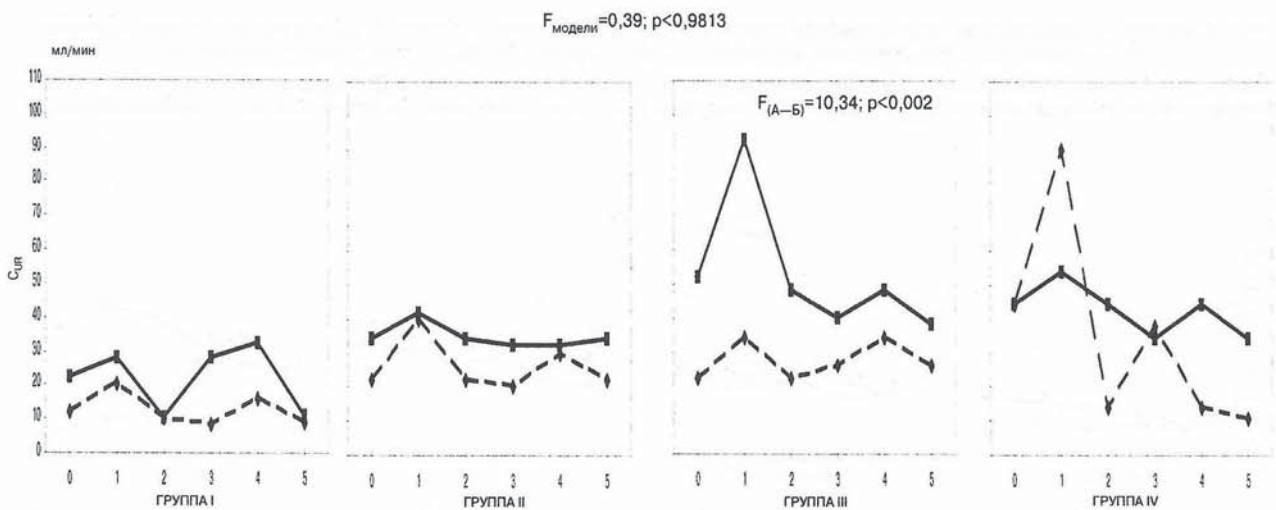


Рис. 8. Характер изменений клиренса мочевины в зависимости от максимальной способности к осмотическому концентрированию мочи и максимальной концентрации креатинина сыворотки крови у больных с диабетической нефропатией на фоне водной депривации.

группу I (см. рис. 2) и у них выявляли, в среднем, достоверно более высокие значения P_{cr} (см. табл. 2). Следовательно, резкого снижения способности к осмотическому концентрированию мочи у пациентов с ДН следует ожидать при развитии достаточно отчетливой азотемии. В то же время пациенты с формально нормальными значениями P_{cr} достоверно различались по максимальным концентрационным возможностям почек (см. рис. 2, табл. 2). Любопытно, что у больных с креатининемией влияние уровня P_{cr} на U_{osm} прослеживается достаточно отчетливо, и способность к максимальному концентрированию мочи у них снижалась параллельно нарастанию P_{crmax} (см. рис. 4). В то же время однократное транзитное повышение P_{cr} далеко не всегда ассоциируется со снижением концентрационной способности почек, поскольку даже в группах III и IV имелись пациенты с $P_{cr} \geq 0,16$ ммоль/л (см. рис. 4).

Попытка анализа почечной экскреции мочевины у обследованных больных дала, в общем, не очень много, так как изменения U_{ur} и C_{ur} были очень сходны с динамикой U_{osm} и C_{osm} в ходе депривационной пробы. Однако можно все же предположить, что нарушения транспорта мочевины в почках пациентов с ДН возникают несколько раньше, чем снижение способности к экскреции осмотически активных веществ в целом. Во всяком случае C_{osm} в выборке I достоверно отличался от такового в группе IV, при этом C_{ur} суммарно оказался значимо меньше в выборках I и II по сравнению с группами III и IV (см. рис. 3, 5). Конкретные изменения реэквилибрации мочевины в почечной ткани у больных с ДН остаются неясными.

Низкая способность к осмотическому концентрированию мочи у пациентов с ДН достаточно отчетливо ассоциируется с уменьшением реабсорбции осмотически свободной воды (см. рис. 3, б). Однако не вполне понятно, связано ли такое снижение $T_{H_2O}^c$ в группах I и II с уменьшением доставки жидкости в разводящий сегмент нефрона на фоне замедления скорости клубочковой фильтрации. Однако стоит обратить внимание, что $T_{H_2O}^c$ в выборках I и II очень близки (см. рис. 3, б), тогда как значения P_{cr} достоверно различаются (см. табл. 2). С другой стороны, в каждой отдельной выборке не зарегистрировано безусловное влияние P_{crmax} на $T_{H_2O}^c$ (см. рис. 7). Отсюда справедливо предположить, что снижение способности к осмотическому концентрированию у обследованных пациентов с СД, по крайней мере в группе II, связано в первую очередь с

наличием тубулоинтерстициальных поражений.

Необходимо отметить довольно высокие в целом значения C_{osm} и $T_{H_2O}^c$ в выборках III и, особенно, IV (см. рис. 3, а, б). Все это не исключает наличия у этих больных на фоне гипергликемии осмотического диуреза. Однако осмоляльность мочи у подобных пациентов остается достаточно высокой (см. табл. 1, рис. 2, а). Последнее может свидетельствовать о сохранности чувствительности медуллярных отделов собирательных трубочек к вазопрессину и относительно малых нарушениях реэквилибрации мочевины в интерстиции внутреннего мозгового вещества. Не исключено, что у таких пациентов выраженные тубулоинтерстициальные повреждения, свойственные пациентам с ДН, еще не развились или выражены в минимальной степени. Возможно также, что в условиях гиперфильтрации, характерной для начальных стадий ДН, и осмотического диуреза, приводящих к нарастанию загрузки дистальных отделов нефрона, развивается гипертрофия клеток почечных канальцев, сменяющаяся впоследствии их гибелью. В то же время при гипертрофии и начальных стадиях дистрофии канальцевых клеток стоит ожидать активации трансцеллюлярного транспорта ионов и воды [1]. Последнее может способствовать усилению реабсорбции воды и мочевины собирательными трубочками внутренней медуллы, тем самым внося свой вклад в сохранение способности к осмотическому концентрированию мочи у ряда пациентов с ДН (группы I и II в настоящем исследовании).

Дальнейшее изучение настоящей проблемы требует оценки характеристик почечного транспорта натрия, калия и хлора, что может существенно уточнить наши представления о механизмах изменений способности почек к концентрированию мочи при диабетической нефропатии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные свидетельствуют о весьма сложном генезе нарушений механизмов осмотического концентрирования мочи у больных с ДН. Многие стороны этого процесса остаются неясными. Интерпретация данных затрудняется возможным сочетанием гломерулярной гиперфильтрации с элементами осмотического диуреза и транзитным нарастанием концентрации сывороточного креатинина в ходе возмущающих гомеостатических воздействий на почки у некоторых пациентов. Однако более тщательный анализ результатов пробы с водной депривацией в ряде случаев, по-видимому, мо-

жет позволить выявить тубулоинтерстициальные повреждения. Тем не менее для повышения надежности трактовки концентрационного теста необходимо исследование почечной экскреции электролитов (натрия, калия, хлора) у больных с ДН.

В клиническом плане представляется важным то, что транзиторное повышение P_{cr} у больных с ДН не всегда свидетельствует о наличии грубых тубулоинтерстициальных изменений почек.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Ермаков Ю.А. Морфо-функциональные особенности прогрессирования хронического гломерулонефрита: Автореф. дис. ... канд.—Л., 1991.—18 с.

2. Bohle A., Biber E., Christensen J.A.. Hyperperfusion

injury of the human kidney in different glomerular diseases // *Am. J. Nephrol.*—1988.—Vol. 8.—P. 179–186.

3. Bohle A. Change of paradigms in nephrology — a view back and forward // *Nephrol. Dial. Transplant.*—1998.—Vol. 13.—P. 556–563.

4. Mogensen C.E. Natural history of renal function abnormalities in human diabetes mellitus, from normoalbuminuria to incipient and overt nephropathy // *The kidney in diabetes mellitus* / Ed. Brenner B.M., Stein J.—Melborn, 1989.—P. 19–49

5. Hostetter T.H., Rennker H.G., Brenner B.M. The case for intrarenal hypertension in the initiation and progression of diabetic and other glomerulopathies // *Am. J. Med.*—1982.—Vol. 72.—P. 375–380.

6. Zatz R., Meyer T.V., Rennker H.D. et al. Predominance of haemodynamic rather than metabolic factors in the pathogenesis of diabetic glomerulopathy // *Proc. Natl. Acad. Sci.*—1985.—Vol. 82.—P. 5963–5967.

Поступила в редакцию 10.12.2000 г.

© Коллектив авторов, 2001
УДК 612.466.2:616.613-002

М.К.Алчинбаев, Б.Г.Султанова, А.Ж.Карбаева

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ ПОЧЕЧНЫЙ РЕЗЕРВ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ПИЕЛОНЕФРИТОМ

M.K.Alchinbaev, B.G.Sultanova, A.Zh.Karabaeva

THE FUNCTIONAL KIDNEY RESERVE IN PATIENTS WITH CHRONIC PYELONEPHRITIS

Научный центр урологии им. Б.У.Джарбусынова, Алма-Ата, Казахстан

РЕФЕРАТ

Цель работы — изучить состояние резерва фильтрации при инфекционно-воспалительных заболеваниях почек. Методом J.P.Bosch и его модификацией проведено определение функционального почечного резерва (ФПР) 64 пациентам с различными формами хронического пиелонефрита, в том числе осложненного артериальной гипертензией.

При активном течении хронического пиелонефрита или наличии артериальной гипертензии прироста скорости клубочковой фильтрации (СКФ) не отмечается. В то же время при латентном течении хронического пиелонефрита после некоторого снижения происходит увеличение СКФ.

Таким образом, активность воспалительного процесса и артериальная гипертензия оказывают взаимное отрицательное влияние на величину ФПР.

Ключевые слова: почки, артериальная гипертензия, функциональный почечный резерв, хронический пиелонефрит, активность воспалительного процесса.

ABSTRACT

The aim of the work was to study the functional reserves of the kidneys (FRK) in patients with infectious diseases of the kidneys. The J.P.Bosch method and its modifications were used in order to determine the FRK in 64 patients with different kinds of chronic pyelonephritis including the complications of arterial hypertension. Patients with an active chronic pyelonephritis or arterial hypertension had no symptoms of growing glomerular filtration rate (GFR). At the same time in cases of chronic pyelonephritis after some diseases the GFR was increased. Thus, the active inflammatory process and arterial hypertension exert a combined negative influence upon the FRK.

Key words: kidneys, arterial hypertension, functional reserve of the kidneys, chronic pyelonephritis, activity of the inflammatory process.

ВВЕДЕНИЕ

Механизмы прогрессирования хронических заболеваний почек подразделяются на иммунные и неиммунные. В последнее время пристальное внимание клиницистов уделяется именно неиммунным механизмам, таким как артериальная гипертензия (АГ), протеинурия, метаболические, гемодинамические и гемокоагуляционные нарушения [10]. Среди них АГ — наиболее значимый фактор, поскольку в результате трансмиссии системной гипертензии и воздействия почечного ангиотензина-II происходит изменение тонуса артериол с развитием внутрисклобочковой гипертензии [11]. Основным барьером, защищающим сосудистое русло почек от перепадов системного давления, служат афферентные артериолы клубочков. При стойкой гипертензии они находятся в постоян-

ном гипертонусе и претерпевают наибольшие структурно-функциональные изменения: развивается их эластофиброз, а в последующем — гиалиноз. Клубочек спадается и вследствие ишемии и гипоксии склерозирован. Запускается при этом и эфферентная артериола с перитубулярными капиллярами, что приводит к гипоксии мозгового вещества почки и склерозу интерстиция [2, 8].

Несмотря на многогранность патогенеза неиммунного прогрессирования хронических заболеваний почек, в настоящее время одним из ведущих механизмов считается нарушение внутрисклобочковой гемодинамики с развитием внутрисклобочковой гипертензии и гиперфильтрации [3, 12]. Однако в работах В.М.Вреннера указывается, что гипертензия в капиллярах клубочков представляется в большей степени значи-

мой в механизме повреждения почек, нежели гиперфильтрация или гиперперфузия [1]. В связи с этим очевидна важность наиболее раннего выявления внутривисочечковой гипертензии, с этой целью и определяют функциональный почечный резерв (ФПР). Широко освещен в литературе метод определения ФПР при хронической почечной недостаточности, некоторых заболеваниях (сахарный диабет, первичный и вторичный гломерулонефрит), а также у здоровых людей [4–7]. Мы предлагаем использовать данный тест для диагностики доклинической стадии нарушений внутривисочечковой гемодинамики при различных формах хронического пиелонефрита (ХП), в том числе осложненного артериальной гипертензией.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Нами обследованы 64 пациента с первичным и вторичным ХП (42 женщины и 22 мужчины) в возрасте от 14 до 61 года, без признаков нарушения почечных функций (таблица). Контрольная группа состояла из 9 здоровых лиц в возрасте 17–54 года. Включенные в исследование пациенты разделены на 4 группы: ХП в стадии активного воспаления без АГ; ХП в стадии латентного воспаления без АГ; ХП в стадии активного и латентного воспаления с признаками АГ; ХП единственной почки.

Внутривисочечковую гемодинамику в контрольной группе исследовали при помощи определения ФПР, предусматривающим пероральную нагрузку мясным белком из расчета 1г/кг и водную нагрузку — 10 мл/кг массы тела. В дальнейшем мы изучали динамику уровня ФПР у больных с ХП в зависимости от степени активности воспалительного процесса, а также наличия АГ. При попытке оценить резерв фильтрационной способности данным методом у этих больных нами в ответ на белковую нагрузку через 2 ч увеличения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) не выявлено. Очевидно, это результат экссудативных процессов и пролиферативной мезенхимальной реакции, сопровождающих воспалительный процесс и приводящих к

разобщению тубулярных структур при ХП. Это вызывает более позднее включение в работу части нефронов, что проявляется первоначальным снижением СКФ. Поэтому мы несколько модифицировали пробу Bosch, определяя СКФ еще и через 4 ч от момента белковой нагрузки.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В группе здоровых лиц через 2 ч после белково-водной стимуляции получен прирост СКФ на $74,8 \pm 6,5\%$ (рис. 1). У больных с активным течением ХП СКФ не только не повышается через 2 и через 4 ч, а, наоборот, становится ниже базальной (рис. 2, а). Причем чем выше был исходный уровень СКФ, тем значительнее было его снижение. При исследовании ФПР у больных с ХП в стадии латентного воспаления через 2 ч после пероральной нагрузки белком выявлено снижение уровня СКФ ниже базального, а через 4 ч — повышение, и этот уровень превосходит исходный (рис. 2, б). Прирост СКФ составил $19,2 \pm 2,8\%$.

Оценивая резерв фильтрационной функции у больных с ХП, уже осложненным АГ, независимо от степени активности воспалительного процесса в почках прироста СКФ не отмечается даже через 4 ч (рис. 3).

Представляют интерес результаты, полученные нами при определении ФПР у лиц с ХП единственной почки, осложненным АГ в стадии латентного воспаления. Установлено увеличение СКФ через 2 ч после белковой нагрузки, а еще через 2 ч этот уровень несколько снизился, превышая, однако, базальный. Прирост СКФ составил $28,3 \pm 3,4\%$ (рис. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ

В контрольной группе через 2 ч от момента белково-водной нагрузки получено адекватное увеличение СКФ. Тогда как при оценке функциональных возможностей почки в условиях ХП выявлены неоднородные результаты. При активном течении ХП прироста СКФ не отмечается даже через 4 ч, так как это соответствует максимальной фильтрационной нагрузке,

Распределение больных ХП по нозологическим единицам

Нозологическая единица	Абс. число	%
Первичный ХП	37	57,8
Аномалии развития почек и почечных сосудов	11	17,2
Мочекаменная болезнь	7	10,9
Приобретенные кисты почек	9	14,1

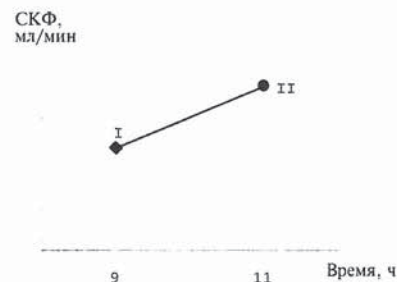


Рис. 1. Динамика уровня ФПР у здоровых лиц.

I — СКФ базальная; II — СКФ, стимулированная (через 2 ч).

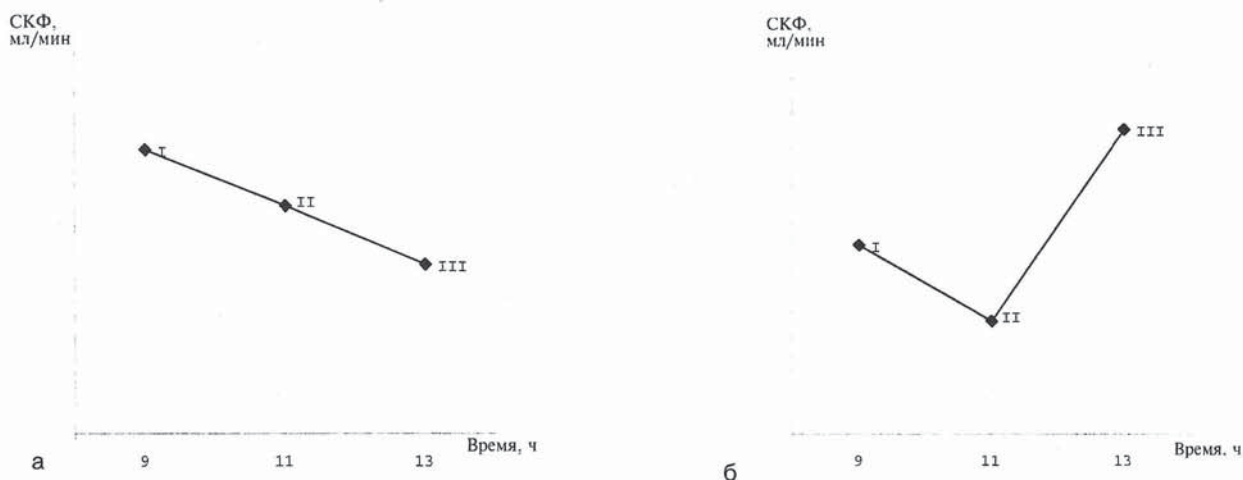


Рис. 2. Динамика уровня ФПР у больных с хроническим пиелонефритом без признаков артериальной гипертензии.

а — хронический пиелонефрит в стадии активного воспаления;

б — хронический пиелонефрит в стадии латентного воспаления.

I — СКФ базальная; II — СКФ, стимулированная через 2 ч; III — СКФ, стимулированная через 4 ч.

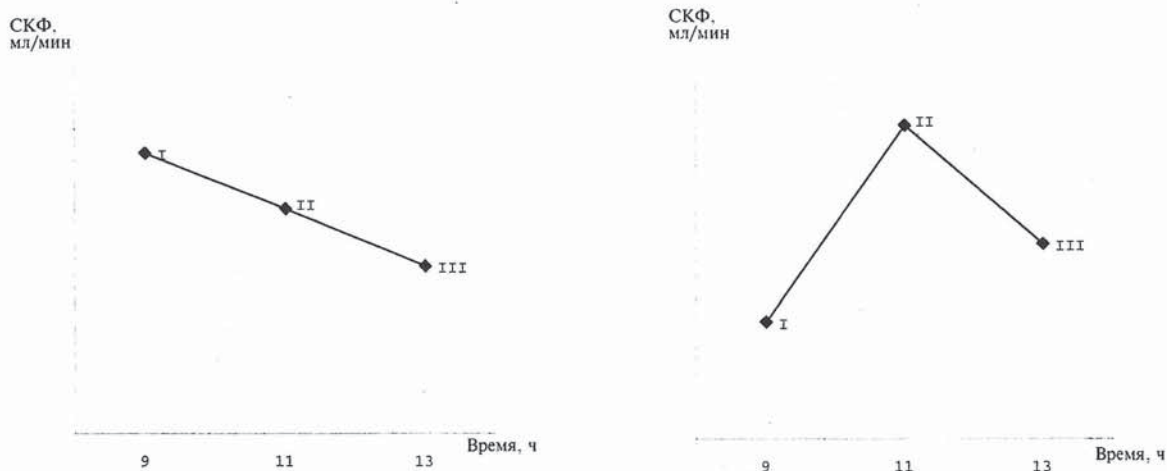


Рис. 3. Динамика уровня ФПР у больных с хроническим пиелонефритом, осложненным артериальной гипертензией.

I — СКФ базальная; II — СКФ, стимулированная через 2 ч;
III — СКФ, стимулированная через 4 ч.

Рис. 4. Динамика уровня ФПР у больных с хроническим пиелонефритом единственной почки.

I — СКФ базальная; II — СКФ, стимулированная через 2 ч;
III — СКФ, стимулированная через 4 ч.

когда все нефроны работают в предельно высоком режиме. Такая нагрузка, по нашему мнению, приводит к более быстрому истощению клубочкового аппарата почек и прогрессирующему нефросклерозу. При латентном течении ХП через 4 ч после стимуляции все же получено увеличение СКФ. В чем причина такого своеобразного ответа почки на стимуляцию? Логично предположить, что менее выраженная острота воспалительного процесса и, соответственно, более сохраненный капиллярный кровоток интерстиция обеспечивают хотя и замедленное, но вполне адекватное ступенчатое включение в работу функционально неактивных нефронов. Следствием этого является по-

вышение фильтрационной способности, что обеспечивает увеличение порога стимулированной СКФ с преобладанием над базальной. Однако при наличии АГ, независимо от остроты воспалительного процесса в почках, прироста СКФ не получено. Видимо, помимо капиллярно-паренхиматозного блока при воспалении, присоединение АГ вызывает дисбаланс между тонусом афферентной и эфферентной артериол с развитием внутриклубочковой гипертензии и усугублением нарушений внутрпочечной гемодинамики, обусловленных воспалительным процессом. Выявленное истощение ФПР у больных с ХП в стадии латентного воспаления при наличии АГ и сохранность его при том же

варианте ХП, но без признаков АГ, позволяет говорить о тесной связи гипертонии с нарушениями внутрпочечной гемодинамики. В то же время активность воспалительного процесса оказывает большое влияние на сохранность почечного резерва, так как сжатие отеком тубулярных структур вызывает повышение интратубулярного гидростатического давления в вышележащих отделах канальцев, что нарушает баланс сил Старлинга в гломерулярных капиллярах и способствует усилению явлений интрагломерулярной гипертензии за счет механического воздействия [9]. У больных с ХП единственной почки некоторое снижение СКФ-III по сравнению с СКФ-II, но с преобладанием над СКФ-I, вероятно, является результатом некоторого напряжения адаптационных механизмов в результате функциональной перестройки почки после односторонней нефрэктомии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Функциональное состояние почек зависит от степени активности ХП и наличия АГ. У пациентов с ХП в стадии активного воспаления отмечен более низкий уровень ФПР. Вероятно, в данном случае отек паренхимы вызывает сжатие тубулярных структур с последующим усилением интрагломерулярной гипертензии и, как следствие, замедление ответа на белковую нагрузку.

Таким образом, активность воспалительного процесса, нарушения внутрпочечной гемодинамики и артериальная гипертензия оказывают суммарное отрицательное влияние на состояние фильтрационной способности, а определение ФПР может служить дополнительным критерием активности ХП и эффективности патогенетической терапии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Бреннер Б.М. Механизмы прогрессирования болезни почек // Нефрология.—1999.—№ 4.—С. 23–27.
2. Гогин Е.Е. Артериальная гипертензия и почки // Тер. арх.—1997.—№ 6.—С. 65–68.
3. Кутырина И.М., Рогов В.А., Шестакова М.В., Зверев К.В. Гиперфильтрация как фактор прогрессирования хронических заболеваний почек // Тер. арх.—1992.—№ 6.—С. 10–15.
4. Кучер А.Г., Есаян А.М., Никогосян Ю.А. и др. Особенности функционирования почек здоровых людей в условиях гиперфильтрации // Нефрология.—2000.—№ 1.—С. 53–58.
5. Кучер А.Г., Есаян А.М., Никогосян Ю.А. и др. Воздействие однократных нагрузок умеренными дозами соевого и мясного белка на деятельность почек у здоровых добровольцев // Нефрология.—1998.—Т. 2, № 2.—С. 52–56.
6. Кучер А.Г., Есаян А.М., Никогосян Ю.А. и др. Особенности функционального ответа почек здоровых людей на нагрузки различными видами белка и его дериватов // Нефрология.—1999.—Т. 3, № 4.—С. 81–90.
7. Кучер А.Г., Есаян А.М., Шишкина Л.И. и др. Влияние нагрузок растительным и животным белком на функциональное состояние почек у здоровых людей // Нефрология.—1997.—Т. 1, № 2.—С. 79–84.
8. Мухин Н.А., Балкаров И.М., Бритов А.Н. и др. Тубулоинтерстициальный нефрит и артериальная гипертензия — клиническое и популяционное значение // Тер. арх.—1997.—№ 6.—С. 5–10.
9. Рябов С.И. Нефрология: Руководство для врачей.—СПб: Спец. лит-ра, 2000.—672 с.
10. Шулуток Б.И. Механизмы прогрессирования нефропатий // IV международный нефрологический семинар.—СПб.—1996.—С. 96–107.
11. Anderson S. Systemic and glomerular hypertension in progressive renal disease // *Kidney int.*—1988.—Vol. 34, Suppl. 25.—P. S119–S121.
12. Anderson S., Brenner B.M. Progressive renal disease: a disorder of adaptation // *Quart. J. Med.*—1989.—Vol. 70.—P. 185–189.

Поступила в редакцию 02.03.2001 г.

© Коллектив авторов, 2001
УДК 616.61-008.64-036.12-092.9

Н.А.Гавришева, О.Д.Ягмуров, А.В.Ботина, В.Л.Эммануэль

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МОДЕЛЬ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

N.A.Gavrisheva, O.D.Yagmourov, A.V.Botina, V.L.Emmanuel

AN EXPERIMENTAL MODEL OF CHRONIC RENAL FAILURE

Кафедры патофизиологии, патологической анатомии, лабораторной диагностики Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова, Россия

РЕФЕРАТ

Проведено экспериментальное моделирование хронической почечной недостаточности (ХПН). На изученной модели показано, что прогрессирование хронической почечной недостаточности связано с аутоагрессией почечной ткани. Делается вывод о прямой взаимосвязи между прогрессированием ХПН, развитием мембранозного гломерулонефрита и гломерулосклероза. Изученная экспериментальная модель отражает механизм и основные этапы развития ХПН и может быть использована для изучения различных аспектов этой патологии.

Ключевые слова: экспериментальная хроническая почечная недостаточность, патогенез, морфология.

ABSTRACT

Using the developed experimental model of chronic renal failure (CRF) it was shown that the progression of CRF was interrelated with the auto-aggression of the renal tissue. A conclusion is made of a strong correlation between the progressing of CRF and developing membranous glomerulonephritis and glomerulosclerosis. The experimental model shows the mechanism and main stages of the development of CRF and so it can be used to study different aspects of this pathology.

Key words: experiment, chronic renal failure, pathogenesis, morphology.

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая почечная недостаточность (ХПН) является клиническим синдромом, обусловленным необратимым и прогрессирующим повреждением почки. Вопросы патогенеза ХПН активно изучаются и широко обсуждаются в литературе. Морфологическим субстратом ХПН является нефросклероз, являющийся в большинстве случаев исходом хронического гломерулонефрита. В механизме развития хронического гломерулонефрита в настоящее время большое внимание уделяют аутоиммунным процессам [1, 2, 4]. В этой связи актуальным является создание адекватной модели ХПН, позволяющей изучать различные аспекты механизма прогрессирования гломерулосклероза. Целью настоящей работы явилось экспериментальное моделирование ХПН, а также исследование морфофункциональных изменений паренхимы и стромы почек в разные сроки развития патологии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследования проводились на беспородных крысах-самцах массой 150–230 г (питомник

«Рапполово» РАМН, Санкт-Петербург). Моделирование ХПН осуществлялось путем левосторонней нефрэктомии и одновременной электрокоагуляции ~ 25% коркового вещества правой почки. В качестве критериев оценки развития ХПН у крыс были выбраны такие параметры, как систолическое артериальное давление, измерение которого проводилось кровавым способом, а также содержание креатинина в сыворотке крови. Животные выводились из эксперимента через 2 мес (n=12), 4 мес (n=11), 6 мес (n=10) после проведения операции на почках.

Для гистологического исследования кусочки ткани почек после фиксации в 10% нейтральном формалине заливали в парафин. Гистологические срезы толщиной 5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, а также по ван Гизону, Джонсу и Массону. Анализ морфофункциональных изменений ткани почек проводили через 2 мес (n= 8), 4 мес (n=6) и 6 мес (n=11) после проведения операции на почках. Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программного пакета «Statgraphics».

РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведенные исследования выявили достоверное увеличение уровня систолического артериального давления и креатинина сыворотки крови на всех сроках развития ХПН (таблица).

Результаты морфологического исследования показали, что у животных со сроком развития ХПН 2 мес появляются изменения в почках, затрагивающие как паренхиму, так и стромально-сосудистый компонент ткани почек. В эти сроки отмечалось неравномерное полнокровие капиллярных петель клубочков с участками запустевания. В интеркапиллярном пространстве клубочков встречались в небольшом количестве гомогенные эозинофильные массы. В эпителии проксимальных канальцев выявлялась гиалиново-капельная дистрофия. В строме наблюдался отек с участками базофилии. Местами сосудистая стенка была отечной с участками гиперэластоза. Вышеописанные изменения ткани почек носили общепатологический характер. На более поздних сроках развития ХПН отмечались морфологические признаки аутоиммунного повреждения ткани почек с развитием мембранозно-пролиферативного гломерулонефрита, а также лобулярного (ХПН 4 мес) и диффузного (ХПН 6 мес) гломерулосклероза. При этом большинство клубочков были гипертрофированы и гиперклеточными за счет пролиферации преимущественно мезангиальных клеток и накопления гомогенных эозинофильных масс в интеркапиллярном пространстве. Кроме того, в эти сроки у экспериментальных животных наблюдалось утолщение и очаговое расщепление базальной мембраны клубочков (при сроке ХПН 4 мес преимущественно очагового характера и диффузного — при ХПН 6 мес). В некоторых случаях в корковом веществе почки наблюдались участки понефронного запустевания.

Признаки гломерулосклероза отмечались у животных при сроке ХПН 4 мес и затрагивали преимущественно клубочки корковой зоны. При ХПН 6 мес наблюдалось прогрессирование гломерулосклероза за пределы корковой зоны.

Это сопровождалось признаками «тиреоидизации» стромы, значительной лимфоидной инфильтрацией периваскулярных пространств с развитием гиперэластоза.

ОБСУЖДЕНИЕ

Развитие ХПН у опытных животных подтверждается стойким повышением артериального давления и достоверным увеличением уровня креатинина в крови на всех сроках исследования после проведения операции на почках.

Морфологическое изучение ткани почек на начальных этапах развития ХПН (2мес) характеризуется развитием неспецифических изменений изученных компонентов ткани почек. На более поздних сроках эксперимента было выявлено, что прогрессирование ХПН связано со специфическими повреждениями гломерулярного аппарата почек. Патологический процесс приобретает признаки аутоиммунного характера с развитием мембранозно-пролиферативного гломерулонефрита. На сроке ХПН 6 мес структурные изменения ткани почек отражаются в виде аутоиммунного повреждения гломерулярного аппарата с развитием гломерулосклероза. Полученные результаты позволяют предположить, что динамика морфологических изменений ткани почек на разных сроках эксперимента характеризует развитие и прогрессирование ХПН. Иницирование развития ХПН в данном случае, вероятно, связано с неспецифическим повреждением, а прогрессирование — с аутоиммунным механизмом. Аутоагрессия в данной модели, вероятно, обусловлена тем, что коагуляционный некроз паренхимы почек изменяет антигенные свойства структурных компонентов клубочков, что ведет к иммунному повреждению почки, хронизации воспалительного процесса и прогрессированию склерозирования. Полученные результаты показывают, что признаки аутоиммунного повреждения ткани почек появляются не сразу. Отмечается «немой» период, при котором отсутствуют четкие морфологические критерии развития иммунопатологической реакции. По-видимому, это может быть

обусловлено не только особенностями повреждающего фактора, но и иммунным статусом организма (наличием или отсутствием сенсibilизации). Возможно, определенное значение имеет время, необходимое для формирования реакции со стороны центральных органов иммуногенеза, которая, по данным последних публикаций, может иметь неоднозначный характер [1, 2]. Следует иметь в виду, что в прогрессировании ХПН может иметь значение компенсаторная ги-

Динамика показателей ХПН ($\bar{x} \pm m$)

Группы наблюдения	Концентрация креатинина в плазме крови, ммоль/л	Артериальное давление, мм рт. ст.
Контроль	0,046±0,004	100,1±0,3
2 мес ХПН	0,075±0,011*	123,9±11,3*
4 мес ХПН	0,079±0,011*	131,1±3,6*
6 мес ХПН	0,08±0,01*	125±10*

* — $p < 0,01$ (по сравнению с контрольной группой).

перифильтрация в интактных нефронах, которые могут подвергаться повреждению в результате длительного действия повышенного капиллярного давления и плазмотока, с развитием фокального гломерулосклероза [3].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, полученные результаты показали, что морфологические изменения на начальной стадии ХПН не носят иммуноспецифический характер. В дальнейшем при прогрессировании ХПН структурные нарушения ткани почек, по всей видимости, зависят от запуска механизмов аутоагрессии, а также усугубляющегося повреждения иммунной системы с развитием иммунодефицитного состояния.

Проведенное исследование свидетельствует, что используемая экспериментальная модель

ХПН адекватно отражает основные механизмы и стадийность развития данной патологии, поэтому может быть предложена для изучения различных аспектов данной патологии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Рябов С.И., Ракитянская И.А., Шутко А.Н. Почки и система иммунитета.—Л.: Наука,—1989.—150 с.
2. Ягмуров О.Д. Функциональная активность лимфоцитов селезенки и периферической крови у больных с хронической почечной недостаточностью // Нефрология.—1997.—№ 4.—С. 60–63.
3. Bohle A., Strutz F., Muller G.A. On the pathogenesis of chronic renal failure in primary glomerulopathies: a view from the interstitium //Exp. Nephrol.—1994.—№ 2.—P. 205–210.
4. Horii Y., Muraguchi A., Iwano M. et al. Involment of IL-6 in mesangial proliferative glomerulonephritis // J. Immunol.—1989.—Vol. 143.—P. 3349–3355.

Поступила в редакцию 15.03.2001 г.

© Коллектив авторов, 2001
УДК 615.382-07-06

Б.В.Третьяков, Е.А.Стецюк, С.Н.Петров

ПЛАЗМОЦИТОФЕРЕЗ

B.V.Tretiakov, E.A.Stetsyuk, S.N.Petrov

PLASMACYTOPHERESIS

Медицинский центр Центрального Банка России, Москва

Ключевые слова: плазмоцитозферез, методы, показания, проведение процедур, осложнения, лабораторный контроль.

Key words: plasmacytopheresis, methods, indications, procedures, complication, laboratory control.

Определение и терминология. Несмотря на то, что лечение методом кровопускания известно с античных времён, до сих пор имеются некоторые терминологические разночтения в той области медицины, которая применяет методы «отворения дурной крови».

В название лекции вынесен наиболее часто употребляемый в отечественной медицине обобщающий термин. Он наиболее полно передает суть проводимого процесса лечения. «Ферез» происходит от древнегреческого слова «Pheresis» и дословно означает «удаление какой-либо части единого целого». Соответственно, поскольку речь идёт о крови, первая часть термина определяет, что удаляется или плазма крови, или клеточные элементы крови, или и то, и другое. Для ещё более краткого описания воздействия используется термин «аферез», который без уточнения подразумевает, что происходит удаление какого-либо компонента крови. При терминологической детализации появляются указания, какой из элементов плазмы или клеток крови удаляется, например тромбоцитозферез или криоплазмоферез. Вместе с тем, в зарубежной и особенно англоязычной литературе при описании процедур, связанных с удалением плазмы, используется термин «терапевтический плазмообмен» («therapeutic plasma exchange») [17].

Являясь по сути синонимом плазмофереза, он более детально описывает происходящее — во время процедуры происходит удаление плазмы и восполнение объёма плазмозамещающими растворами. Поскольку в мировой практике удаление небольших объёмов плазмы (<0,5 объёма циркулирующей плазмы — ОЦП) признано нецелесообразным и не используется, в отече-

ственной медицине сформировалась традиция — процедуры удаления более 0,4–0,5 ОЦП называть плазмообменом, процедуры с удалением меньших объёмов — плазмоферезом. Подобная терминологическая путаница часто вызывает некоторые затруднения при обсуждениях, особенно с участием врачей других специальностей. Решение здесь простое. Поскольку ключевым различием между этими двумя терминами-синонимами является объём плазмы, все процедуры разделения крови на клетки и плазму называть или плазмообменом, или плазмоферезом, в зависимости от сложившихся традиций медицинского учреждения, но с обязательным указанием объёма удаленной плазмы (ОУП).

Общие показания. Необходимость владения теорией и практикой выполнения аферезных процедур врачами отделений гемодиализа определяется следующими посылками.

Во-первых, развитие терминальной ХПН вследствие висцеральных поражений ни коим образом еще не исключает лечение основного заболевания. При наличии определенных условий таким пациентам необходимо выполнение и аферезных процедур. В качестве примера подобных заболеваний можно привести ревматоидный артрит, системную красную волчанку, синдром Гудпасчера, подагру.

Во-вторых, участие врача-нефролога в лечении таких грозных состояний, как массивный внутрисосудистый гемодиализ или синдром длительного сдавления, целесообразно не на стадии развернутой острой почечной недостаточности, а с момента поступления пациента или диагностики заболевания. Поэтому нефролог должен не только указать на необходимость уменьшения степени повреждения почек путем интенсивного

“искусственного” выведения гемоглобина или миоглобина, но и при необходимости грамотно провести процедуру плазмообмена.

В-третьих, первое место среди причин смерти у пациентов на хроническом гемодиализе занимают сердечно-сосудистые заболевания, одной из основных причин которых являются гиперхолестеринемия и дислипотеидемия. При ограниченности медикаментозной и диетической коррекции этого состояния у диализных больных возможно включение в программу хронического гемодиализа селективных или полуселективных ферезных процедур по удалению атерогенных фракций липопротеидов.

В-четвертых, врач, владеющий методиками поведения афереза, кроме лечения состояний, связанных с поражением почек, может быть привлечен к лечению пациентов с другой патологией, требующих выполнения аферезных процедур.

Суммируя вышесказанное, хочется заметить, что выполнение аферезных процедур является все-таки методом лечения заболеваний, явившихся причиной ХПН, или сопутствующих заболеваний, но не как не методом лечения терминальной уремии.

Необходимо выделять две группы заболеваний, при которых появляются показания для проведения аферезных процедур [19].

1. Заболевания, при которых процедуры афереза являются основным видом лечения или терапией первой линии. Сюда входят болезни,

высокая эффективность лечения которых с применением афереза была доказана в проспективных, рандомизированных многоцентровых исследованиях. Практически все эти заболевания вошли в список, утвержденный Американским обществом афереза и не изменяющийся с 1993 г. [19]. Перечень этих заболеваний дан в табл. 1.

2. Заболевания, при которых процедуры афереза включаются в терапию при появлении или развитии определенных условий или показаний. Перечень таких заболеваний дан в табл. 2.

Механизм действия. Влияние процедур плазмоцитоза неоднозначно. Установленные к настоящему времени механизмы действия можно разделить на специфические и неспецифические.

Специфическое действие заключается в быстром удалении из циркуляции и, соответственно, снижении концентрации специфических факторов патогенеза (антитела, аллоантигены, продукты распада клеток, токсины, клетки крови). Такое воздействие оказывается часто более быстрым и эффективным, чем применение, скажем, цитостатиков или антидотов. Неспецифическое действие проявляется в снижении концентрации белков острой фазы воспаления, противовоспалительных цитокинов, нормализации реологических свойств цельной крови и плазмы. Кроме того, к неспецифическому действию можно отнести вторичное уменьшение нагрузки на систему мононуклеарных фагоцитов (так называемую ретикулоэндотелиальную систему) и органы естественной детоксикации организма (почки, печень, селезенка).

Плазмоцитоз эффективен в лечении тех заболеваний, при которых происходит удаление специфического компонента плазмы или клеток крови, доказано являющихся факторами патогенеза данных заболеваний. В табл. 3 пока-

Таблица 1

Заболевания и состояния первой (основной) группы

Эритромиелоз
Лейкоцитоз и тромбоцитоз при гемобластозах
Посттрансфузионная пурпура
Серповидно-клеточная анемия
Порфирия
Первичный гемохроматоз
Наследственные гиперхолестеринемии
Отравление ядами, связывающимися преимущественно белками плазмы крови (бледная поганка, фосфорорганические инсектициды)
Синдром Гийена—Барре
Хроническая полинейропатия
Миастения гравис
Криоглобулинемия
Синдром Гудпасчера
Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура
Гемолитико-уремический синдром
Синдром гипервязкости крови при миеломной болезни
ДВС-синдром
Массивный внутрисосудистый гемолиз
Миоглобинемия

Таблица 2

Заболевания и состояния второй (условной) группы

Ревматоидный артрит
Системная красная волчанка
Системные васкулиты
Быстро прогрессирующий гломерулонефрит
Ингибиторы факторов коагуляции
Псориаз
Пузырные дерматозы
Тяжелые формы аллергических и псевдоаллергических реакций
Бронхиальная астма
Рассеянный склероз
Гипертиреоз
Рефрактерная к терапии форма гиперхолестеринемии

заны общие группы удаляемых компонентов и клеток и примеры заболеваний.

В табл. 4 даны обобщенные данные о методах афереза при различных группах заболеваний и показания для включения процедур афе-

реза в комплексное лечение пациентов [3, 5–11, 15, 16, 19].

В заключение хочется процитировать авторов «Методических указаний по проведению плазмозамещения при лечебном плазмофере-

Таблица 3

Удаляемые фракции крови	
Удаляемый компонент плазмы или клетки крови	Пример заболевания
Иммуноглобулины	Миеломная болезнь, демиелинизирующая полинейропатия, антифосфолипидный синдром, ревматоидный артрит
Липопротеиды	Наследственные формы гиперхолестеринемии и дислипидемии
Токсины с высоким сродством к белкам плазмы	Отравление бледной поганкой, отравление гербицидами, сульфаниламидами, нитратами и нитритами
Патологические белки плазмы — продукты гемолиза или тканевого распада	Острый внутрисосудистый гемолиз — переливание несовместимой крови, КРАШ-синдром, отравление барбитуратами, аспирином
Избыточные продукты распада молекул — компонентов свертывающей — противосвертывающей системы	ДВС-синдром, тромботическая-тромбоцитопеническая пурпура
Эритроциты	Истинная полицитемия, вторичный эритроцитоз с плеторическим синдромом
Лейкоциты	Ревматоидный артрит, гиперлейкоцитоз при хроническом миелолейкозе
Тромбоциты	Бронхиальная астма

Таблица 4

Перечень показаний для дифференцированного подхода к проведению аферезной терапии при различных заболеваниях

Заболевание или группа заболеваний	Метод аферентной терапии	Общие показания к проведению
Ревматологические заболевания	Плазмообмен	Неэффективность или малая эффективность стандартной терапии базисными препаратами; появление показаний к кортикостероидной или цитостатической терапии; малая эффективность стандартной кортикостероидной или цитостатической терапии
	Лимфоцитозферез	Низкая эффективность кортикостероидной или цитостатической терапии
	Экстракорпоральная обработка лимфоцитов больного (полученных с помощью лимфоцитозфереза) кортикостероидным или цитостатическим препаратом с последующей их реинфузией	Низкая эффективность стандартных или высоких доз кортикостероидных или цитостатических препаратов; развитие или угроза развития побочных реакций при дальнейшем применении этих препаратов; угроза развития синдрома отмены при необходимости быстрой отмены гормонов
	Криоплазмаферез	Сочетание ревматоидного артрита с криоглобулинемией; высокая степень активности процесса при наличии абсолютных или относительных противопоказаний к проведению полноценного курса плазмообмена
	Селективная аффинная иммуноплазмасорбция	Высокая активность аутоиммунного процесса в сочетании с выраженным суставным синдромом, поливисцеральным или абдоминальным синдромом, полисеррозитами; сохраняющаяся высокая активность патологического процесса на фоне применения стандартных или высоких доз кортикостероидных или цитостатических препаратов

Бронхиальная астма (атопическая форма, смешанная форма, атипические формы, инфекционно-зависимая форма без сопутствующего гнойно-воспалительного компонента)	<p>Тромбоцитоплазмаферез</p> <p>Лимфоцитоплазмаферез</p> <p>Экстракорпоральная обработка аутолимфоцитов больного глюкокортикостероидным гормоном с последующей их реинфузией</p>	<p>Астматический статус; длительно некупирующийся приступ бронхиальной астмы; затянувшаяся фаза обострения; процедура ТПА — как компонента ежегодной плановой терапии</p> <p>Затянувшаяся фаза обострения при атопической форме бронхиальной астмы (смешанный и аутоиммунный варианты); длительно некупирующийся приступ при всех формах бронхиальной астмы; отсутствие необходимого эффекта при длительном применении базовых препаратов (развитие толерантности)</p> <p>Отсутствие выраженного эффекта при длительном применении базовых препаратов (развитие толерантности); наличие относительных противопоказаний к применению глюкокортикостероидных препаратов или развитие побочных реакций при их применении, если имеются показания к их назначению или дальнейшему использованию; развитие толерантности к препарату при системном применении глюкокортикоидов</p>
Гиперхолестеринемия и дислипопротеинемия	<p>Плазмообмен с использованием экстракорпорально криомодифицированной аутоплазмы</p> <p>LDL-аферез</p>	<p>Дислипопротеидемия II, III и IV типа у пациентов с признаками распространенного (системного) атеросклероза; отсутствие значимого эффекта от традиционной терапии в течение 6 мес; сохранение или прогрессирование симптомов атеросклеротического поражения сосудов при традиционной терапии; наличие противопоказаний к назначению гипохолестеринемических препаратов; развитие осложнений при использовании гипохолестеринемических препаратов</p> <p>Гомозиготная и тяжелые формы гетерозиготной наследственной гиперхолестеринемии</p>
Подagra	<p>Плазмообмен, в том числе и с использованием для замещения экстракорпорально криомодифицированной аутоплазмы (плазмасорбция целесообразна при любом варианте проведения процедур)</p>	<p>Стойкая урикемия на фоне приема урикодепрессорных и урикозурических препаратов; развитие подагрической нефропатии; стойкая гиперкоагуляция и дислипопротеидемия</p>
Саркоидоз	<p>Плазмообмен</p> <p>Лимфоцитоплазмаферез</p> <p>Экстракорпоральная обработка аутолимфоцитов кортикостероидами с их последующей реинфузией</p>	<p>Острое и подострое развитие заболевания с высокой степенью активности процесса; обострение процесса при хронической диффузной форме</p> <p>Развитие резистентности к кортикостероидам или исходная толерантность процесса к кортикостероидам; неэффективность начальных процедур курса плазмообмена</p> <p>Развитие побочных реакций при системном применении больших доз кортикостероидов; наличие противопоказаний к использованию больших доз кортикостероидов; генерализованная форма саркоидоза</p>
Длительно нерубцующиеся язвы желудка и двенадцатиперстной кишки	<p>Плазмообмен (и в том числе с замещением криомодифицированной аутоплазмой)</p>	<p>Длительно нерубцующаяся (более 6 нед) язва желудка или двенадцатиперстной кишки при доказанном (в том числе и морфологически) отсутствии опухолевого перерождения у больных с распространенным атеросклерозом, когда возможна частичная окклюзия чревной артерии или артерий ее бассейна</p>

Резистентный асцит, обусловленный циррозом печени	<p>Плазмообмен</p> <p>Реинфузия аутологичной экстракорпорально модифицированной (ультрафильтрация и криосорбция) асцитической жидкости</p> <p>Плазмообмен с использованием в качестве замещающего раствора аутологичной экстракорпорально модифицированной асцитической жидкости</p>	<p>Наличие выраженных аутоиммунных сдвигов: увеличение ЦИК в 2 раза и более; увеличение гамма-глобулинов до 25% и более; увеличение количества иммуноглобулинов более чем в 1,5 раза; наличие цитолитического синдрома; увеличение содержания непрямого билирубина в 2 раза и более</p> <p>Наличие неотложных показаний к проведению лапароцентеза по поводу резистентного асцита у больного с субкомпенсированной и декомпенсированной стадией цирроза печени</p> <p>Сочетание вышеперечисленных условий; наличие непереносимости донорской плазмы или альбумина; низкая эффективность при использовании донорской плазмы или альбумина</p>
Аллергодерматозы (атопический дерматит, нейродермит, острая и хроническая экзема, чесотка, крапивница)	<p>Плазмаферез</p> <p>Тромбоцитаферез</p> <p>Экстракорпоральная обработка аутолимфоцитов с их последующей реинфузией</p>	<p>Наличие распространенного поражения кожи; наличие поливалентной идеосинক্রазии; наличие признаков гиперреактивности со стороны гумморального иммунитета</p> <p>Увеличение количества тромбоцитов и/или нарушение их агрегационной способности; отсутствие стойкого и значительного эффекта от применения глюкокортикоидов</p> <p>Отсутствие стойкого и значительного эффекта от применения глюкокортикоидов при нежелательности увеличения дозы или дальнейшего их использования; наличие противопоказаний к системному использованию глюкокортикоидов</p>
Пемфигус вульгарис	<p>Плазмообмен</p> <p>Экстракорпоральная обработка аутолимфоцитов кортикостероидным или цитостатическим препаратом с их последующей реинфузией</p>	<p>Отсутствие значимого эффекта от применения кортикостероидных и цитостатических препаратов; развитие побочных эффектов медикаментозной терапии; беременность и пемфигус</p> <p>Отсутствие значимого эффекта от применения кортикостероидных и цитостатических препаратов; наличие противопоказаний к системному применению кортикостероидных и цитостатических препаратов в адекватной тяжести состояния дозе</p>
Синдром Лайела	<p>Плазмообмен</p> <p>Экстракорпоральная обработка аутолимфоцитов кортикостероидным или цитостатическим препаратом с их последующей реинфузией</p>	<p>Отсутствие значимого эффекта от применения кортикостероидных и цитостатических препаратов; развитие побочных эффектов медикаментозной терапии</p> <p>Отсутствие значимого эффекта от применения кортикостероидных и цитостатических препаратов; наличие противопоказаний к системному применению кортикостероидных и цитостатических препаратов в адекватной тяжести состояния дозе</p>
Синдром Гудпасчера	<p>Плазмообмен</p> <p>Экстракорпоральная обработка аутолимфоцитов кортикостероидным или цитостатическим препаратом с их последующей реинфузией</p>	<p>Острая фаза заболевания, развитие поражения почек; легочное кровотечение (кровохарканье); развитие побочных эффектов медикаментозной терапии</p> <p>Острая фаза заболевания, развитие поражения почек; легочное кровотечение (кровохарканье); отсутствие значимого эффекта от применения кортикостероидных или цитостатических препаратов; наличие противопоказаний к системному применению кортикостероидных или цитостатических препаратов в адекватной тяжести состояния дозе</p>

Быстро прогрессирующий гломеруло-нефрит (с антителами к почечной и легочной базальным мембранам)	Плазмообмен Экстракорпоральная обработка аутолимфоцитов кортикостероидным или цитостатическим препаратом с их последующей реинфузией	Острая фаза заболевания; развитие побочных эффектов медикаментозной терапии Острая фаза заболевания; отсутствие значимого эффекта от применения кортикостероидных или цитостатических препаратов; наличие противопоказаний к системному применению кортикостероидных или цитостатических препаратов в адекватной тяжести состояния дозе
Полимиозит и дерматомиозит	Плазмообмен Лейкоцитоплазмаферез	Острый впервые возникший приступ заболевания; фаза обострения вялого хронического процесса Фаза обострения хронического, часто рецидивирующего процесса; стероидорезистентность острого или хронического процесса
Хроническая полинейропатия	Плазмообмен	При необходимости увеличения дозы глюкокортикостероидов и наличии противопоказаний для этого; неэффективность глюкокортикостероидов; отсутствие ответа или прогрессирование заболевания в начальной фазе лечения иммуносупрессорами
Рассеянный склероз	Плазмообмен Экстракорпоральная обработка аутолимфоцитов кортикостероидным или цитостатическим препаратом с их последующей реинфузией	Острый рецидивирующий рассеянный склероз: обычная терапия кортикостероидными препаратами не эффективна; затянувшееся обострение или улучшение без достижения ремиссии; общепринятая терапия противопоказана (например, диабет, гипертензия, беременность, гастродуоденальная язва) Хронический прогрессирующий рассеянный склероз: при использовании общепринятой терапии не удается уменьшить или остановить прогрессирование заболевания; общепринятая терапия противопоказана
Миастения гравис	Плазмообмен Экстракорпоральная обработка аутолимфоцитов кортикостероидным или цитостатическим препаратом с их последующей реинфузией	Отсутствие эффекта от стандартной (холинергическими и иммуносупрессивными препаратами) терапии; эпизоды острого ухудшения течения болезни (миастенический криз); начальный этап кортикостероидной терапии (сопровождающееся парадоксальным клиническим ухудшением у 50% пациентов)
Псориаз	Экстракорпоральная квантовая модификация аутолимфоцитов (сенсibilизированных псораленом) с их последующей реинфузией	Псориатический полиартрит; эритродермическая форма; висцеральная форма
Эритремия (истинная полицитемия)	Эритроцитозферез	Плеторический синдром с высоким риском развития тромбоза
Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, гемолитико-уремический синдром	Плазмообмен (с замещением свежзамороженной плазмой — СЗП)	Количество тромбоцитов менее $50 \times 10^9/\text{л}$; неврологические расстройства; развитие почечно-печеночной недостаточности; неэффективность изолированной трансфузии СЗП
ДВС-синдром	Плазмообмен (с замещением свежзамороженной плазмой — СЗП)	Высокая концентрация фибриногена; высокая концентрация продуктов деградации фибриногена (ПДФ); прогрессирующее снижение количества тромбоцитов до $110 \times 10^9/\text{л}$; снижение концентрации антитромбина III
Гнойно-деструктивные заболевания легких и плевры	Плазмообмен	Неэффективность лечения (клиническая и рентгенологическая) при применении консервативной медикаментозной терапии и лечебной бронхоскопии

зе», разработанных в Гематологическом научном центре РАМН: “Плазмаферез не устраняет причину возникших нарушений и должен рассматриваться, как дополнительный метод, обеспечивающий более эффективное воздействие на организм специфических средств терапии, облегчающий состояние больных и создающий резерв времени для активного влияния на факторы патогенеза при помощи других методов лечения, например, химиотерапии или оперативного вмешательства, способствующий мобилизации защитных сил организма” [2].

Общие принципы. Независимо от вида и методики проведения аферезных процедур имеются ряд общих основных положений, которые необходимо учитывать при планировании процедур.

Расчет ОЦП. Для определения параметров процедуры, вида и скорости введения замещающих растворов, необходимо рассчитать объем плазмы пациента или ОЦП. Формулы расчета ОЦП представлены ниже:

$$\text{ОЦП} = k \times M \times (1 - \text{Hct}) \quad (1),$$

где Hct — гематокрит в ед.; M — масса тела (кг); k — коэффициент, равный для мужчин 0,075, для женщин 0,067.

$$\text{ОЦП} = (1 - \text{Hct}) \times (b + c \times M) \quad (2),$$

где Hct — гематокрит в ед.; M — масса тела (кг); b — коэффициент, равный для мужчин 1530 для женщин 864; c — коэффициент, равный для мужчин 41, для женщин 47,2.

$$\text{ОЦП} = 40 \text{ мл/кг} \times M \quad (3),$$

где M — масса тела (кг).

Современные сепараторы крови автоматически рассчитывают объем циркулирующей крови пациента (ОЦК) и ОЦП по введенным данным: рост, масса тела, гематокрит. Полученные данные в совокупности с видом замещения определяют параметры процедуры: скорость кровотока, скорость и объем замещения, величину фактора разделения, конечный объем клеточной взвеси при цитоферезе.

Особенности распределения веществ в организме и их влияние на эффективность процедур. Циркулируя в организме, вещества по-разному распределяются в общей воде организма и жировой ткани. Выделяют внеклеточный сектор с обособленным внутрисосудистым объемом — плазмой крови и внутриклеточный сектор [4]. Для характеристики веществ в зависимости от особенностей их распределения необходимо указывать их так называемый объем распределения (ОР). ОР — это кажущийся объем, в котором было бы распределено определенное количество какого-либо вещества при условии, что концентрация вещества в этом объеме равна концентрации этого вещества в плазме крови при его введении в организм в той же дозе.

На рис. 1 и в табл. 5 представлены основные типы распределения веществ в организме и некоторые примеры [1].

Кроме того, иммуноглобулины и липопротеиды, циркулирующие в крови, также можно с

Таблица 5

Типы распределения веществ в организме

Вещество	Тип распределения	Пример
A	Распределение в общей воде организма (ОР=45 л), несвязанное	Мочевина
B	Распределение во внеклеточном секторе (ОР=15 л), несвязанное	Альбумин, преальбумины
C	Распределение во внеклеточном секторе, в преимущественной связи с белками плазмы (ОР=9 л)	Сульфаниламиды, акрихин, нитриты, нитраты, растительные яды, токсины бледной поганки
D	Распределение в общей воде организма с преимущественной связью с белками тканей (ОР=90 л)	Трициклические антидепрессанты (имизин, амитриптилин)
E	Преимущественное распределение в жировой ткани (ОР=90 л)	Барбитураты

Примечание. ОР — объем распределения.

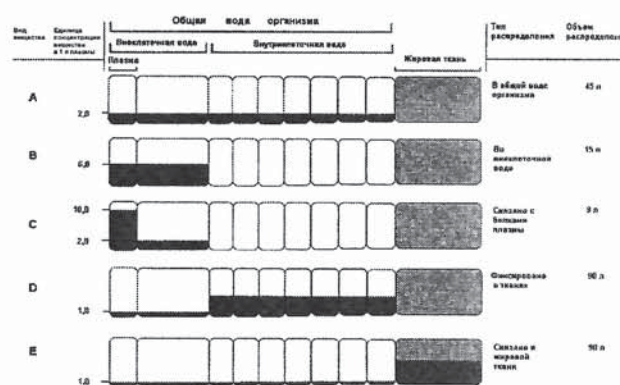


Рис. 1. Схематическое изображение типов распределения веществ в организме.

Вещество A — распределение в общей воде организма (ОР=45 л), несвязанное; вещество B — распределение во внеклеточном секторе (ОР=15 л), несвязанное; вещество C — распределение во внеклеточном секторе, в преимущественной связи с белками плазмы (ОР=9 л); вещество D — распределение в общей воде организма с преимущественной связью с белками тканей (ОР=90 л); вещество E — преимущественное распределение в жировой ткани (ОР=90 л).

полным правом отнести к веществам группы С — с распределением преимущественно во внутрисосудистом русле (табл. 6).

«Рибаунд»—эффект. После снижения уровня патологического компонента плазмы крови в результате проведенной процедуры плазмообмена происходит быстрое, в течение нескольких дней, его восстановление. Этот процесс получил название «рибаунд» (rebound)—эффект (РЭ). РЭ необходимо учитывать для предварительной оценки времени восстановления концентрации компонента плазмы крови — фактора патогенеза заболевания и необходимой частоты проведения процедур. На рис. 2 на примере общего белка сыворотки крови схематично показана динамика концентрации после проведения процедуры плазмообмена.

Скорость восстановления концентрации различна у разных субстанций плазмы крови [13]. Она складывается из двух компонентов:

— ресинтез удаленной субстанции (при высокой скорости синтеза величина рибаунд-эффекта возрастает); для оценки скорости ресинтеза вещества используется обратно пропорциональное понятие — период полужизни; оно определяется как время (в днях, часах), в течение которого концентрация синтезированной (но не введенной) субстанции уменьшается вдвое;

— перераспределение субстанции между внутрисосудистым, эндолимфатическим и межклеточными пространствами с переходом ее в сосудистое русло.

В табл. 6 скомбинированы вышеперечисленные понятия для некоторых высокомолекулярных компонентов плазмы крови.

Обращают на себя внимание признаки прямой зависимости между молекулярной массой вещества и его долей, находящейся внутри сосудистого русла, и обратная пропорциональность между молекулярной массой и периодом его полужизни.

Процент редукции и объем удаляемой плазмы. Для оценки эффективности процедуры по количеству удаляемого компонента используют абсолютный показатель — количество удаленного внутрисосудистого компонента в процентах от исходного уровня и относительный показатель — процент редукции удаляемого компонента. Процент редукции рассчитывается как отношение разности концентрации вещества до и после процедуры и концентрации вещества до процедуры, умноженное на 100%. Во время процедуры плазмообмена уровень удаляемого фактора в плазме крови будет снижаться экспоненциально по мере увеличения объема удаляемой плазмы [13].

Наибольшее снижение уровня удаляемого фактора происходит при первой процедуре плазмообмена (ОП) с удалением объема плазмы, эквивалентного одному объему циркулирующей плазмы пациента (1,0 ОЦП). В табл. 7 показана зависимость возрастания процента редукции удаляемого внутрисосудистого компонента от объема удаляемой плазмы (ОУП).

Таблица 6

Характеристики и распределение некоторых высокомолекулярных компонентов плазмы крови			
Вещество	Молекулярная масса, дальтон	Внутрисосудистое распределение (%)	Период полужизни (дни)
Альбумин	69 000	40	19
IgG	180 000	50	21
IgA	150 000	50	6
IgM	900 000	80	5
ЛПНП	1 300 000	100	3-5

Таблица 7

Зависимость объема удаляемой плазмы и внутрисосудистого фактора		
Объем удаляемой плазмы (часть ОЦП)	Объем удаляемой плазмы (мл)	Процент редукции (%)
0,5	1400	35
1,0	2800	55
1,5	4200	65
2,0	5600	70

Примечание. ОЦП — объем циркулирующей плазмы; ОЦП=40 мл/кг×70 кг=2800 мл, Ht=0,45.

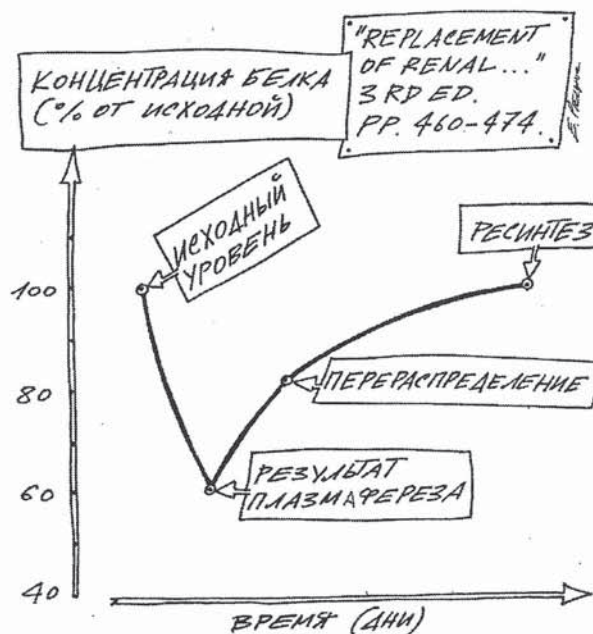


Рис. 2. Динамика концентрации общего белка сыворотки крови после проведения процедуры плазмообмена.

Процент редукции удаляемого фактора меньше, чем при теоретических расчетах из-за внутрисосудистого смешивания замещающего раствора и плазмы, перераспределения веществ из внесосудистого пространства и других факторов. При проведении ОП с удалением 1,0 ОЦП происходит выведение примерно 55% от количества фактора, находящегося в сосудистом русле. Пролонгирование процедуры с удалением плазмы в объеме до 2,0 ОЦП приводит к выведению дополнительно только 15% от исходного количества фактора. Поэтому в ходе одной процедуры целесообразно удалять объем плазмы, эквивалентный ОЦП, из-за низкой эффективности дальнейшего продолжения процедуры и необоснованности затрачиваемых материальных и физических ресурсов.

Как показатель процентного уменьшения концентрации удаляемого фактора, так и процент редукции, рассчитанные только исходя из концентрации до и после процедуры, при оценке эффективности имеют только относительное, а не абсолютное значение (впрочем, как и сама концентрация как параметр). Эти показатели можно использовать для общей оценки и понимания динамики изменения факторов патогенеза, циркулирующих в сосудистом русле, в ходе проведения аферезных процедур (см. раздел «Лабораторный контроль»).

Частота выполнения процедур. Клинические варианты выполнения процедур афереза.

1. По неотложным показаниям — в случае, когда проведение афереза способно предотвратить развитие или уменьшить последствия состояний, угрожающих жизни или приводящих к недостаточности органов. Например, при ДВС-синдроме, отравлениях некоторыми токсинами, миастеническом кризе, гипервискозном синдроме.

2. Курсовое выполнение — проведение повторных курсов из 3–7 аферезных процедур в течение короткого отрезка времени (2–3 нед) при развитии очередного обострения заболевания или в плановом порядке через определенные промежутки времени (месяцы). Подобный подход применяют чаще в комплексном лечении аутоиммунных заболеваний. Частота процедур во время курса определяется эффективностью процедуры (процент редукции) и скоростью увеличения концентрации удаляемой субстанции после процедуры.

3. Программное выполнение — проведение процедур на протяжении длительного периода времени (месяцы, годы) через небольшие промежутки времени (дни, недели). Применяется при лечении наследственных форм гиперхолестеринемии, а также при тяжелом, рефрактерном к стандартной терапии, течении других об-

менных и аутоиммунных заболеваний.

Сосудистый доступ. Имеются два основных варианта организации сосудистого доступа — пункция периферических подкожных вен (кубитальной области и верхней трети предплечья) и пункционная катетеризация центральных вен (подключичной, бедренной, внутренней яремной вен). Вариант доступа определяется в зависимости от используемой методики проведения процедур афереза, клинической ситуации и состояния пациента. Кроме того, возможны так называемые «двухигольный» (когда взятие крови происходит из одной фистульной иглы или линии двухпросветного катетера, а возврат в другую иглу или линию катетера) и «одноигольный» (когда и взятие и возврат крови происходит в одну иглу или линию катетера) варианты проведения процедур.

При проведении дискретного плазмофереза или эритроцитозфереза с использованием рефрижераторной центрифуги выполняется пункция периферических вен. При использовании такой методики это наиболее доступный, эффективный и безопасный сосудистый доступ.

При выполнении процедур афереза на сепараторах крови ситуация несколько усложняется. В принципе, стандартным является вариант с пункцией периферических вен. Скорость кровотока в 20–50 мл/мин, которую обычно можно обеспечить при этом сосудистом доступе, достаточна для стабильного течения и конечной эффективности процедур. Это относится как к двухигольному, так и к одноигольному варианту проведения. Однако возникают ситуации, при которых проведение пункций кубитальных вен является заведомо нецелесообразным. Перечислим основные из них:

а) пациент с хроническим заболеванием получал многочисленные внутривенные инъекции. В результате подкожных гематом, травм сосудистой стенки, повреждения эндотелия сосуда осмотически активными медикаментами произошло склерозирование подкожной клетчатки, склерозирование и деформация самой вены. Получение удовлетворительного, устойчивого кровотока и даже сама пункция вены становится проблематичной. В итоге лечебный процесс превращается лишь в обозначение эфферентной процедуры;

б) пациенту необходимо выполнение процедур длительностью 3–5 ч через день в течение 2 нед. По своему состоянию пациент не может находиться все время процедуры в относительно вынужденном положении. Это может привести к потере сосудистого доступа, нарушению программы и общей неэффективности лечения;

в) пациент находится в реанимационном отделении в тяжелом состоянии. Непроизвольные

движения конечностей и туловища также быстро приведут к потере сосудистого доступа при использовании периферических вен;

г) пациенту планируется выполнение плазмообмена с использованием плазмофилтра, что потребует организации скорости взятия крови не менее чем 50 мл/мин.

В некоторых случаях ситуацию можно упростить, используя для пункции подкожных вен периферический пластиковый катетер номеров G16-G20. Однако, во-первых, это возможно не во всех описанных ситуациях, а, во-вторых, можно не получить достаточной скорости кровотока при спадении мягких стенок катетера из-за отрицательного давления в линии взятия крови. Поэтому периферический катетер лучше использовать для возвращения крови при двухигльном проведении процедуры.

В случаях, аналогичных приведенным выше примерам, необходимо выполнение временной пункционной катетеризации центральной вены — бедренной, подключичной или внутренней яремной. Обязательное условие — для катетеризации должны применяться одно- или двухпросветные так называемые «диализные» катетеры. Целесообразность пункции той или иной центральной вены относится к общим вопросам интенсивной терапии, однако, при проведении процедур афереза появляются дополнительные нюансы. При использовании для стабилизации крови цитратного раствора доступ через бедренную вену предпочтителен, так как можно уменьшить риск осложнений, связанных с быстрым введением в центральное русло плазмы с низким содержанием ионизированного кальция. Использование подключичной или внутренней яремной вены может повышать риск развития аритмий сердца из-за местного воздействия плазмы с низким содержанием ионизированного кальция на синоатриальный узел и близлежащие проводящие пути [13].

Стабилизация крови. Для предотвращения свертывания крови в экстракорпоральном контуре может использоваться гепарин, раствор цитрата натрия или их комбинация.

Стабилизация гепарином. Используется преимущественно при плазмообмене. При проведении процедур плазмообмена необходимое количество гепарина примерно в 2 раза больше, чем при проведении гемодиализа. Это происходит потому, что около $\frac{2}{3}$ вводимого гепарина удаляется вместе с плазмой. Общая доза гепарина рассчитывается индивидуально для каждого пациента. У пациентов с высоким риском развития кровотечения гепарин должен применяться ограниченно или совсем не применяться. У остальных пациентов начальная вводимая доза гепарина составляет 40–60 ЕД/кг массы

тела с последующей инфузией в ходе процедуры со скоростью 1000 ЕД/ч. Эффективность стабилизации крови оценивается по изменению активированного частичного (парциального) тромбопластинового времени (АЧТВ). Оптимальным является удлинение АЧТВ примерно в 1,5 раза от исходного (при нормальных показателях коагулограммы). При удлинении АЧТВ более чем в 2 раза или более 60 мин скорость инфузии снижается до 50 ЕД/ч. Если в течение часа не происходит укорочения АЧТВ, инфузию гепарина прекращают, продолжая контролировать АЧТВ. При его укорочении инфузия гепарина возобновляется. Примерно за 30 мин до окончания процедуры инфузия гепарина должна заканчиваться.

Использование гепарина при проведении цитофереза нежелательно. Во-первых, для проведения цитофереза на современном уровне используются сепараторы крови. Запрограммированные параметры процедуры для получения оптимального результата подразумевают стандартное использование цитратного раствора. При стабилизации гепарином меняются условия гравитационного разделения крови, что делает невозможным выполнение протокола процедур. Во-вторых, даже при адекватной дозе введения гепарина и достаточном удлинении АЧТВ практически всегда наблюдается образование конгломератов в зоне разделения клеточных слоев. Вероятно, из-за высокой концентрации клеток (тромбоцитов или лейкоцитов) и их активации в результате контакта с пластиком системы магистралей и гравитационной нагрузки происходит запуск необратимых механизмов адгезии и агрегации. Гепарин, в отличие от цитрата натрия, не обладает способностью блокировать адгезию и агрегацию. Происходит частичное или полное тромбирование линии отбора выделяемой клеточной взвеси. Это делает невозможным дальнейшее проведение процедуры, ставит под сомнение эффективность и, в конечном итоге, целесообразность афереза как вида лечения.

Стабилизация цитратом. Раствор цитрата в виде глюцигра или кислого цитратного раствора на основе декстрозы (ACD — acid-citrate dextrose) обычно используется при проведении большинства аферезных процедур. Цитратный анион связывает ион кальция и снижает концентрацию ионизированного кальция в экстракорпоральном контуре. Ионизированный кальций является ко-фактором для всего каскада свертывания крови. Кроме того, снижение уровня ионизированного кальция тормозит адгезию и агрегацию тромбоцитов и лейкоцитов. Раствор ACD имеет две основных прописи, так называемые ACD-A и ACD-B. Они различаются

Расчет скорости кровотока в зависимости от массы тела

Соотношение антикоагулянт/кровь	Максимально допустимая скорость кровотока (мл/мин)
1:10	1,2×масса тела (кг)
1:15	2,0×масса тела (кг)
1:25	3,0×масса тела (кг)

по содержанию цитрата натрия и лимонной кислоты: соответственно, 2,2 г/дл и 0,73 г/дл в ACD-A, 1,32 г/дл и 0,44 г/дл в ACD-B. Раствор ACD-B применяется в ситуациях, когда происходит возвращение большого количества крови одномоментно или процедура проходит с большой скоростью кровотока. Например, при проведении процедур афереза на сепараторах крови фирмы «Гемонетик» или при проведении мембранного плазмофереза с высоким объемным соотношением антикоагулянт/кровь (1:12–1:15). При проведении процедур на сепараторах крови других фирм стандартно используется раствор ACD-B в объемном соотношении (1:10–1:25). При проведении замещения кристаллоидно-коллоидными растворами устанавливается высокое соотношение 1:10–1:15; при проведении процедуры с замещением свежзамороженной плазмой устанавливается низкое соотношение (1:15–1:25) с учетом количества цитрата, содержащегося в донорской плазме.

Замедление скорости метаболизма лимонной кислоты в печени или превышение его поступления в кровоток над скоростью метаболизма может привести к критическому снижению уровня ионизированного кальция (см. раздел «Осложнения»). Развитие симптомов гипокальциемии необходимо предупреждать, а при их начальных появлениях — проводить консервативные и активные мероприятия для увеличения уровня ионизированного кальция [13].

Предупреждение гипокальциемии. Выбор скорости кровотока и объемного соотношения антикоагулянт/кровь. Скорость введения цитрата не должна превышать скорость метаболизма цитрата в печени. Однако способность к метаболизму у всех пациентов неодинакова. Поскольку скорость инфузии цитрата пропорциональна скорости кровотока, высокая скорость отбора крови нежелательна у пациентов с небольшой массой тела, у детей и у лиц с имеющимся нарушением функций печени в результате ее заболевания. Для быстрого расчета максимально допустимой скорости кровотока в мл/мин при определенном соотношении антикоагулянт/кровь в зависимости от массы тела можно использовать табл. 8.

Современные сепараторы крови, например, «Cobe Spectra» фирмы Гамбро автоматически рассчитывают скорость инфузии ACD и скорость кровотока по введенным параметрам пациента — рост, масса тела, гематокрит и вида замещающего раствора.

Дозированное введение глюконата кальция в ходе процедуры. Проводится для повышения уровня ионизированного кальция. Возможны два варианта инфузии. Первый — введение 10% раствора глюконата кальция с помощью инъек-

томата в линию возврата крови. Этот вариант применим только при двухигольном режиме проведения процедуры. Второй вариант — добавление 10% раствора глюконата кальция в замещающий раствор (альбумин или другой), за исключением случаев использования свежзамороженной плазмы во избежание ее свертывания. Количество вводимого или добавляемого раствора рассчитывается так, чтобы на 1 л замещающего раствора приходилось 0,7–0,9 мэкв/л ионизированного кальция. Для соблюдения этого условия, например, на 1 л 5% раствора альбумина необходимо ввести 8,0 мл 10% раствора глюконата кальция [13, 20].

Пероральный прием карбоната кальция. Является альтернативой внутривенного введения глюконата кальция. Пациент принимает внутрь порошки или таблетки карбоната кальция по 500 мг каждые 30 мин по ходу процедуры.

Кроме развития гипокальциемии, использование цитратного раствора для стабилизации крови приводит к повышению уровня бикарбоната плазмы крови. У пациентов с исходно существующим метаболическим алкалозом при любой степени его компенсации это может привести к дополнительному ощелачиванию плазмы и усугублению алкалоза.

Общие принципы плазмозамещения. При проведении большинства процедур плазмообмена и комбинированных процедур (цитоферез и плазмоферез) замещение удаленной плазмы проводится раствором альбумина. Это обеспечивает сохранение онкотического давления плазмы крови. Замещение удаленной плазмы 5% раствором альбумина приводит к неадекватному повышению онкотического давления. Теоретически адекватным по обеспечению онкотического давления раствором альбумина является 3,5% раствор. Однако практически удобнее использовать 5% раствор, так как его приходится готовить *ex tempore*, разводя официальный 10% раствор. Поэтому при проведении процедуры первую треть рассчитанного объема замещения составляют кристаллоидные и/или коллоидные растворы, а оставшиеся две трети — 5% раствор альбумин.

В зависимости от данных биохимического анализа крови и физических параметров кон-

кретного пациента целесообразно определить минимальный объем удаляемой плазмы, при котором не требуется белкового замещения. Формула расчета [7] дана ниже:

$$\text{ДОУП} = \frac{(\text{ИОБ} - 55) \times \text{ОЦК}}{\text{ИОБ}} \times 100,$$

где ДОУП — допустимый объем удаляемой плазмы; ИОБ — исходный общий белок; ОЦК — объем циркулирующей крови; 55 — допустимая нижняя граница уровня общего белка сыворотки крови (г/л).

Сотрудниками отделения экстракорпоральных методов лечения Гематологического научного центра РАМН (Н.Н.Калинин, Б.Е.Мовшев, В.И.Петрова, М.М.Петров) на основе обширного клинического материала были разработаны принципы адекватного возмещения удаленной плазмы в зависимости от соматического статуса пациента, показаний к проведению процедур и, в конечном итоге, от объема удаляемой плазмы. К сожалению, объем главы не позволяет привести все таблицы и номограммы, а выборочное представление не имеет смысла. Поэтому для полного ознакомления рекомендуем обратиться к первоисточникам, приведенным в конце главы в списке использованной литературы [2].

Система коагуляции обеспечивает адекватное свертывание крови, если концентрация факторов коагуляции не снижается менее 20% от нормы. Ранее применявшаяся в качестве замещающего раствора донорская свежемороженая плазма (СЗП) на современном этапе имеет крайне ограниченные показания для использования (табл. 9).

Из упоминавшихся выше коллоидных растворов при проведении замещения во время плазмообмена в нашей стране наиболее часто используют препараты декстранов (полиглюкин и реополиглюкин). Однако эти препараты не совсем подходят для восполнения объема плазмы при плановых процедурах плазмообмена. Это происходит как в силу особенностей фармакокинетики и метаболизма, так и частоты, и выраженности побочных реакций. Альтернативой в настоящее время является использование препаратов гидроксиэтилового крахмала (Плазмасерил, HAES). Побочные реакции при использовании растворов гидроксиэтилкрахмала, по данным проспективных исследований, составляют 0,007%. Обычно эти реакции в виде папулезной сыпи быстро проходящие, слабо выраженные и клинически незначительные. Растворы гидроксиэтилкрахмала используются обычно как стартовые замещающие растворы и составляют от одной до двух третей всего объе-

ма замещения. Описаны случаи применения раствора HAES для 100% замещения при удалении одного объема циркулирующей плазмы [12]. Противопоказания для использования коллоидного раствора гидроксиэтилкрахмала приведены в табл. 10.

Методики плазмоцитозера и технологические подробности. Совершенствование методов афереза и развитие технологии его проведения шло по пути увеличения степени разделения крови на компоненты. Чем глубже или тоньше этот процесс, тем однороднее по составу удаляемая фракция, тем выше селективность метода афереза.

Фракционирование крови первого порядка — это разделение крови на плазму и клеточную массу. Селективность по выделению компонентов крови отсутствует. Основную

Таблица 9

Показания к применению свежемороженой плазмы (СЗП) для замещения

Показания	Примечания
Удлинение АЧТВ и тромбинового времени перед процедурой у пациента, не получающего антикоагулянтов	СЗП вводится в конце процедуры в дозе 600–700 мл
Уровень фибриногена перед процедурой менее 1,25 г/л	СЗП составляет не менее половины рассчитанного объема замещения
Уровень тромбоцитов перед процедурой менее $110 \times 10^9/\text{л}$	СЗП составляет не менее половины рассчитанного объема замещения
Проведение плазмообмена при ДВС-синдроме	Является обязательным условием выполнения процедуры; СЗП составляет 100% замещающего раствора
Проведение плазмообмена при гемолитико-уремическом синдроме	Является обязательным условием выполнения процедуры; СЗП составляет 100% замещающего раствора

Таблица 10

Противопоказания для использования коллоидного раствора крахмала

Застойная сердечная недостаточность
Почечная недостаточность
Печеночная недостаточность
Коагулопатия
Гипервязкость крови
Аллергические реакции на крахмал
Беременность
Лактация — кормление ребенка
Возраст до 12 лет

часть клеточной массы составляют эритроциты. В зависимости от цели лечения проводят удаление плазмы или клеточной массы (эритроцитозез).

Фракционирование второго порядка — это выделение какой-либо части плазмы или вида клеток. Например, неселективное выделение липопротеидов плазмы крови, выделение тромбоцитов или лейкоцитов.

В результате фракционирования третьего порядка происходит преимущественное выделение какого-либо определенного компонента плазмы или пула клеток крови. Например, криоферез — удаление криоглобулинов, LDL-аферез — удаление липопротеидов низкой плотности, лимфоцитозез или гранулоцитозез — соответственно, выделение лимфоцитов и гранулоцитов.

Методы афереза делятся на гравитационные, фильтрационные и сорбционные.

Гравитационные методы основаны на разделении крови на плазму и клеточные элементы путем ускоренного осаждения последних. Исторически в начале века первые удаления плазмы крови у больных выполняли после естественного осаждения клеточных элементов. Сейчас быстрое разделение крови достигается многократным увеличением силы тяжести при быстром вращении объема крови. Компоненты крови располагаются в соответствии со своей плотностью. Эритроциты перемещаются дальше всего от центра вращения, плазма крови остается ближе всего к центру вращения. Между эритроцитами и плазмой крови в порядке удаления от центра вращения располагаются тромбоциты, лимфоциты и гранулоциты. Существуют два метода гравитационного афереза: дискретный и непрерывно-поточный.

Наибольшее распространение в нашей стране получил *дискретный метод* и его методика с использованием центрифуг с принудительным охлаждением. Кровь пациента набирается самоотком в пластиковый контейнер в объеме 400–450 мл и центрифугируется. В зависимости от конечной цели процедуры подбираются параметры работы центрифуги. При качественном оборудовании и отработанной технологии с помощью дискретного метода можно проводить следующие процедуры:

- плазмоферез;
- эритроцитозез;
- тромбоцитозез;
- криоплазмоферез;
- лейкоцитозез.

Характеристика метода представлена в табл.

11.

В работе некоторых аппаратов для автоматического разделения крови (сепараторы крови)

отдельных фирм (Гемонетик, Бакстер) также используется принцип дискретности. Процесс разделения крови на плазму и клетки состоит из 2 циклов. Во время первого цикла происходит отбор крови и ее разделение с накоплением эритроцитарной массы в самой делительной емкости или специальном резервуаре. Во время второго цикла происходит возвращение эритроцитарной массы и введение замещающего раствора. Из-за уменьшения объема экстракорпорального контура удалось уменьшить объем одномоментно эксфузируемой крови, но основные недостатки метода остались.

При *непрерывно-поточном методе* афереза происходит одновременное взятие, разделение крови и возвращение неудаляемых компонентов крови пациенту. У сепараторов крови, работающих по этому принципу, за счет непрерывного тока крови сократился объем экстракорпорального контура. Разделение крови происходит в плоской, прямоугольной в сечении камере, имеющей форму разорванного кольца, которая названа «делительным ремнем» (рис. 3).

«Делительный ремень» помещается в специальную, вращающуюся во время работы се-

Таблица 11

Характеристика дискретного метода афереза

Преимущества метода	Недостатки метода
Простота выполнения	Большой объем одномоментной эксфузии крови
Относительная дешевизна	Значительная длительность процедуры при увеличении ОУП
Использование одноигольного доступа	Недостаточная эффективность в проведении ряда процедур (тромбоцитозез, лейкоцитозез)
	Невозможность проведения селективных процедур

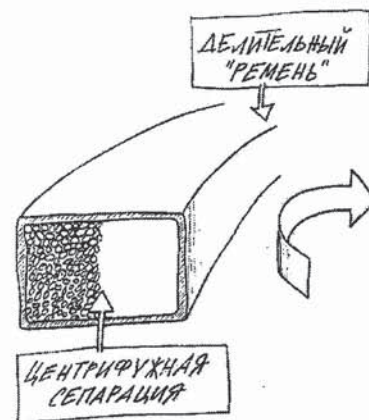


Рис. 3. Схематическое изображение сечения делительной камеры.

паратора, кассету. Цельная кровь поступает с одного конца делительной камеры и при непрерывном токе разделяется на заданные компоненты, которые постоянно удаляются на другом, противоположном конце делительной камеры. Благодаря непрерывному току крови при точном подборе скорости кровотока через делительную камеру и тонкой скорости вращения делительной камеры удалось революционно повысить качество фракционирования крови. Характеристики метода представлены в табл. 12.

Использование современных непрерывно-поточных сепараторов крови дает полное право называть аферезные процедуры «гравитационной хирургией крови».

Мембранная фильтрация крови проводится через полупроницаемую мембрану с диаметром

пор 0,2–0,6 мк. Поры такого диаметра пропускают плазму, но задерживают все форменные элементы крови [13]. Схема проведения плазмофильтрации показана на рис. 4.

Эффективность плазмофильтрации прямо пропорциональна скорости кровотока, диаметру пор, трансмембранному давлению и обратно пропорциональна величине гематокрита и вязкости крови (рис. 5).

Из-за опасности тромбирования фильтра минимальная скорость кровотока составляет 50 мл/мин. Оптимальная скорость кровотока — 100–120 мл/мин. При этом удаление плазмы проходит со скоростью 30–50 мл/мин. Для характеристики эффективности плазмофильтрации используется показатель коэффициента просеивания. Это величина указывает, какой процент удаляемой субстанции выводится с плазмой. Коэффициенты просеивания для некоторых веществ показаны в табл. 13.

Молекулярная масса веществ, проходящих через эту мембрану, достигает 2 млн дальтон.

Таблица 12
Характеристика непрерывно-поточного метода афереза

Преимущества метода	Недостатки метода
Небольшой объем одномоментной эксфузии крови	Необходимость использования двух сосудистых доступов или двухпросветного центрального венозного катетера
Небольшой объем экстракорпорального контура	
Возможность точного регулирования скорости отбора крови и введения замещающих растворов	
Сокращение времени процедуры	
Возможность тонкой регулировки процесса гравитационного разделения клеток крови и получение взвеси с преобладанием определенного вида клеток	
Базовый метод для проведения селективных методов: сорбция липопротеидов низкой плотности; сорбция иммуноглобулинов	

Таблица 13
Коэффициент просеивания для некоторых компонентов плазмы крови

Название	Коэффициент просеивания (%)
Общий белок	90
Альбумин	>95
IgG	>90
IgA	85
IgM	80
C ₃ или C ₄	85
Фибриноген	>95
Холестерин	80
Триглицериды	85

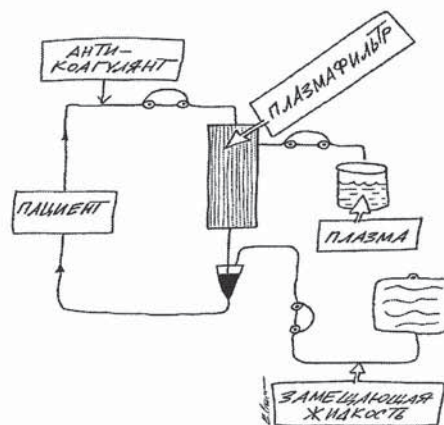


Рис. 4. Схема проведения процедуры плазмообмена с использованием плазмофильтра.

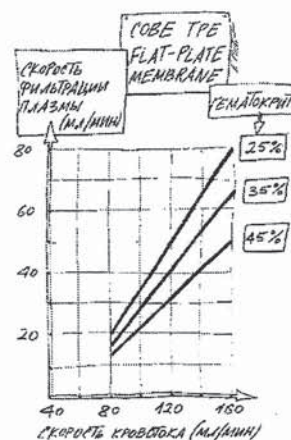


Рис. 5. График, отражающий зависимость эффективности плазмофильтрации.

К примеру, масса молекулы циркулирующих иммунных комплексов с IgG составляет около 1 млн дальтон.

Характеристика метода приведена в табл. 14.

При ферезе с использованием сорбционных методов происходит связывание специфических молекул компонентов плазмы крови на специальном сорбенте. Основные составляющие плазмы, которые в настоящее время удаляются с помощью такого метода, это липопротеиды низкой плотности и иммуноглобулины.

Лабораторный контроль. Объем исследований при назначении и проведении курса аферезных процедур должен быть достаточен для обеспечения обоснованности, безопасности проведения и объективной оценки эффективности лечения. С другой стороны, излишняя перегруженность лечебного процесса лабораторными исследованиями может привести к выполнению малозначимых тестов и дополнительной нагрузке на лабораторию. Обоснованием для расширения перечня исследований могут служить:

— особенности клинического состояния пациента;

— проведение дополнительных научных исследований.

При определении объема лабораторных исследований период участия в лечении пациента врача, выполняющего процедуры афереза, целесообразно разбить на три этапа:

1) этап определения необходимости проведения аферезной терапии;

2) этап непосредственного проведения курса процедур;

3) этап послепроцедурного контроля и оценки результатов лечения.

На каждом из этапов проведения лабораторных исследований имеет определенный смысл.

На первом — происходит оценка показаний и противопоказаний к проведению аферезной процедуры. Наряду с амнестическими и клиническими данными результаты лабораторных

проб имеют основное значение. Однако по своей значимости лабораторные данные могут быть различны. Как правило, они выступают как уточняющие дополнительные факторы (например, при ревматоидном артрите). В ряде случаев, преимущественно в экстренных ситуациях, выполнение лабораторных проб имеет две основных цели:

— текущая оценка влияния процедуры афереза на состояние пациента (обязателен контроль уровня гемоглобина, гематокрита, общего белка и/или альбумина, коагулограммы);

— текущая оценка влияния процедуры афереза на уровень удаляемых веществ.

Четко установленная, взятая за правило система контроля позволяет своевременно выявлять тенденции в динамике показателей, а также проводить коррекцию выполнения как каждой процедуры, так и всего курса в целом.

После окончания запланированного курса процедур афереза лабораторный контроль проводится с основной целью — оценка результатов. В совокупности с данными других методов исследования это позволит оценить эффективность курса. По уровню конечной эффективности должно быть принято одно из тактических решений:

— о завершении курса;

— о продолжении проведения процедур с модификацией методики проведения или комбинировании методик афереза.

Перечень лабораторных исследований дан в табл. 15. Указан минимально необходимый набор тестов для обеспечения подготовки и проведения аферезных процедур на высоком профессиональном уровне. В противном случае, так же как и при необоснованном расширении показаний, велика вероятность дискредитации афереза как метода лечения и превращение его в некоторое подобие «ритуальной» процедуры.

Несмотря на то, что за последние годы были опубликованы много работ об оценке влияния процедур афереза, известно мало попыток провести сравнение между двумя, а тем более тремя методиками выполнения афереза. Большинство работ, посвященных оценке эффективности, основаны на определении процента редукции субстанций, прямая связь которых с патогенезом доказана [например, общей холестерин, ЛПНП, ЛП(а), фибриноген, иммуноглобулины] в плазме пациента до и после выполнения каждой процедуры или нескольких последовательных процедур. Однако даже при беглой оценке выявляется значительный разброс в результатах не только при ис-

Таблица 14

Характеристика фильтрационного плазмафереза

Преимущества метода	Недостатки метода
Простота выполнения	Требуются высокая скорость кровотока
Относительная дешевизна Получение плазмы без клеток крови	Осложнения от введения антикоагулянта при быстром объемном возвращении крови (см. раздел осложнений)
Небольшой объем одномоментной эксфузии крови	Невозможность выполнения цитофереза

Таблица 15
Перечень лабораторных исследований

Клинический анализ крови
СОЭ
Биохимический анализ крови (стандартный)
Мочевая кислота плазмы крови
КОС капиллярной крови
Общий анализ мочи, при необходимости пробы Зимницкого и Реберга
Иммунограмма: уровень иммуноглобулинов, С ₃ -компонента комплимента, ЦИК, ЦР белок, фибриноген, количество Т- и В-лимфоцитов, Т-хелперов и Т-супрессоров, NC-клеток, показатели фагоцитарной активности гранулоцитов
Тест на ревматоидный фактор
Тест на антиДНК и антиРНК антитела
Коагулограмма: ВСК, протромбиновый индекс, тромбиновое время, определение АЧТВ, антитромбина III, плазминогена, ПДФ, агрегация тромбоцитов
Уровень средних молекул крови и мочи
Исследование реологических свойств крови
Исследование липидного обмена: общий холестерин, триглицериды, фракции липопротеидов, определение индекса Климова, фосфолипиды, апопротеины А и В и коэффициент АпоВ/АпоВ
Определение уровня аутоантител к альвеолярной и гломерулярной базальным мембранам

пользовании разных методик, но и при выполнении афереза по одной методике, но разными авторами. Данное обстоятельство объясняется рядом причин:

- 1) часто выбранные группы пациентов малы или гетерогенны по клиническим признакам;
- 2) неточное определение объема циркулирующей плазмы пациентов. Разница в оценке объемов плазмы приводит к различным результатам в определении объема обработанной крови и плазмы и в степени редукции той или иной атерогенной субстанции;
- 3) часто не приводится начальная концентрация ЛПНП или других атерогенных субстанций, что важно для сравнительной оценки, выраженной в процентах;
- 4) объем обработанной плазмы меняется не только в зависимости от методики, но и от медицинского учреждения и каждой проведенной процедуры, т. е. от низкой стандартизации схем проведения;
- 5) эффект гемодилюции после выполнения процедуры также важный, но часто игнорируемый фактор. Так, при проведении иммуносорбции или адсорбции на сафарозе происходит значительная гемодилюция за счет использования антикоагулянта и введения плазмозамещающих

растворов. Однако при проведении гепарининдуцированной криопреципитации возможна как гемодилюция, так и гемоконцентрация. Это оказывает существенное влияние на уровень субстанций после процедуры, что затрудняет подсчет и сравнение степени их редукции;

б) скорость кровотока при проведении процедуры, влияющая на скорость потоков плазмы, также определяет эффективность удаления, особенно при высокоселективных методах [14].

Принимая во внимание вышеизложенное, Ion S. Jovin, Uwe Taborski, Gert Muller-Berghaus предложили схему стандартизации при оценке эффективности процедур по результатам лабораторных проб [14]. При расчетах вводится коэффициент поправки на гемодилюцию — Fs:

$$Fs = (1 - H_2) \times H_1 / (1 - H_1) \times H_2,$$

где H₁ — гематокрит до, а H₂ — гематокрит после процедуры афереза.

Проводить расчет редукции субстанций в процентах или ммоль/л как простую разницу между исходной и конечной концентрацией в корне неверно по причинам, перечисленным выше. Методологически правильнее оценивать количество или массу удаляемых субстратов. Для практического применения была предложена следующая кинетическая модель, которая, например, для липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) выглядит так:

$$UM_{лпнп} = (ЛПНП_1 - ЛПНП_2 \times Fs) \times ОЦП,$$

где UM_{лпнп} — удаленная масса ЛПНП; ЛПНП₁ и ЛПНП₂ — концентрация ЛПНП до и после процедуры, соответственно; ОЦП — объем циркулирующей плазмы пациента.

Данный показатель удобен тем, что, вычисляя соотношение между удаленной массой вещества и удаленной массой общего белка, можно оценить селективность используемой аферезной методики. Для оценки возможности методики и сравнения эффективности проведенных процедур по удалению какого-либо субстрата из определенного количества обрабатываемой плазмы был введен показатель соотношения удаленной массы субстрата к объему обработанной плазмы или, по-другому, произведение концентрационной редукции (ммоль/л) и соотношения объема циркулирующего плазмы пациента и объема обработанной плазмы. Данный показатель назван «эффективная удаляемая масса» и может быть определен для каждого субстрата, удаляемого во время аферезной процедуры по формуле (например, для ЛПНП):

$$\text{ЭУМ}_{\text{лпнп}} = (\text{ЛПНП1} - \text{ЛПНП2} \times \text{Fs}) \times \text{ОЦП} / \text{ООП},$$

где ЭУМ_{лпнп} — эффективная удаляемая масса; ООП — объем обработанной плазмы.

Если объем обработанной плазмы равен объему плазмы пациента, то ЭУМ соответствует изменению концентрации субстрата. Если объем обработанной плазмы больше объема плазмы пациента, то ЭУМ будет меньше, чем изменение концентрации, и это будет указывать на низкую эффективность удаления даже при удовлетворительной концентрационной редукции.

Осложнения [13, 18]. Как и при каждом инвазивном вмешательстве, в ходе проведения плазмоцитоза и в послеоперационный период возможно развитие осложнений. Ниже приведены наиболее распространенные осложнения, сгруппированные по причинному признаку.

1. Осложнения, связанные с организацией сосудистого доступа:

а) гематома в месте пункции;

б) пневмоторакс, пункция артерии при пункционной катетеризации подключичной или внутренней яремной вен;

в) флебит.

2. Осложнения, связанные с процедурой:

а) гипотензия в результате уменьшения ОЦК при заполнении кровью экстракорпорального контура;

б) гипотензия в результате уменьшения онкотического давления при значительном снижении концентрации альбумина и общего белка плазмы;

в) кровоточивость в результате снижения концентрации факторов коагуляции;

г) образование гипоонкотических отеков при значительном снижении концентрации альбумина и общего белка плазмы;

е) уменьшение концентрации клеточных элементов (тромбоцитов, лейкоцитов);

ж) реакции гиперчувствительности, связанные с непереносимостью используемых медикаментов;

з) реакции гиперчувствительности, связанные с непереносимостью средств стерилизации систем магистралей — этиленоксида, метаболический ацидоз при замещении 1,0–1,5 ОЦП удаленной плазмы коллоидно-кристаллоидными растворами.

3. Осложнения, связанные с стабилизацией крови:

а) кровоточивость, преимущественно при использовании гепарина;

б) гипокальциемический синдром при использовании цитрата натрия: онемение конеч-

ностей, лица, губ и языка; озноб; гипотензия; аритмия; судороги мышц;

в) метаболический алкалоз при использовании в ходе процедуры больших количеств цитрата — 800,0 мл и более.

Как можно заметить, основная масса осложнений связана непосредственно с подготовкой и проведением аферезных процедур, а не с осложнениями в течении основного заболевания.

И хотя список довольно обширный, количество осложнений при проведении курсов аферезной терапии можно сократить до минимума и даже совсем их избежать при условиях:

— соблюдение принципов проведения аферезных процедур;

— тщательный мониторинг пациента в ходе процедуры и в ближайший послеоперационный период;

— правильное определение показаний и противопоказаний к проведению процедур афереза.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Ефимова Л.К., Бора В.М. Лекарственные отравления у детей.—Киев: Здоровье, 1995.

2. Калинин Н.Н., Мовшев Б.Е., Петрова В.И., Петров М.М. Плазмозамещение при проведении лечебного плазмафереза: Метод. указ.—М., 1993.

3. Климов А.Н., Белоцерковский М.В., Гуревич К.Я. и др. Курсовое применение плазмообменов экстракорпорально-модифицированной аутоплазмой на основе технологии криоплазмозорбции // Эфферентная терапия.—1995.—Т. 1, № 3.—С. 29–36.

4. Козинец Г.И., Бирюкова Л.С., Горбунова Н.А. и др. Практическая трансфузиология.—М.: Триада-Х, 1997.

5. Короткий Н.Г., Уджуху В.Ю., Флак Г.А. и др. Первый опыт применения цитофереза с экстракорпоральной иммунотерапией лейкоферезом у больных псориазом // Российский журнал кожных и венерических болезней.—1998.—№ 3.—С. 35–39.

6. Курбачева О.М., Порошина Ю.А., Читаева В.Г. и др. Экстракорпоральная иммунофармакотерапия тяжелых глюкокортикоидозависимых аутоиммунных заболеваний // Тер. арх.—1992.—Т. 64, № 8.—С. 73–76.

7. Лесков В.П., Гуцин И.С. Экстракорпоральная иммунофармакотерапия // Пульмонология.—1993.—№ 3.—С. 10–15.

8. Мовшев Б.Е., Калинин Н.Н., Петрова В.И. Выбор режима лечебного плазмафереза // Тер. арх.—1992.—Т. 64, № 9.—С. 90–93.

9. Семиволков В.И., Муромский Ю.А. Обменный плазмаферез в комплексной терапии гнойно-деструктивных заболеваний легких и плевры: Метод. реком.—М., 1986.

10. Хохлов А.В., Бельских А.Н., Костюченко А.Л., Зубарев П.Н. Эфферентные методы в лечении циррозом обусловленного резистентного асцита // Эфферентная терапия.—1996.—Т. 1, № 1.—С. 36–40.

11. Юдина С.М., Гапонов А.М., Писарев В.М. и др. Экстракорпоральная иммунофармакотерапия больных сепсисом и тяжелой гнойной инфекцией // Вестн. интенсивной терапии.—1995.—№ 3.—С. 23–28.

12. Brecher M.E., Owen H.G., Bandarenko N. Alternatives to albumin: starch replacement for plasma exchange // *J. Clin. Apheresis*.—1997.—Vol. 12., № 3.—P. 146–152.
13. Hakim R.M., Siami G.A. Plasmapheresis // *Handbook of Dialysis, 2nd / Ed. J.T. Daugirdas, T.S.Ing.*—Boston: Little, Brown and Co., 1993.—P. 218–245.
14. Jovin I.S., Taborski U., Muller-Berghaus G. Comparing low-density lipoprotein apheresis procedures: difficulties and remedies // *J. Clin. Apheresis*.—1996.—Vol. 11, № 3.—P. 168–170.
15. Khaitov R.M., Galperin E.I., Podobin N.P. et al. Extracorporeal immunopharmacotherapy in patients with chronic septic cholangitis. // *Hepatogastroenterology*.—Vol. 40, № 2.—P. 126–130.
16. Lees S.R., Holmens N.N., Stadler R.W. et al. Treatment of hypercholesterolemia with heparin-induced extracorporeal low-density lipoprotein precipitation (HELP) // *J. Clin. Apheresis*.—1996.—Vol. 11, № 3.—P. 132–137.
17. Simon T.L. Apheresis: Principles and Practices // *Principles of transfusion medicine / Ed. E.C.Rossi, T.L.Simon, G.S.Moss* — Baltimore: Williams & Wilkins, 1991.—P. 521–527.
18. Strauss R.G. Mechanisms of adverse effects during hemapheresis // *J. Clin. Apheresis*.—1996.—Vol. 11, № 3.—P. 160–164.
19. Strauss R.G., Gilcher R.O., Kasprisin D.O. et al. An overview of current management // *J. Clin. Apheresis*.—1993.—Vol. 8.—P. 189–272.
20. Weinstein R. Prevention of citrate reaction during therapeutic plasma exchange by constant infusion of calcium gluconate with the return fluid // *J. Clin. Apheresis*.—1996.—Vol. 11, № 4.—204–210.

Поступила в редакцию 22.02.2001 г.

© Коллектив авторов. 2001
УДК 616.611-002-092:616-099:546.49

*Е.С.Рысс, И.А.Ракитянская, Р.В.Бабаханян, А.А.Кисина, Е.В.Антонова,
И.К.Клемина, В.А.Титова*

РЕДКИЙ СЛУЧАЙ ХРОНИЧЕСКОЙ РТУТНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ С РАЗВИТИЕМ ИММУНОКОМПЛЕКСНОГО НЕФРИТА С НЕФРОТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

*E.S.Ryss, I.A.Rakityanskaya, R.V.Babakhanyan, A.A.Kisina, E.V.Antonova,
I.K.Klemina, V.A.Titova*

A RARE CASE OF CHRONIC MERCURY INTOXICATION WITH THE DEVELOPMENT OF IMMUNOCOMPLEX NEPHRITIS WITH THE NEPHROTIC SYNDROME

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

Ключевые слова: хроническая ртутная интоксикация, нефротический синдром, гломерулонефрит.

Key words: chronic mercury intoxication, nephrotic syndrome, glomerulonephritis.

Соединения тяжелых металлов могут поступить в организм пероральным, ингаляционным путем, а также через кожу, при парентеральном введении. Проникшая в организм ртуть частично задерживается в организме и откладывается в различных паренхиматозных органах: почках, печени, селезенке, костном мозге, головном мозге, образуя стойкие депо. В наиболее высоких концентрациях ртуть накапливается в почках и печени, что объясняется значительным содержанием в них особого белка — металлобиона, богатого тиоловыми группами [1].

Выделение ртути происходит через почки, печень (с желчью), слизистую оболочку желудка и кишечника (с калом), потовыми и слюнными железами, что сопровождается поражением выделительной функции этих органов.

Механизм токсического воздействия ртути состоит из местного и резорбтивного действия. Местное действие проявляется в деструктивных изменениях, при этом в результате уплотнения и денатурации белка наблюдается тканевый некроз с образованием струпа. В основе резорбтивного действия лежит блокирование функционально активных групп белков-ферментов и структурных белков. При этом наибольшее значение имеет блокирование сульфгидрильных (тиоловых) групп (SH), обеспечивающих биологическую активность более 50% белков-ферментов, блокируются также аминные, карбоксильные и другие группы. В результате потери

протеинами многих физико-химических и биологических свойств нарушается белковый, углеводный и жировой обмен в клетках. Разрушается структура клеточных оболочек, что приводит к выходу из клетки K^+ и проникновению в нее Na^+ и H_2O .

Основными сферами избирательной токсичности являются специфический эпителий почек, печени, кишечника, нервные клетки. Поэтому нефропатия, гепатопатия и выраженная неврологическая симптоматика часто преобладают в клинической картине отравлений [2].

Клиническая картина. Острые отравления чаще встречаются при аварийных ситуациях. При этом проявляются: металлический вкус во рту, тошнота, рвота, боли в подложечной области, запах изо рта, гиперсаливация [1].

При объективном исследовании определяются: покраснение, набухание и кровоточивость десен — «выделительный стоматит», который характеризуется темной сульфидной каймой на деснах, клиника энтероколита, токсическая нефропатия у 67,6%. При ее легкой степени имеют место умеренные нарушения мочевого осадка — эритроцитурия, протеинурия в течение 5–7 дней, при средней — снижение диуреза в течение 2–3 сут, умеренные нарушения азотовыделительной и фильтрационной способности почек в течение 10–20 сут. В наиболее тяжелых случаях развивается острая почечная недостаточность.

В крови наблюдается лейкоцитоз, увеличение СОЭ, повышение температуры тела. Со стороны центральной нервной системы (ЦНС) имеют место головная боль, слабость, стойкий красный дермографизм, оживление сухожильных рефлексов. В тяжелых случаях развивается ртутная энцефалопатия.

Хронические отравления ртутью носят название «меркуриализм». К начальным симптомам относятся повышенная утомляемость, слабость, эмоциональная лабильность, головные боли («ртутная астения»). Одновременно появляется дрожание рук и ног (ртутный тремор), изменяется состояние психической активности — повышенная возбудимость и «ртутный эретизм».

Появление ртутного тремора с нарушением чувствительности в конечностях свидетельствует об органическом поражении ЦНС токсической этиологии. Часто присоединяются вегетативные нарушения: гиперсаливация, потливость, тахикардия, дизурические расстройства. Возможно развитие полиневритов.

Особые трудности представляет диагностика микромеркуриализма — легкой формы хронической интоксикации, которая проходит под видом заболеваний дыхательных путей или нервной системы.

Лабораторная диагностика. Количественное определение ртути в крови и моче проводится колориметрическим методом. Токсической концентрацией ртути в крови считается более 10 мкг/л, в моче — более 100 мкг/л.

Патоморфологические изменения в почках в типичных случаях характеризуются некрозом и дегенерацией почечного эпителия, распадом митохондрий, развитием очагов кальцификации и интерстициальной воспалительной реакцией. При макроскопическом исследовании определяются большие, белые почки.

На 2-4-й день после отравления с помощью электронной микроскопии находят изменения в клубочках — отек эндотелия капилляров, набухание базальной мембраны, вытягивание отростков подоцитов [2].

I.N.Maher приводит данные о развитии нефротического синдрома у больных с острым отравлением ртутью. При обсуждении механизма развития автором первоначально отмечается повреждение проксимальных канальцев, которые при хроническом течении становятся аутоантигеном и запускают иммунокомплексный гломерулонефрит, где в составе комплекса определяются IgG [4].

Приводим описание редкого случая хронической ртутной интоксикации с необычностью клинических проявлений.

Больной Р., 25 лет, в августе 1998 г. получил однократно инъекцию подкожно 2,5 мл металлической ртути в область правого предплечья, одновременно имело место вдыхание паров ртути (рис. 1).

В условиях стационара в августе 1998 г. механически ртуть частично удалена, при обследовании изменений в анализах мочи не было (октября того же года), имели место гастроэнтерологические проявления — гиперсаливация, тошнота, периодическая рвота. С декабря 1998 г. отмечаются появление и постепенное нарастание отеков на ногах, одышка, периоды диареи. В феврале-марте 1999 г. — госпитализация по поводу ртутной флегмоны правого предплечья. Произведено ее вскрытие и дренирование с иссечением кожи, подкожной клетчатки правого предплечья, содержащей ртуть, а затем пластика свободным кожным лоскутом (рис. 2). При обследовании определяются признаки нефротического синдрома: анasarка, асцит, двусторонний гидроторакс. При лабораторном исследовании: общий белок крови — 36 г/л, протеинурия — 20 г/л, выявляе-



Рис. 1. Рентгенограмма предплечья больного Р. Дипозит ртути до хирургического вмешательства.

на экскреция ртути с мочой — 130 мкг/л, норма до 100 мкг/л.

В апреле-июне 1999 г. больного госпитализируют на 1-е нефрологическое отделение клиники пропедевтики внутренних болезней.

Состояние при поступлении расценено как среднетяжелое, сохраняется анасарка, двусторонний гидроторакс, гидроперикард, асцит, сохраняются лабораторные признаки нефротического синдрома: протеинурия до 24 г/л, общий белок — 35 г/л, А 12–7,5 г/л, гиперхолестеринемия 22 ммоль/л, признаки отека паренхимы почек при сонографическом исследовании. При исследовании мочи выявляется умеренная эритроцитурия — 5–7 в поле зрения, наличие гиалиновых и зернистых цилиндров. Выраженные электролитные нарушения — гипокалиемия (2,5 ммоль/л), гипонатриемия (129 ммоль/л), гипокальциемия (1,65 ммоль), нарушение функционального состояния почек до уровня ХПН ІВ ст. — креатинин сыворотки — 0,15 ммоль/л, скорость клубочковой фильтрации — 43 мл/мин.

Рентгенологически в мягких тканях правой кисти, в области лучезапястного сустава, предплечья определяется ртуть в виде метаболической плотности мелкоочечных теней (рис. 3).

Больному проведено два 7-дневных курса антидотной терапии унитиолом 5% — 50 мл суммарно и тиосульфатом натрия 30% 20 мл ежедневно со значительным нарастанием экскреции ртути с мочой до 500 мкг/л и дальнейшим снижением ее выделения до 150 мкг/л к концу второго курса антидотной терапии. Симптоматическая терапия привела лишь к незначительному уменьшению явлений анасарки.

Для уточнения характера поражения почек, 12.05.2000 г. произведена нефробиопсия.

Световая микроскопия. В срезах корковый слой с числом клубочков до 28. Клубочки обычных размеров с тонкими развернутыми петлями, с очень незначительной пролиферацией клеток мезангия и увеличением мезангиального матрикса в отдельных клубочках. Базальные мембраны капилляров клубочков тонкие. Фукусинофильных отложений нет. Выраженная дистрофия эпителия проксимальных канальцев: щеточная кайма отсутствует, зернистая и гиалиново-капельная дистрофия, пенистое перерождение; много расширенных канальцев с резко уплощенным эпителием (субатрофия). Встречаются отдельные участки канальцев, лишенные эпителия. Диффузный склероз стромы. Сосуды не изменены. Реакция с конго-красным (–). На световом уровне не выявляется патологии клубочков. Резкие изменения канальцев и стромы токсического характера.

Электронная микроскопия. Исследован 1 клубочек. Клубочек обычных размеров, гиперклеточность не выражена, мочевое пространство свободно. Ножковые отростки подоцитов тотально «слиты», выражена микровиллезная трансформация. Базальные мембраны тонкие. На отдельных петлях по субэпителиальной стороне определяются в небольшом количестве отложения умеренной электронной плотности, средних размеров. Пролiferация клеток мезангия не выражена, в единичных полях — мелкие отложения. Просветы капилляров свободны.

Изменения со стороны клубочка по типу мембранозно-гломерулонефрита (I стадии).

Иммунофлюоресцентная микроскопия. В срезах до 3 клубочков. В клубочках выявлены отложения IgG(+++), мезангиальные, мелкогранулярные, частолежащие — локализация сегментарная (рис. 4). В эпителии канальцев присутствуют мелкогранулярные, частолежащие отложения IgG(+++). Отложений IgM и IgA в срезах не выявлено. Отложения фибриногена в клубочках (++) в виде тонких прерывистых линий по капиллярным петлям. В интерстиции присутствуют массивные кляксовидные отложения фибриногена (+++) (рис. 5).

Поставлен диагноз: мембранозный гломерулонефрит (I стадия).

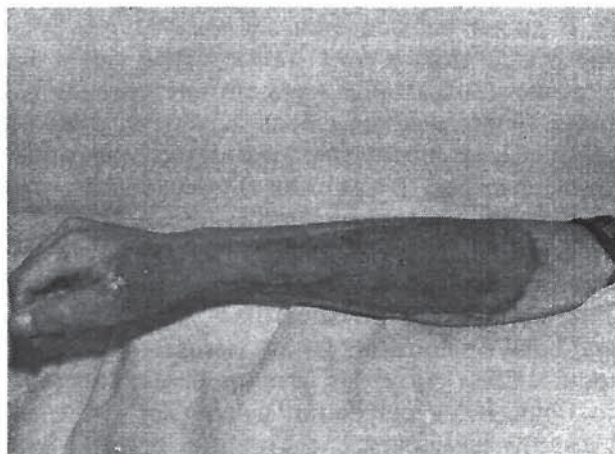


Рис. 2. После хирургического лечения ртутной флегмоны и кожной пластики.

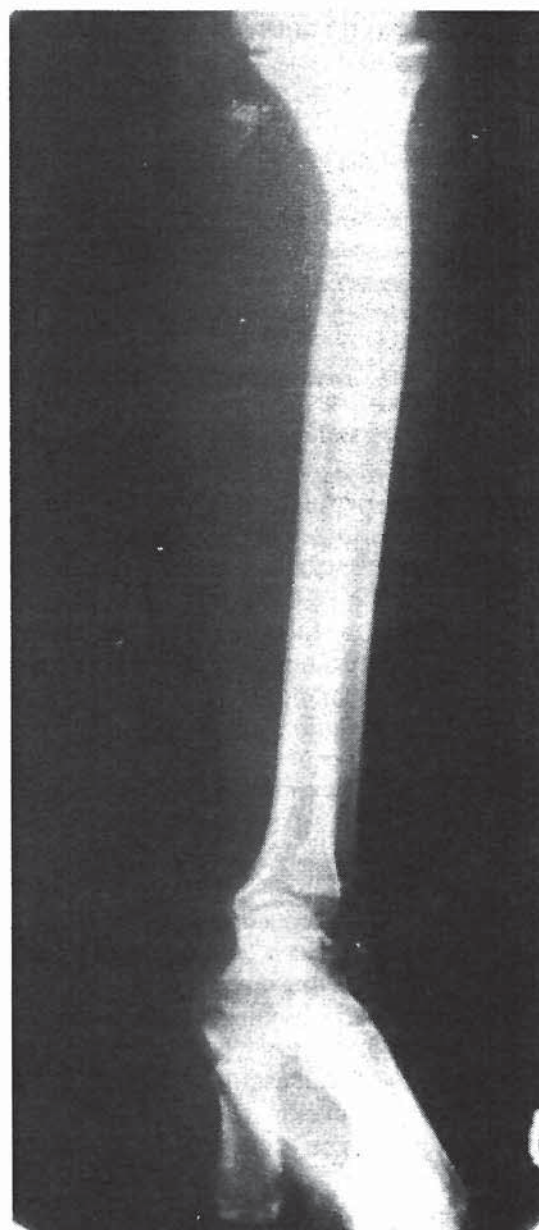


Рис. 3. Рентгенограмма предплечья больного Р. после хирургического лечения.

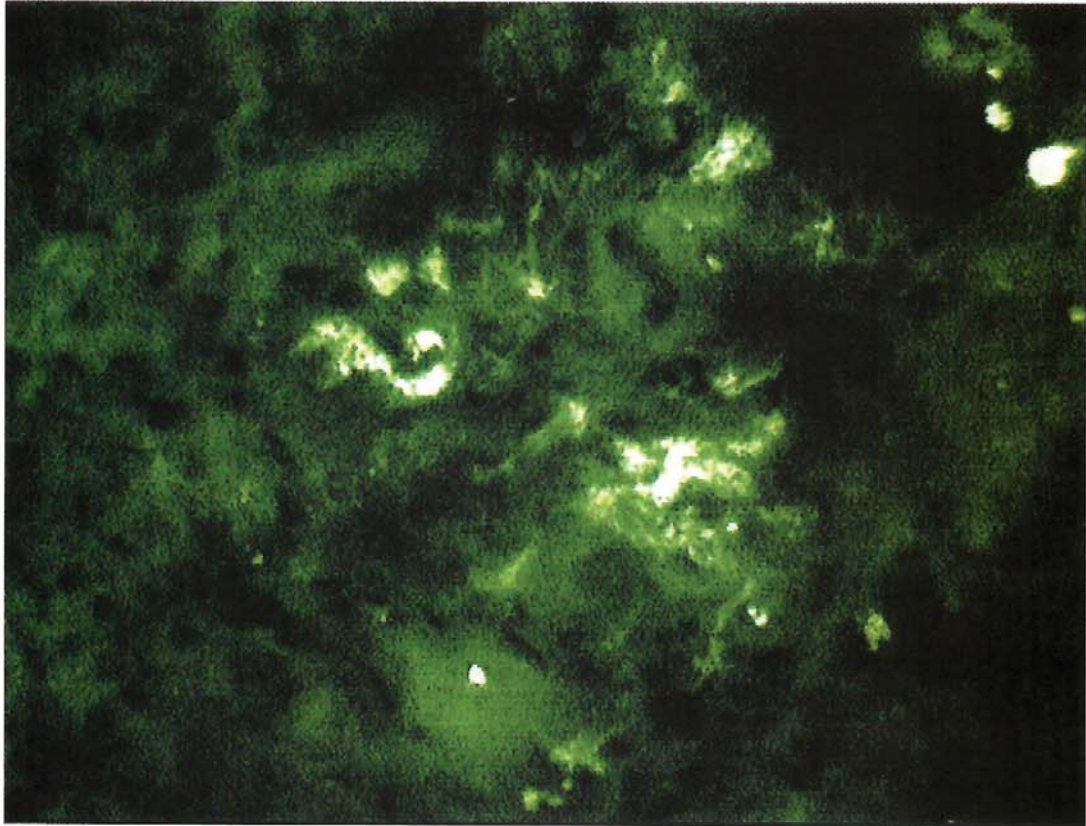


Рис. 4. Отложения IgG в клубочках.
Иммунофлюоресцентное исследование $\times 1040$.

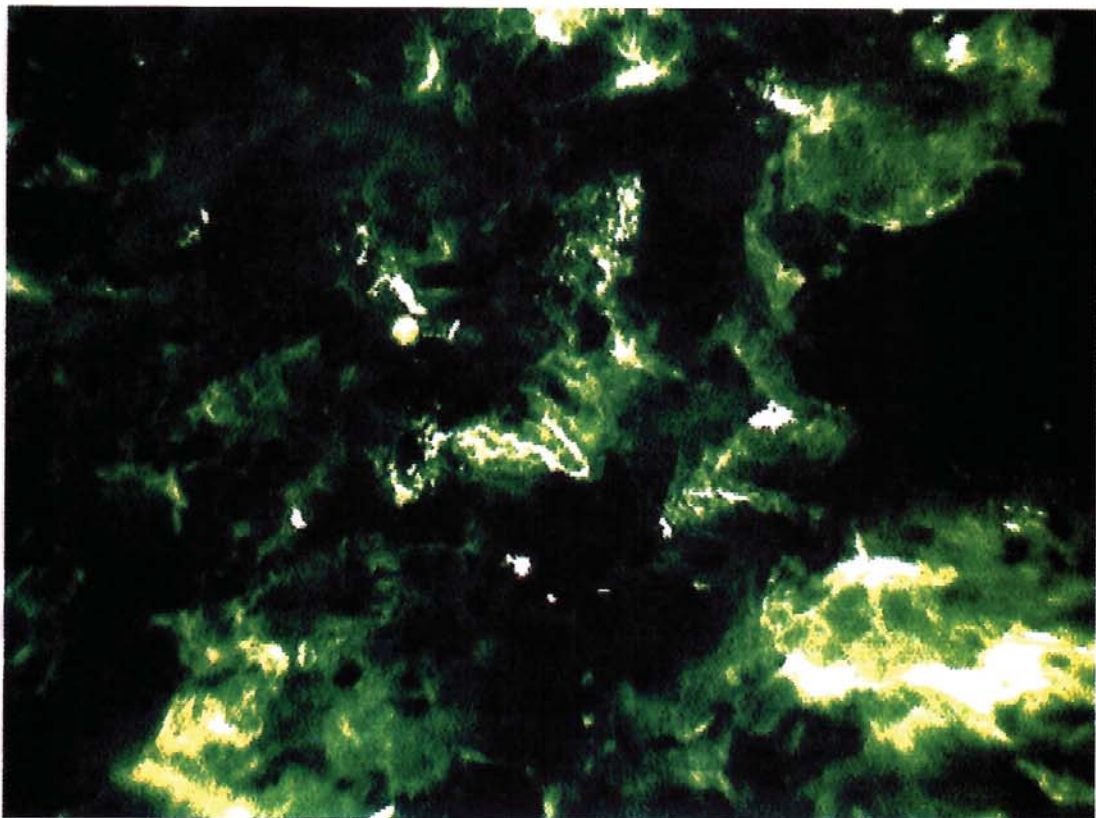


Рис. 5. Отложение фибриногена в интерстиции.
Иммунофлюоресцентное исследование $\times 1040$.

Начата пульс-терапия преднизолоном по 500 мг № 3 с переходом на 60 мг перорально. Через 3 мес терапии преднизолоном (40 мг/сут) у больного наблюдается регресс отеков. При повторной госпитализации в сентябре-октябре 1999 г. у больного отсутствуют какие-либо изменения в анализах мочи, а также признаки нефротического синдрома. Имеет место нормализация электролитных нарушений и восстановление функции почек, что позволило начать постепенное снижение дозы преднизолона до полной отмены через 3 мес. Экскреция ртути с мочой в сентябре 1999 г. оказалась в пределах нормы.

Данный больной представляется как редко встречающийся случай хронической ртутной интоксикации, с исключительно редким путем ее поступления в организм и сохраняющегося длительного депонирования металла в организме.

Именно этим обусловлена необычность клинических проявлений хронической ртутной интоксикации в данном случае, прежде всего поздним развитием неврологической симптоматики — отсутствие неврологических симптомов при первой госпитализации и появление признаков интоксикационной энцефалополинейтропатии (симптомы орального автоматизма, оживление рефлексов на ногах, гиперестезия с элементами гиперпатии по типу «носков» и «перчаток»).

Ведущим является избирательное яркое поражение почек в виде мембранозного гло-

мерулонефрита I стадии с нефротическим синдромом.

По литературным данным [3], морфологические изменения хронической ртутной нефропатии предполагают глубокие дистрофические изменения канальцев, что имело место и в данном случае по результатам световой микроскопии.

Клиническая картина, т. е. выраженность нефротического синдрома, не соответствовала интактности клубочков.

Однако при электронной микроскопии удалось установить поражение клубочков по типу мембранозного гломерулонефрита I стадии, и с этих позиций становится понятным отчетливый эффект от кортикостероидной терапии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Лужников Е.А. Клиническая токсикология.—М.: Медицина, 1982.—С. 338–349.
2. Тарховский М.Л. Лечение острых отравлений.—Киев: Здоровье, 1982.—С. 158–161.
3. Cronin R.E., Henric W.L. Toxic nephropathy // The Kidney. Fifth edition / Ed. Brenner B.M.—Boston et al.: W.B.Saunders Company, 1996.—P. 1680–1711.
4. Maher I.F. Toxic nephropathies // Therapy of renal diseases / Ed. W.N.Suki, S.G.Massry.—Boston et al.: Kluwer Academic Publishers, 1991.—P. 618–648.

Поступила в редакцию 03.12.2000 г.

© Коллектив авторов. 2001
УДК 616.61(092)Тареева

ПАМЯТИ ИРИНЫ ЕВГЕНЬЕВНЫ ТАРЕЕВОЙ



20 апреля 2001 г. отечественная медицина понесла невосполнимую утрату — тяжелая болезнь оборвала жизнь Ирины Евгеньевны Тареевой — члена-корреспондента РАМН и РАЕН, заслуженного деятеля науки, лауреата Государственной премии СССР, профессора, руководителя кафедры и отдела нефрологии ММА им. И.М.Сеченова, Председателя Общества нефрологов России.

Ирина Евгеньевна родилась в Москве 9 июня 1931 г. Внучка знаменитого богослова и философа Михаила Михайловича Тареева, дочь патриарха отечественной медицины академика Евгения Михайловича Тареева и профессора-кардиолога Галины Александровны Раевской, она с детства воспитывалась в лучших традициях русской интеллигенции: деятельной любви к ближнему, самоотверженности, сострадания и готовности помогать людям. С ранних лет на примере своих родителей Ирина Евгеньевна узнала все «муки и радости» работы врача и осознанно выбрала для себя эту нелегкую профессию. В 1955 г. Ирина Евгеньевна закончила 1-й Московский медицинский институт. Затем прошла обычный путь формирования высококвалифицированного клинициста и ученого — ординатуру и аспирантуру с защитой кандидатской диссертации в Центральном ордена

Ленина институте переливания крови. В этот период врачебная и научная деятельность Ирины Евгеньевны связана с проблемами гепатологии — клиникой, лечением и исходами эпидемического гепатита, функциональных гипербилирубинемий.

С 1961 г. Ирина Евгеньевна посвящает себя нефрологии, которая стала делом ее жизни. Вначале она работала в академической группе Е.М.Тареева при Институте кардиологии АМН СССР, а с 1975 г. и до конца жизни — в Московской медицинской академии им. И.М.Сеченова: с 1975 г. Ирина Евгеньевна — заведующая проблемной лабораторией нефрологии, в 1991 г. она одновременно возглавляет кафедру нефрологии и гемодиализа факультета послевузовского профессионального образования, в 1996 г. — Федеральный центр нефрологии и гемодиализа, созданный на их базе. В 1972 г. Ирина Евгеньевна защищает докторскую диссертацию, посвященную волчаночному нефриту, в 1981 г. получает звание профессора, с 1995 г. — член-корреспондент РАМН. За кратким послужным списком стоит колоссальный труд Ирины Евгеньевны по созданию отечественной нефрологической школы и организации системы нефрологической помощи больным в СССР в продолжение дела, начатого Евгением Михайловичем Тареевым.

Блестящий клиницист, требовательный руководитель, великолепный педагог и организатор, талантливый ученый-нефролог с международным авторитетом. Ирина Евгеньевна оставила большое наследие. Она — автор более 300 научных работ, в том числе семи монографий по различным разделам внутренней медицины, и двух руководств по нефрологии. Среди них монографии «Волчаночный нефрит» (1976), «Эпидемический гепатит» (1970), «Основы нефрологии» (1972), «Сателлитные нефропатии» (1976), «Клиническая нефрология» (1983), «Диагностика и лечение заболеваний почек» (1985), «Лечение гломерулонефритов» (2000). Она — автор глав в руководстве «Диагностика и лечение внутренних болезней» (1992), в учебнике «Внутренние болезни» (1993), в «Справочнике по нефрологии» (1986). В 1995 г. под редакцией И.Е.Тареевой и с ее участием как автора в издательстве «Медицина» вышло двухтомное руководство «Нефрология». Особой гордостью Ирины Евгеньевны стала самая последняя книга — руководство для врачей — «Нефрология», вышедшая в конце 2000 г., редактором и автором более 10 глав которой она была. Труды Ирины Евгеньевны отличает сочетание теоретической глубины и практической направленности. Ее книги, по которым учатся не одно поколение нефрологов, помогают спасти жизнь многим тысячам пациентов.

И.Е.Тареева создала научную нефрологическую школу. Под ее руководством защищены 6 докторских и 29 кандидатских диссертаций. Ученики Ирины Евгеньевны развивают ее идеи в ведущих нефрологических центрах России и стран ближнего зарубежья.

Своих учеников Ирина Евгеньевна воспитывала собственным примером, являясь образцом самоотверженности, целеустремленности, требовательности к себе, организованности, милосердия, преданности науке, скромности, душевной чистоты. Она пережила взлеты и падения своих учеников, как свои собственные, не скупясь, тратила свои душевные силы, работая над их формированием.

За годы плодотворной работы отдела и кафедры нефрологии ММА им. И.М.Сеченова не одна тысяча врачей — нефрологов и терапевтов — прошла подготовку под руководством Ирины Евгеньевны в интернатуре, клинической ординатуре, на циклах специализации и усовершенствования. Всем прошедшим эту школу памятны ее яркие лекции, замечательные обходы. Энциклопедические знания и богатейший клинический опыт Ирины Евгеньевны, которые она щедро передавала ученикам, продолжают служить людям.

Блестящий диагност и Врач, Ирина Евгеньевна много времени уделяла работе в клинике. Во время обходов ее интересовали не только симптомы болезни, но личность пациента, его настроение, обстоятельства жизни. Она всегда умела найти нужные слова, чтобы ободрить больного человека, вселить в него оптимизм и надежду. В этом она продолжала лучшие традиции русской клинической школы, унаследованные ею от Евгения Михайловича Тареева.

Помимо напряженной врачебной, научной и педагогической деятельности, И.Е.Тареева много времени уделяла вопросам организации и развития нефрологической службы страны. Она была главным нефрологом МЗ СССР (до 1992 г.), членом правления Всесоюзного общества нефрологов, затем Обще-

ства нефрологов России, в 1999 г. она стала его Председателем. Ирина Евгеньевна Тареева пользовалась известностью и уважением международного нефрологического сообщества как яркий ученый и глава российской нефрологической школы. Она была членом редколлегии международного журнала «Нефрон», постоянным участником международных нефрологических симпозиумов и конгрессов. За заслуги в области медицины Ирине Евгеньевне присвоено звание Заслуженного деятеля науки России, она награждена орденом «За заслуги перед Отечеством» II степени.

Такая удивительная плодотворность Ирины Евгеньевны — результат не только глубочайшего ума, яркого таланта, высокой образованности, но и самоотверженного труда, самодисциплины, высочайшей целеустремленности и требовательности к себе и окружающим.

Жизнь Ирины Евгеньевны была многогранна и не ограничивалась только профессиональными и научными интересами. Она прекрасно знала классическую и современную литературу, интересовалась театром, любила музыку, живопись. Неисчерпаемым источником энергии была для нее среднерусская природа, которая всегда радовала ее сердце. Необыкновенное жизнелюбие, душевная щедрость и доброта привлекали к ней людей. И в России, и за ее пределами она всегда была окружена друзьями, которые искренне ее любили и гордились ее дружбой.

Ушел из жизни блестящий Врач, звезда первой величины отечественной нефрологии, умный, талантливый, светлый человек. Память об Ирине Евгеньевне Тареевой будет жить в сердцах ее сотрудников и учеников, коллег и многих тысяч больных.

