

НЕФРОЛОГИЯ



NEPHROLOGY

СЕВЕРО-ЗАПАДНАЯ АССОЦИАЦИЯ НЕФРОЛОГОВ И ВРАЧЕЙ ДИАЛИЗА

IX ВСЕРОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
ПО ФИЗИОЛОГИИ ПОЧЕК
*The IX All-Russia conference on the
physiology of kidneys*

ГИПОКИНЕЗИЯ И ФУНКЦИИ ПОЧЕК
Hypokinesia and functions of the kidneys

НЕФРОЛОГИЯ И ГЕНЕТИКА
Nephrology and genetics

ГЕМОДИАЛИЗ И КОСТНАЯ СИСТЕМА
Hemodialysis and bones

АКВАПОРИНЫ ПОЧЕК
Aquaporines of the kidneys

АУТОКОИДЫ В РЕГУЛЯЦИИ
ФУНКЦИЙ ПОЧЕК
*Autocoides in the regulation of functions
of the kidneys*

АНГИОТЕНЗИН II И ПРОГРЕССИРОВАНИЕ
НЕФРИТОВ
Angiotensin II and progression of nephrites

ДРУГИЕ МАТЕРИАЛЫ
Other materials

3

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

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 • № 3 • 2001

AESCULAPIUS
ST.PETERSBURG • 2001

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

СЕВЕРО-ЗАПАДНАЯ АССОЦИАЦИЯ
НЕФРОЛОГОВ И ВРАЧЕЙ ДИАЛИЗА

АОЗТ «МЕДЕЛЕН»

НЕФРОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ОСНОВАН В НОЯБРЕ 1996 года

Главный редактор

С.И.РЯБОВ

Заместители главного редактора

И.Г.Каюков, А.В.Смирнов

Редакционная коллегия

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

Ответственный секретарь

Т.В.Абрамова

Редакционный совет

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

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

Журнал зарегистрирован Комитетом Российской Федерации по печати.
Свидетельство № 016290 от 30.06.97.
Сдан в набор 01.06.2001. Подписан в печать 19.07.2001.
Формат бумаги 60×90¹/₈. Бумага офсетная. Печать офсетная. Печ. л. 10,38.
Тираж 870 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

ГРИГОРЬЕВ А.И., ЛАРИНА И.М.
Водно-солевой обмен и функции почек у человека
при длительной гипокинезии

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

ИГНАТОВА М.С.
Нефрология в аспекте современной генетики

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ**Клинические исследования**

РЯБОВ С.И., РАКИТЯНСКАЯ И.А.,
КОРМИЛЬЧЕНКО В.В., ГАВРИЛЕНКОВ П.В.,
СУГЛОВА Е.Д., СПИРИДОНОВ В.Н.
Гистоморфометрические и костные биохимические
показатели у больных с различными формами
почечной остеопатии, получающих лечение
гемодиализом

ОСКОЛКОВ С.А., ЖМУРОВ В.А., МЕЛЬНИКОВ А.А.,
САЗОНОВА Е.В.
Сравнительный анализ клинических и
биохимических данных у больных с хроническим
пиелонефритом, проживающих на юге и севере
Тюменской области

ВАСИЛЬЕВА И.А., ПЕТРОВА Н.Н.,
ТИМОХОВСКАЯ Г.Ю.
Качество жизни в оценке эффективности лечения
гемодиализом

ИБРАГИМОВА Л.А.
К вопросу о взаимосвязи между функциональными
нарушениями почек и стабильностью мембран
эритроцитов у больных с геморрагической
лихорадкой с почечным синдромом

Экспериментальные исследования

ГОЖЕНКО А.И., ДОЛОМАТОВ С.И.,
КОМАРОВСКИЙ С.А., ЛОБАНОВ А.К.,
БРАТИВНИК И.Н.
Функциональное состояние почек белых крыс в
условиях поступления в организм экзогенных
тироксина и трийодтиронина

МЕТОДИЧЕСКИЕ СООБЩЕНИЯ

СПИРИДОНОВ В.Н.
Расчет выживаемости в отделении гемодиализа

**IX ВСЕРОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
ПО ФИЗИОЛОГИИ И ПАТОЛОГИИ
ПОЧЕК И ВОДНО-СОЛЕВОГО
ОБМЕНА (Санкт-Петербург,
12–14 сентября 2001 г.)
Основные сообщения**

ИВАНОВА Л.Н.
Аквапорины почек: структура, функция, регуляция

LEADING ARTICLE

7 GRIGORIEV A.I., LARINA I.M.
Water-salt metabolism and functions of the kidneys
in humans under continuous hypokinesia

REVIEWS AND LECTURES

19 IGNATOVA M.S.
Nephrology in the aspect of modern genetics

ORIGINAL ARTICLES**Clinical Investigations**

25 RYABOV S.I., RAKITYANSKAYA I.A.,
KORMILCHENKO V.V., GAVRILENKOV P.V.,
SUGLOBOVA E.D., SPIRIDONOV V.N.
Histomorphometrical and biochemical bone indices
in patients with different forms of renal osteopathy
treated by hemodialysis

32 OSKOLKOV S.A., ZHMUROV V.A., MELNIKOV A.A.,
SAZONOVA E.V.
A comparative analysis of clinical and biochemical data
in chronic pyelonephritis patients living in the south
and north of the Tyumen oblast

42 VASILIEVA I.A., PETROVA N.N.,
TIMOKHOVSKAYA G.Yu.
The quality of life in assessment of efficiency
of hemodialysis treatment

46 IBRAGIMOVA L.A.
On the problem of interrelationship between functional
disorders of the kidneys and stability of erythrocyte
membranes in patients having hemorrhagic fever with
renal syndrome

Experimental investigations

51 GOZHENKO A.I., DOLOMATOV S.I.,
KOMAROVSKY S.A., LOBANOV A.K.,
BRATIVNIK I.N.
The functional state of the white rat kidneys under
conditions of administration of exogenous thyroxine
and triiodothyronine

METHODOICAL COMMUNICATIONS

55 SPIRIDONOV V.N.
Survival analysis in a hemodialysis department

59 **THE IX ALL-RUSSIA CONFERENCE
ON PHYSIOLOGY AND PATHOLOGY
OF KIDNEYS AND WATER-SALT
METABOLISM (St. Petersburg,
September 12–14, 2001)
Main Communications**

61 IVANOVA L.N.
Aquaporines of the kidneys: structure, functions, regulation

НАТОЧИН Ю.В. Аутакоиды в регуляции функции и развитии дисфункций почки	66	NATOCHIN Yu.V. Autacoids in the regulation of functions and development of dysfunctions of the kidney
ТАРЕЕВА И.Е., КУТЫРИНА И.М., ШВЕЦОВ М.Ю., ОКОНОВА Е.Б., КАМЫШОВА Е.С. Ангиотензин II как фактор прогрессирования хронических нефритов	69	TAREEVA I.E., KUTYRINA I.M., SHEVTSOV M.Yu., OKONOVA E.B., KAMYSHOVA E.S. Angiotensin II as a factor of progression chronic nephrites
БАГРОВ Я.Ю. Отеки: патогенез и клиническая физиология	72	BAGROV Ya.Yu. Edemas: pathogenesis and clinical physiology
ШИШКИН А.Н. Клинико-морфологические сопоставления и прогноз при вторичном (АА) амилоидозе	74	SHISHKIN A.N. Comparison of clinical and morphological data and prognosis in secondary (AA) amyloidosis
СМИРНОВА Н.Н., СВЕТЛОВА З.В. Функция почек при муковисцидозе у детей	78	SMIRNOVA N.N., SVETLOVA Z.V. Function of the kidneys in children with mucoviscidosis
САВЕНКОВА Н.Д. Синдром Фанкони в детском возрасте	80	SAVENKOVA N.D. The Fanconi syndrome in children
СЕРГЕЕВА К.М., ЗАЯЧНИКОВА Т.Е. Функциональное состояние почек у детей, рожденных от матерей, больных сахарным диабетом	85	SERGEEVA K.M., ZAYACHNIKOVA T.E The functional state of the kidneys in children born from mothers with diabetes mellitus
Краткие сообщения		Brief Communications
1. Физиология и экспериментальная патология почек	89	1. Physiology and experimental pathology of the kidneys
2. Клиническая физиология и клиническая патология почек	118	2. Clinical physiology and clinical pathology of the kidneys
Именной указатель	164	Index of names

© А.И.Григорьев, И.М.Ларина. 2001
УДК 612.463:612.766

А.И.Григорьев, И.М.Ларина

ВОДНО-СОЛЕВОЙ ОБМЕН И ФУНКЦИИ ПОЧЕК У ЧЕЛОВЕКА ПРИ ДЛИТЕЛЬНОЙ ГИПОКИНЕЗИИ

A.I. Grigoriev, I.M. Larina

WATER-SALT METABOLISM AND FUNCTIONS OF THE KIDNEYS IN HUMANS UNDER CONTINUOUS HYPOKINESIA

Государственный научный центр РФ — «Институт медико-биологических проблем» РАН, Москва, Россия

Ключевые слова: гипокинезия, пилотируемые космические полеты, функции почек, водно-солевой гомеостаз.

Key words: hypokinesia, manned space flights, renal functions, water-salt homeostasis.

Исследование феноменологии изменений физиологических функций и механизмов их развития в условиях микрогравитации продолжается уже в течение 40 лет, истекших после полета Ю.А.Гагарина [21]. Уже после первых орбитальных полетов у космонавтов были обнаружены изменения водно-солевого обмена, в том числе уменьшение объема циркулирующей крови, отрицательный баланс жидкости и натрия [5, 24, 25, 78, 96], что могло быть причиной снижения переносимости ускорений, ортостатической устойчивости и физической работоспособности [50, 82]. Эта проблема приобрела еще большую актуальность в связи с увеличением продолжительности полетов, когда выявились разнообразные сдвиги водного и особенно электролитного обмена, которые могли приводить к нарушениям деятельности сердечно-сосудистой системы, двигательного аппарата, вызывать изменения в системе свертывания крови, способствовать возникновению мочекаменной болезни и других нарушений [9, 70].

Для наземного воспроизведения эффектов невесомости были разработаны различные модели, важнейшей из которых является антиортостатическая гипокинезия (АНОГ). В этих условиях удается моделировать, в первую очередь, характерное перераспределение крови и снижение нагрузки на опорно-двигательный аппарат [40, 65, 66]. Вариации в угле наклона головного конца постели к горизонтали давали возможность исследовать развивающиеся с различной скоростью циркуляторные и другие реакции [15, 17, 34]. Гипокинезия (ГК), на самом деле, являлась единственной моделью, экспозиция в которой могла быть достаточно большой: соизмеримой и даже превосходящей продолжитель-

ность космического полета. Самой длительной гипокинезией был 370-суточный эксперимент, выполненный в ИМБП (1986–1987 гг.). Однако снижение двигательной активности населения в развитых странах при увеличении продолжительности жизни ставит проблему изучения воздействия гипокинезии в ряд социально-значимых. Это актуально как для здоровых лиц, так и для пациентов, основное заболевание которых сопровождается продолжительными периодами постельного режима.

Перевод тела человека из вертикального в горизонтальное положение приводит к характерному перераспределению крови в организме. Гидростатическое давление крови и других жидких сред, вызывающее в обычных условиях увеличение объема сосудистого русла в ногах и депонирование в них крови, пропорционально растяжению сосудистых стенок, в горизонтальном положении тела — снижается. Это приводит к изменению характера распределения деформаций сосудистых областей и окружающих тканей в различных частях тела, перераспределению жидких сред организма. Соотношение процессов капиллярной фильтрации и абсорбции в областях, расположенных выше и ниже гидростатически индифферентной точки [33], меняется по-разному. В ГК, очевидно, ниже уровня гидростатически индифферентной точки уменьшается трансмуральное давление и превалирует переход жидкости из межклеточного во внутрисосудистое пространство [28, 40]. Выше уровня гидростатически индифферентной точки величина трансмурального давления в условиях невесомости увеличивается и преобладает переход жидкости из внутрисосудистого пространства в межклеточное.

Эти изменения запускают механизмы регуляции объема и состава внеклеточной жидкости. При переходе человека к условиям постельного режима происходят менее выраженные сдвиги гемодинамики, чем в раннем периоде АНОГ. Так, при антиортостазе объем крови в центральных сосудистых областях возрастал больше, чем при переходе в горизонтальное положение, когда он увеличивался на 400–600 мл [40]. В этих условиях возрастал также объем циркулирующей крови, причем, если после перехода в горизонтальное положение наибольшее его увеличение происходило через 4 ч, то в иммерсии — уже через 20–30 мин [40]. Потери жидкости в ранней фазе АНОГ зависели от угла наклона: за первые 4 ч при экспозиции в АНОГ–5° скорость экскреции жидкости увеличивается на 12%, а при АНОГ–15° — на 50%. Тем не менее, водный баланс в первые сутки АНОГ–5° не становится отрицательным. Исследования, выполненные индикаторным методом (с тритиевой меткой), позволили установить, что потери жидкости в раннем периоде гипокинезии не связаны с уменьшением объема общей воды тела (ОВТ) [89, 99, 102]. Снижение ОВТ при гипокинезии наблюдается через 60 сут — на 5,4% и стабилизируется на этом уровне до окончания испытаний. Изменения объема циркулирующей крови в длительной ГК (рис. 1) зависели от использования здоровыми обследуемыми профилактических физических упражнений (ФУ). В остром периоде адаптации к ГК, как правило, выведение жидкости почками в этот период увеличивалось, а потребление — снижалось [35]. Но водный баланс быстро нормализовался, если обследуемые начинали заниматься ФУ. Динамика скорости выведения жидкости, водного баланса четко повторяет график применяемых ФУ. В периоды отдыха между циклами тренировок диурез увеличивался, а в течение цикла тренировок — снижался. Однако основной действующий фактор — АНОГ — был самым важным в величине водного баланса и скорости экскреции жидкости: например, водный баланс составлял $80 \pm 4\%$ от исходного через 4 мес после начала АНОГ как в тренировавшейся, так и в контрольной группе, потребление жидкости было около 85%. Через 8 мес, когда обе группы тренировались, степень дегидратации повысилась, а потребление жидкости снизилось. Таким образом, водный обмен во время гипокинезии, хотя и зависит от многих причин, в основном модифицируется под влиянием основного фактора. Тем не менее, показано [58], что степень изменений показателя ОВТ во время гипокинезии была наибольшей в случае приема добровольцами (с профилактической целью) бисфосфонатов.

Скорость экскреции натрия возрастала на 20% уже в первый день пребывания обследуемых в АНОГ, достигала максимальной величины на 2-й день и к концу 1-й недели возвраща-

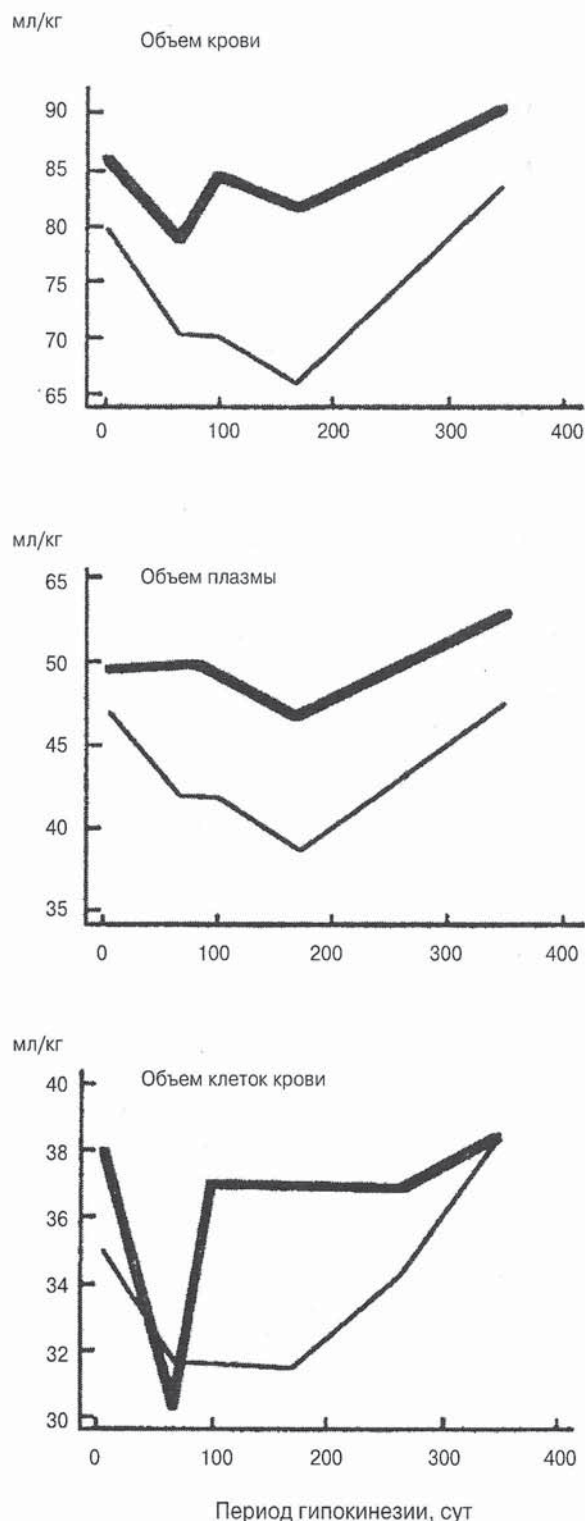


Рис. 1. Изменения жидкостных объемов и объемов клеточной массы крови во время 370-суточной АНОГ.

Толстая линия — группа обследуемых, начавших физические тренировки с 20-х суток АНОГ; тонкая линия — группа обследуемых, начавших физические тренировки с 120-х суток АНОГ.

лась к исходной. Через 2–3 нед снижался солевой аппетит. Скорость экскреции натрия превышала потребление на 5 ммоль/сут через 2 мес гипокинезии, однако выраженность этой разницы снижалась в последующем (на 3 ммоль/сут через 6 мес). Следует иметь в виду, тем не менее, что доля экстраренальных потерь натрия (20% в условиях обычной двигательной активности человека) в гипокинезии может меняться, что отразится на динамике изменений его баланса. В целом, в течение всего 370-суточного периода ГК как потребление натрия, так и его почечная экскреция были ниже, чем исходные, причем рисунок изменений частичного баланса следовал за графиком применения обследуемыми ФУ, как и в случае с показателями водного обмена (показатели частичного баланса воды и натрия коррелировали: $r=0,56$; $p<0,05$). Как только у добровольцев наступал период перерыва в тренировках, экскреция натрия возрастала [95].

Даже сравнительно короткие периоды гипокинезии влияют на обмен калия. Повышение почечной экскреции калия регистрировалось уже на 7-й день пребывания здорового человека в гипокинезии, а к концу 2-й недели — к отрицательному его балансу [79]. Другие исследователи отмечали повышение суточной экскреции калия в гипокинезии позднее [7, 48]. Большинство ученых согласны с тем, что АНОГ сопровождается потерями калия организмом человека и что его источником является мышечная ткань, подвергающаяся гипотрофии. Очевидно, что именно мышечная гипотрофия ответственна также за отрицательный баланс азота в гипокинезии, развивающийся как следствие повышенного выведения фосфатов и азотистых продуктов почками [8, 12, 51, 56, 62, 64]. Балансовые исследования, выполненные во время длительных периодов гипокинезии, подтвердили, что увеличение почечной экскреции калия, которое впервые возможно зарегистрировать через 2–3 нед, является следствием именно ограничения двигательной активности. Кроме того, показано, что уровень калийурии зависит от продолжительности пребывания обследуемых на постельном режиме и интенсивности применяемых ФУ: так, через 7 нед АНОГ выведение калия превышало его потребление на 200 ммоль/сут, а через 6 мес — на 500 ммоль/сут. В 370-суточной АНОГ потери калия к 60-м суткам эксперимента в группе, которая еще не начала заниматься физическими упражнениями, вдвое превышала аналогичный показатель в группе, применявшей программу ФУ (рис. 2). Баланс калия в группе с оставленным началом применения циклов ФУ даже к концу эксперимента (т. е. через год пребывания обследуемых в условиях АНОГ) разли-

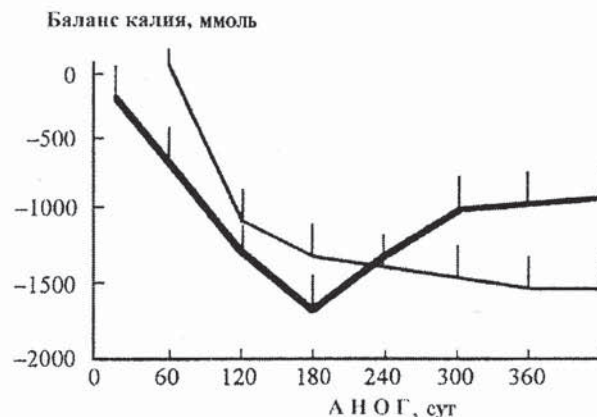


Рис. 2. Баланс калия во время 370-суточного эксперимента с АНОГ.

Толстая линия — группа обследуемых, начавших физические тренировки с 20-х суток АНОГ; тонкая линия — группа обследуемых, начавших физические тренировки с 120-х суток АНОГ.

чался от такового в группе, начавшей тренировки на 21-й день [95].

Фазные изменения выведения жидкости, ее потребления и гидратационного статуса организма здорового человека были отмечены еще в 60-х годах [7, 30, 99]. Очевидно, наличие стратегий является отражением механизма адаптации систем контроля водно-электролитного обмена в ГК, проводимой как с применением мер профилактики, так и без таковых [57, 58]. Показано, что направленность изменения параметра «частичный водный баланс» в течение первых 4 дней АНОГ, если никакие меры и средства профилактики не используются, остается той же самой в последующие как минимум 12 мес, т. е. носит предикторный характер. Если здоровых добровольцев сгруппировать в соответствии с тем, больше или меньше их частичный водный баланс в АНОГ, чем до него, то становится ясно, что во время гипокинезии эта разница становится еще больше, что классифицируется как стратегия «накопления» или «сброса» (рис. 3). Таким образом, вариабельность жидкостного баланса в остром периоде приспособления к АНОГ достаточно велика, но, в среднем, она соответствует тому, что у данного обследуемого наблюдалось в первые 4 дня. Изменения в балансе калия и натрия также коррелируют с отклонениями водного баланса. При этом различия между группами, придерживающимися в процессе адаптации различных стратегий, больше, чем различия, порождаемые применением средств профилактики (или отказом от таковых). Изменения объемов внеклеточной жидкости, циркулирующей плазмы, концентрации натрия и калия в плазме крови были также сходны для обследуемых, придерживающихся одной из 2 описанных выше стратегий (по водному балансу). Это наво-

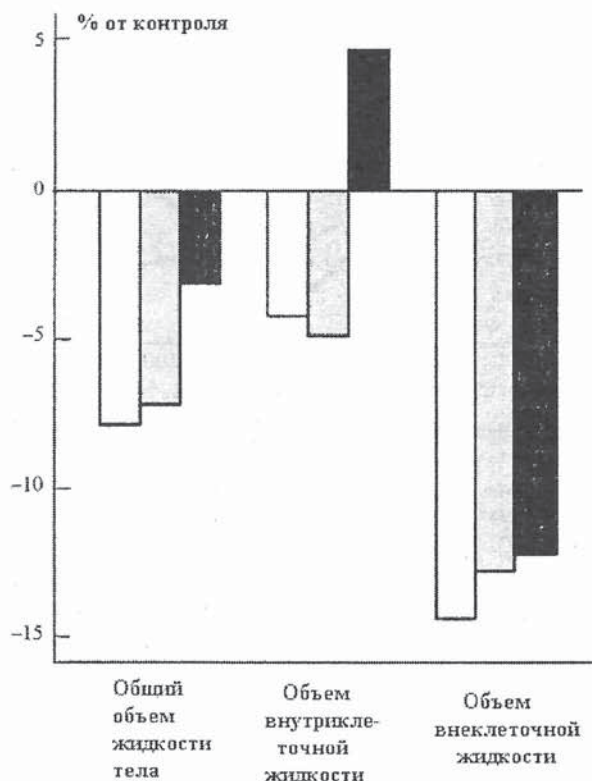


Рис. 3. Изменение жидкостных сред организма обследуемых до и после 120 сут АНОГ (различные стратегии адаптации водно-электролитного обмена).

Светлые столбики — «стратегия сброса»; серые — «неопределенная стратегия»; черные — «стратегия накопления».

дит на мысль, что наличие этих стратегий, выявленных в АНОГ, зависит от способности организма сохранять жидкость и электролиты в различных компартментах тела. Такая концепция поддерживается фактом, что индивидуальный паттерн выведения жидкости после приема водной нагрузки после 7-дневной АНОГ не ассоциируется с горизонтальным или антиорто-статическим положениями тела. Анализ этих данных показал, что отмеченные вариации не могут быть полностью объяснены различиями в уровне АДГ и альдостерона, но коррелируют с потерями жидкости во время АНОГ [57]. С теоретической точки зрения, удаление некоторого объема жидкости и электролитов из циркуляции в ГК может быть выполнено двумя путями: удалением из организма или депонированием. Различий в массе тела обследуемых, придерживающихся неопределенной стратегии, стратегии депонирования или сброса, не отмечалось. Однако субъекты, которые депонировали жидкость, в ГК имели лучший баланс Na, K, Mg, относительно других групп. Эти результаты доказывают, что способность соединительной ткани связывать эти ионы важна для регуляции электролитного баланса. Возможное объяснение кор-

реляции между водным и Na-балансом может опираться на представления о структуре аминогликанов в соединительной ткани, которые могут связывать катионы натрия, так же как и воду. Различия в стратегиях водно-электролитного баланса связаны не столько с состоянием системы регуляции, сколько являются отражением эффективности, с которой эта система действует. Способность к депонированию воды и электролитов, очевидно, является одним из путей, через которые влияние факторов окружающей среды на внутреннюю среду организма человека может быть смягчено. Стратегия адаптации водно-электролитного баланса у индивидуума не меняется, оставаясь присущей ему конституциональной характеристикой.

Нарушения метаболизма кальция уже давно известны в исследованиях с ПР и АНОГ. Ограничение двигательной активности ведет к увеличению выведения Ca с мочой, повышению риска образования почечных камней и костных переломов [86, 103, 104]. Длительная ГК приводит к кальциевому дисбалансу, к потере минерала организмом, величина которой зависит от длительности воздействия и степени ограничения двигательной активности (рис. 4). В одном из исследований с иммобилизацией нижних частей тела за 7-недельный период потери кальция достигли 9–24 г [75]. Не столь строгая гипокинезия провоцирует меньшие потери кальция — от 133 мг/сут за 15-дневный период до 400 мг/сут за 63-дневный эксперимент [6]. В 30–36-недельном эксперименте с гипокинезией кальциевый дисбаланс достигал 200–300 мг/сут [67]. Сообща-

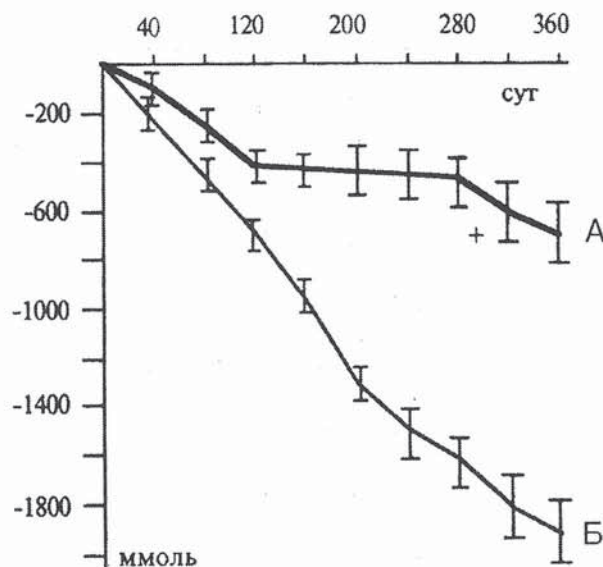


Рис. 4. Динамика потерь кальция организмом обследуемых при 370-й суточной АНОГ.

А — группа обследуемых, начавших физические тренировки с 20-х суток АНОГ; Б — группа обследуемых, начавших физические тренировки с 120-х суток АНОГ.

лось, что в АНОГ максимальное выделение Са почками наблюдалось после 5-й недели и скорость потери Са организмом, примерно, составляла 0,5% в месяц [15, 95]. Уменьшение минеральной плотности костной ткани, в особенности в костях, несущих весовую нагрузку, являлось абсолютно предсказуемым последствием потерь Са организмом человека в ГК [37, 38, 76, 85, 87]. Скорость, с которой костная ткань восстанавливалась после ГК, может быть очень небольшой: после 30–36-недельных экспериментов плотность костной ткани вернулась к исходному уровню не ранее, чем через 6 мес [76]. Расстройство кальциевого метаболизма при АНОГ носит системный характер [11, 30, 32, 37] и может влиять на сократительную способность мышц (в том числе сердечной мышцы), развитие почечно-каменной болезни и другие патологические процессы [39, 41, 49, 70].

Концентрация Са в моче обычно превышала фон на 15–20% во все периоды измерения в АНОГ. В 182-суточной АНОГ среднее выведение Са с мочой было на 1,7 ммоль/сут выше, чем в начальный период, что привело к ренальным потерям минерала, на 250–400 ммоль большим, чем за 182 сут обычной двигательной активности. Экскретируемая доля Са (от потребленного) в АНОГ составила 30–39%, а в фоне — 18–24%. Исследование особенностей механизмов транспорта кальция в ГК выполнялось при помощи функциональной нагрузочной пробы с лактатом кальция (таблица). Было показано, что увеличение экскреции кальция в условиях ГК при пробе с его солью обусловлено как повышением фильтрационного заряда этого иона, так и более выраженным снижением его реабсорбции [15]. Кроме того, изучение реакции гормональных систем в ответ на введение соли кальция во время ГК позволило подтвердить адекватность и целесообразность гор-

монального ответа в этих условиях, развивающегося на фоне гиперкальциемии и измененного гормонального статуса и направленного на предотвращение чрезмерного повышения уровня кальция в крови.

Во время АНОГ кальций теряется неравномерно из различных костей скелета: имеются сообщения, что АНОГ не приводит к деминерализации позвоночника [47, 71], больше влияя на эпифизы и трабекулярные зоны, чем на диафизы и компактную кость. При этом ФУ и другие меры профилактики (например, бисфосфонаты) не отменяют развитие отрицательного баланса Са в АНОГ, лишь несколько уменьшая его темп.

В АНОГ реакция осморегуляции начинается в первые дни. В течение первого месяца осмоляльность мочи изменяется содружественно с изменением диуреза, т. е. если последний увеличивается, то осмотическая концентрация снижается, и наоборот. Однако, начиная со 2-го месяца ГК, осмоляльность мочи не изменяется, даже если развивается высокий диурез. В этот период экскреция осмотически активных веществ (ОАВ) выше, чем в фоне, но не различаются ни клиренс осмотически активных веществ, ни реабсорбция осмотически свободной воды [95]. В другом исследовании, между 73-м и 78-м днем АНОГ, концентрация ОАВ в моче была снижена в обеих группах, как в тренировавшейся, так и в не тренировавшейся [60]. В первый день после окончания продолжительной АНОГ, особенно в течение первых часов — у большинства добровольцев наблюдалось снижение скорости выведения жидкости по сравнению с фоном или последними сутками АНОГ. Осмоляльность мочи, тем не менее, не изменялась по отношению к фону или последним неделям АНОГ. Скорость выведения электролитов и реабсорбция осмотически свобод-

ной воды, однако, была ниже, чем в фоне. Исследование концентрационной способности почек при использовании пробы с водной депривацией показало, что у здоровых лиц во время данной пробы, выполняемой при обычной двигательной активности, осмотическая концентрация мочи изменяется в пределах от 900 до 1100 мосм/кг H₂O [10, 36, 52, 53]. В длительных АНОГ, в течение 1–2 мес процессы концентрирования мочи не менялись. Через 3 мес водная депривация приводила к достоверному повышению диуреза у

Максимальная скорость экскреции кальция и концентрация гормонов в крови ($\bar{X} \pm m$) до (I) и через 2 ч (II) после нагрузки лактатом кальция при 182-суточном постельном режиме, n=6 (по О.Г.Газенко и соавт. [15])

Период, сут	Время	Кальций, ммоль/мин	ПТГ, нг/мл	Кортизол, мкг/мл
Фоновый	I	3,8±0,7	0,38±0,06	142±11
	II	8,7±0,7**	0,26±0,4*	159±8
Постельный режим, 82-е сутки	I	4,4±0,4	1,06±0,15	190±18
	II	12,5±0,8**	0,58±0,12**	231±1,9*
Постельный режим, 166-е сутки	I	3,7±0,8	1,08±0,8	104±14
	II	11,2±1,7**	0,56±0,1**	152±11

* — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$ (достоверность отличий II по отношению к I рассчитана методом попарно связанных компонентов).

всех субъектов, по сравнению с пробой, проведенной до ГК. Концентрация мочевины не изменялась, но скорость экскреции была выше из-за повышения диуреза, а осмоляльность мочи была ниже. Этот характер реакции на водную депривацию сохранялся до 6 мес АНОГ [95].

Способность почек к разведению изучали при выполнении пробы с водной нагрузкой (ВН). Во время ГК ни концентрация ОАВ в моче, ни клиренс ОАВ и осмотически свободной воды, ни скорость выведения жидкости — не изменялись. Однако в течение первых 2 мес ГК суммарное выведение К и Са на ВН было больше, чем в фоне. Во время развития максимального диуреза выводилось меньше Na и больше К. По-видимому, способность почек к максимальному разведению мочи во время АНОГ сохраняется, но уменьшается в периоде восстановления.

Как уже отмечалось, условия длительного ограничения двигательной активности даже у здоровых лиц молодого возраста приводят к стойким изменениям состава отделяемой мочи, что сопровождается застойными явлениями в мочевыводящих путях, изменениями гормонального статуса. Эти явления служат достаточными предпосылками для провокации развития мочекаменной болезни. Действительно, исследования, выполненные во время космических полетов, убедительно показали (рис. 5), что даже при кратковременном пребывании в невесомости в моче увеличивается концентрация оксалатов кальция [104], что повышает риск развития мочекаменной болезни. Кроме того, достаточно важными с клинической точки зрения представ-

ляются результаты, показывающие, что и после окончания периода ГК этот риск сохраняется еще, как минимум, в течение 2 нед.

Для понимания тенденций изменений водно-солевого обмена (ВСО) в гипокинезии достаточно важным представляется изучение механизмов гормональной регуляции, сопровождающих длительное пребывание здорового человека в этих условиях. Острое возрастание объема внутрисосудистой жидкости, а также перемещение жидких сред в краниальном направлении воспринимаются объемными рецепторами сердца, что рефлекторно приводит к снижению продукции вазоконстрикторных гормонов (вазопрессина, ренина, ангиотензина II), а также альдостерона и, как следствие этого, к увеличению экскреции почками жидкости, натрия и хлора. Это, в свою очередь, приводит к уменьшению объема плазмы. Возможно, происходящие гормональные изменения, возникающие при перераспределении жидких сред организма, запускаются и с других рецепторных областей [73, 74].

Возникающее в ГК возрастание выведения жидкости и натрия является следствием не только изменения активности гормонов, регулирующих объем внутрисосудистой жидкости, но и особенностей почечного кровообращения. Отмеченное в острый период адаптации к невесомости увеличение ударного выброса сердца [3] может приводить к раздражению рецепторного аппарата кардиоренального рефлекса в каротидном синусе, следствием чего являлось возрастание кровотока в почке, что регистрировалось как в ГК [13, 14, 17], так и в иммерсии [2, 81]. Эти явления были кратковременными, и уже на 2-е сутки воздействия кровоток практически не отличался от исходного. Необходимо подчеркнуть, что скорость клубочковой фильтрации не увеличивалась и возрастания диуреза не отмечалось, если у здоровых обследуемых перед ГК отмечались явления гипогидратации [18]. Несмотря на это, объем плазмы у них снижался, что могло быть обусловлено переходом части жидкости из внутрисосудистого пространства в интерстициальное [31, 40, 68].

Наряду с увеличением экскреции жидкости почками и особенностями обмена воды между внутрисосудистым и интерстициальным пространствами, регуляция объема крови в ГК осуществляется также путем уменьшения водопотребления из-за снижения чувства жажды. В исследованиях роли центра жажды в регуляции объема крови важная роль отводится состоянию ренин-ангиотензиновой системы [54, 59]. Вероятно, снижение активности ренина в ГК могло быть одной из причин уменьшения водопотребления на фоне увеличения диуреза и, как следствие этого, отрицательного баланса воды. Не-

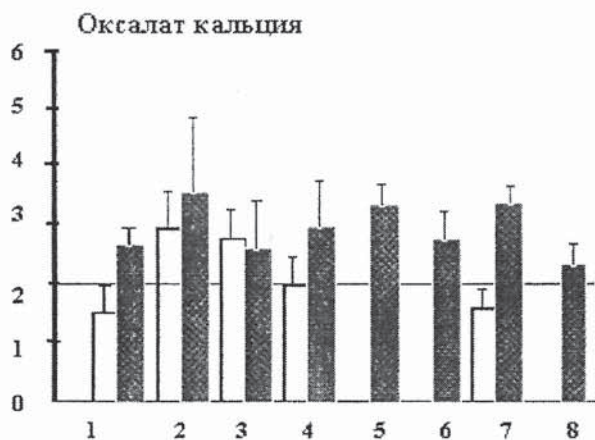


Рис. 5. Экскреция оксалатов с мочой до, во время и после космических полетов различной продолжительности ($\bar{X} \pm m$).

Светлые столбики — кратковременные полеты (до 15 сут); серые — продолжительные полеты (от 3 до 7 мес). Горизонтальная линия на графике — верхняя граница нормы. Цифры по оси абсцисс — сроки обследования космонавтов: 1 — до полета; 2 — в раннем и 3 — в позднем периодах космического полета; 4 — в первые послеполетные сутки; 5–8 — соответственно, на 2-, 7-, 10-е и 15-е сутки после завершения полета.

резко выраженное, но стабильное повышение концентрации альдостерона наблюдалось во время длительного пребывания в условиях ГК (рис. 6) и невесомости [19, 22, 55, 59]. Увеличение скорости выведения альдостерона, уменьшение выведения с мочой 11-дезоксикортикостерона, являющегося предшественником альдостерона, и увеличение в плазме крови базальной активности ренина, стимулирующего синтез альдостерона [22], подтверждало модификацию минералокортикоидной активности [46, 61].

Увеличение экскреции натрия, наблюдаемое в условиях невесомости и модельных экспериментах, может быть обусловлено также изменением активности натрийуретического пептида, секретируемого в предсердиях [80, 95, 101]. В экспериментальных условиях с моделированием эффектов невесомости максимальное увеличение натрийуретического пептида в плазме отмечали через 30 мин [98]. Увеличение его продукции, как и изменение концентрации простагландинов [4, 20], может быть одной из причин возрастания натрийуреза в начальные периоды.

Как уже отмечалось, в первые часы при переходе обследуемых в условиях ГК существенно возрастала скорость экскреции почками жидкости, натрия и осмотически активных веществ [1, 54, 66]. Осмотическая концентрация мочи снижалась, величина осмотического индекса при этом уменьшалась, в среднем, от $3,04 \pm 0,11$ до $2,21 \pm 0,09$ [18]. Одной из причин отмеченных в раннем периоде сдвигов было уменьшение продукции антидиуретического гормона — АДГ [20, 90], что приводило к снижению водопроницаемости конечных отделов почечных канальцев. Однако уменьшение секреции АДГ — не единственная причина полиурии в этих условиях, о чем свидетельствует отсутствие эффекта при введении питуитрина «Р» и адиурекрина в первые сутки постельного режима и иммерсии [29, 88]. Длительное наблюдение за уровнем АДГ во время ГК показало, что, как правило, наблюдается повышение его уровня (рис. 7).

Важную роль в изменении осморегулирующей функции почек в ГК может играть состояние системы ренин-ангиотензин-альдостерон. Снижение активности ренина в плазме крови было более кратковременным, чем изменения уровня альдостерона [15, 45, 46, 54]. Уменьшение активности ренина и образование ангиотензина могло само по себе приводить к снижению реабсорбции натрия в канальцах почек, в том числе и в восходящем отделе петли Генле, вследствие непосредственного их влияния на тубулярный транспорт электролитов. Это, в свою очередь, препятствует накоплению осмотически активных веществ и уменьшению ги-

пертоничности в мозговом слое почки, что является важнейшим условием осмотического концентрирования мочи [26, 42, 44]. Снижению медуллярного концентрационного градиента в условиях антиортостаза могло также способствовать отмеченное ускорение почечного плазмотока и перитубулярного кровотока [17].

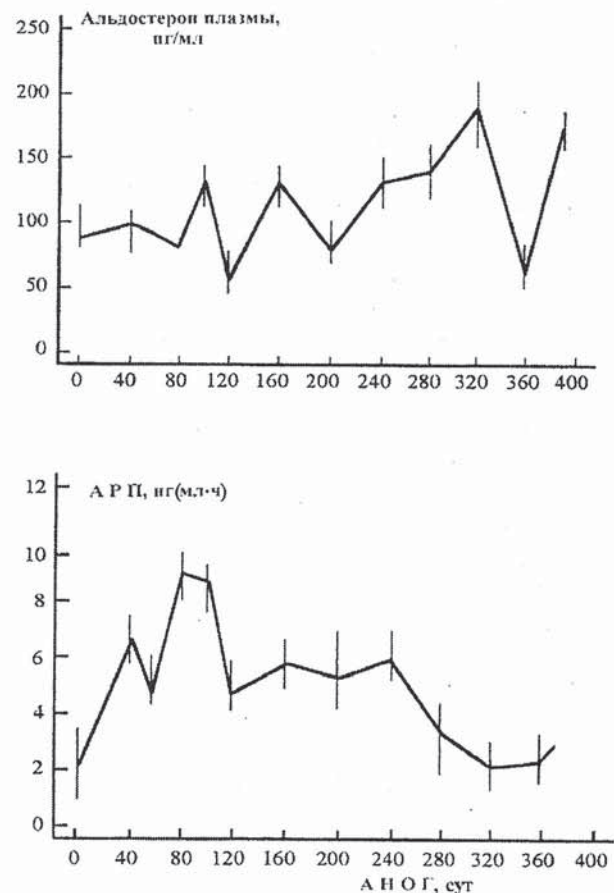


Рис. 6. Динамика концентрации альдостерона и активности ренина плазмы (АРП) в 370-е сутки АНОГ ($\bar{X} \pm m$).

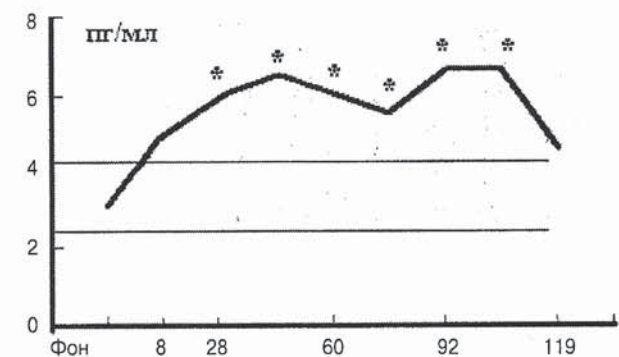


Рис. 7. Изменения концентрации АДГ в крови во время 120-х суток АНОГ.

* — $p < 0,05$ по сравнению с фоном. Две горизонтальные линии на графике — границы нормы. По оси абсцисс — сроки обследования АНОГ (сут).

Для определения чувствительности почек к АДГ в условиях гипокинезии использовалась проба с введением синтетического аналога АДГ — ДДАВП (1-дезамино-8-D-аргинин вазо-прессина), не обладающего побочными свойствами. Препарат в терапевтической дозе вводили здоровым молодым мужчинам как на фоне нагрузки, так и обычного водопотребления, до гипокинезии, на 75-, 100-е и 300-е сутки АНОГ [100]. В обоих случаях обнаружено существенное (на 30%) снижение максимальной осмоляльности мочи по сравнению с обычными условиями. По-видимому, одной из причин изменения реакции почки на препарат АДГ во время ГК могла служить модификация фармакокинетики и фармакодинамики препарата. Действительно, в последние годы выявлены отклонения фармакокинетики и фармакодинамики ряда лекарственных средств и в том числе диуретиков при ГК [46]. Проведенное исследование с пероральным приемом петлевого диуретика фуросемида и комплексного препарата фурезис-композитум (в его состав входят 40 мг фуросемида и 50 мг триамтерена) показало, что пребывание здоровых обследуемых в условиях ГК вызывает изменение фармакокинетики и фармакодинамики фуросемида, но динамика его концентрации в плазме крови достоверно не различалась от таковой при приеме препарата при обычной двигательной активности: максимальная концентрация препарата в крови наблюдалась через $1,3 \pm 0,2$ ч и составляла после приема 40 мг 977 ± 151 нг/мл. Период элиминации препарата составлял $1,1 \pm 0,4$ ч, а общий клиренс — $24,7 \pm 2,8$ л/ч. Однако прием фуросемида на фоне ГК вызывал потенцирование салуретического и мочегонного действия фуросемида: в еще большей степени возрастали скорости выведения натрия и хлора, клиренс натрия увеличивался до $4,5 \pm 0,5$ мл/мин, а экскретируемая фракция — до $3,4 \pm 0,3\%$. Поэтому при использовании одних и тех же доз диуретиков во время ГК следует ожидать более выраженный гипогидратирующий эффект. Кроме того, показано, что в ГК биодоступность фуросемида снижалась, а его элиминация из организма ускорялась, если препарат использовался в составе композиции «Фурезис-композитум».

Сразу после завершения космических полетов и модельных экспериментов наблюдались даже более выраженные сдвиги осморегулирующей функции почек, чем во время воздействия специфических факторов микрогравитации. Как уже отмечалось, практически у всех космонавтов в первые сутки после полетов наблюдали уменьшение диуреза. В снижении выведения жидкости после полетов существенное значение могло играть увеличение продукции АДГ, отмеченное в полетах американских [92, 94] и

отечественных космонавтов. Учитывая, что основным физиологическим эффектом АДГ в почке является увеличение проницаемости стенки почечных канальцев и собирательных трубок для воды [16, 26, 42, 90], можно было ожидать увеличение в послеполетный период реабсорбции осмотически свободной воды. Однако после приземления у космонавтов было отмечено снижение величин как осмолярного очищения, так и реабсорбции осмотически свободной воды.

Снижение эффективности процесса осмотического концентрирования мочи могло быть обусловлено не дефицитом АДГ, а изменением реакции на него клеток нефрона и собирательных трубок либо иных элементов противоточно-множительного механизма [97]. Наиболее вероятными причинами этого явления могли быть сдвиги в электролитном обмене, в частности, изменения концентрации ионов в крови, а также гормональные перестройки.

Как показали проведенные исследования [83], снижение осмотического концентрирования мочи, наблюдаемое на 2–3-й месяц космических полетов и модельных исследований, действительно происходило после длительного (больше месяца) уменьшения в крови содержания калия и увеличения концентрации кальция. Гипокалиемия и гиперкальциемия могут приводить к снижению реабсорбции воды, ионов натрия и хлора. Повышенная концентрация кальция в крови влияет на активность аденилатциклазы, изменяет степень полимеризации кислых мукополисахаридов [27, 43, 90], от которых зависит скорость движения воды, в зависимости от осмотического градиента [16, 42]. Гиперкальциемия приводит к снижению концентрации натрия и мочевины в мозговом слое почки [77]. Аналогичный эффект вызывает и гипокалиемия, нарушающая функцию клеток почки и работу ионных насосов, что способствует уменьшению реабсорбции натрия [69]. Увеличение концентрации кальция в крови может приводить и к перераспределению внутрипочечного кровотока, вследствие вазодилатации прямых сосудов мозгового вещества [72], что способствует «вымыванию» осмотического градиента из-за возрастания экскреции мочевины и снижению реабсорбции осмотически свободной воды.

Нарушить концентрирующую функцию почек могло изменение содержания кортизола, адреналина и норадреналина в крови, наступающее во время и после воздействия ГК и полета [62, 92]. Катехоламины могут оказывать влияние на первый этап действия АДГ — активацию клеточного рецептора. Так, после полета у космонавтов экскреция адреналина возрастала по сравнению с исходным уровнем [23, 63, 91,

93], поэтому весьма возможно его концентрация была выше и в крови, омывающей почечные канальцы. Это могло сказываться на эффекте АДГ.

Изменения параметров суточных ритмов в системе водно-электролитного обмена регистрируются уже в первые сутки пребывания обследуемых в условиях, моделирующих микрогравитационные эффекты [84]. Показано также, что во время длительной ГК адаптивный потенциал организма человека реализуется через модификацию циркадианных ритмов активности регулирующих систем. Следствием этого является неоднаправленность изменений параметров циркадианных ритмов регуляторных систем и базальных уровней тех же показателей, выявленных в АНОГ [100]. Выявленные особенности изменений параметров циркадианных ритмов представляют практический интерес для исследователей механизмов регуляции, поскольку обосновывают необходимость учитывать несовпадение направленности и выраженности отклонений базальных уровней гормонов и модификации циркадианных ритмов. Исследование интимных механизмов адаптации гормональных систем к ГК (путем изучения циркадианных ритмов концентраций конечных и промежуточных продуктов биосинтеза стероидных гормонов) показали, что данные условия влияют на структуру стероидогенеза. Так, на 75-е сутки АНОГ не отмечалось усиления синтеза ни одного промежуточного или конечного продукта стероидогенеза. Напротив, превращения прегненолона и тестостерона происходили со сниженной скоростью, что приводило к увеличению (вследствие накопления) среднесуточного уровня этих стероидов в крови. Соотношение вклада надпочечников и гонад в образование пула молекул тестостерона в крови изменилось по отношению к фону с увеличением доли гормона надпочечникового происхождения и, соответственно, снижением — гонадального. Если обследуемые во время ГК применяли ФУ, у них в большей степени ослаблялись биосинтетические цепи, ведущие к тестостерону и кортизолу, а если соблюдали строгий постельный режим — более выражено снижались скорости реакций в цепи, ведущей к альдостерону.

Таким образом, продолжительное пребывание даже здоровых обследуемых молодого и среднего возраста в условиях гипокинезии (на постельном режиме) вызывает разнообразные изменения водно-электролитного обмена и механизмов его регуляции: изменяется концентрационная способность почек, реакция на препараты антидиуретического гормона и функциональные нагрузочные солевые пробы, развивается отрицательный баланс калия и

кальция, величина которого зависит от продолжительности пребывания в ГК. Измененный состав отделяемой мочи предрасполагает к образованию мочевых конкрементов. Следует учитывать, что в этих условиях модифицируются циркадианные ритмы активности систем, регулирующих водно-солевой обмен, что приводит к несовпадению направленности и выраженности отклонений базальных уровней гормонов и показателей их среднесуточной концентрации.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Александрова Е.А. Влияние периодического воздействия перегрузок +Gz и иммерсии на функцию почек человека // Актуальные проблемы косм. биол. и авиакосм. мед.—М.: 1997.—Т. 1.—С. 99–101.
2. Александрова Е.А., Гоголев К.И., Шульженко Е.Б. Сравнительная оценка изменений в организме человека при антиортостатической гипокинезии и иммерсии // Физиол. человека.—1980.—Т. 6, № 6.—С. 978–983.
3. Атьков О.Ю., Бедненко А.С. Гипокинезия, невесомость: Клинические и физиологические аспекты.—М.: Наука, 1989.—304 с.
4. Афонин Б.В., Григорьев А.И., Павлова Э.А. Влияние кратковременных космических полетов на активность системы ренин-ангиотензин-альдостерон, концентрацию циклических нуклеотидов и простагландинов крови // Космич. биол. и авиакосм. мед.—1986.—Т. 20, № 5.—С. 27–30.
5. Балаховский И.С., Васильев П.В., Касьян И.И. и др. Результаты физиолого-биохимического обследования членов экипажа космического корабля «Восход» // Изд. АН СССР, серия «Биология».—1966.—№ 2.—С. 212–220.
6. Бирюков Е.Н. Изменение минеральной насыщенности костной ткани и кальциевого баланса в условиях экспериментальной гипокинезии и космического полета: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.—М.: ИМБП, 1968.—15 с.
7. Бирюков Е.Н., Чазов С.В., Какурин Л.И. и др. Изменения водно-электролитного обмена во время 62-суточного постельного режима // Косм. биол. и авиакосм. мед.—1967.—Т. 1, № 2.—С. 74–79.
8. Будник И.М. и Камфорина С.А. Выведение мочевины с мочой во время продолжительной гипокинезии // Косм. биол. и авиакосм. мед.—1973.—Т. 7.—С. 60–64.
9. Васильев П.В., Воскресенский А.Д., Дорошев В.Г. и др. Изменения минутного объема кровообращения и ортостатическая устойчивость космонавтов // Косм. биол. и авиакосм. мед.—1983.—Т. 17, № 5.—С. 25–27.
10. Вихерт М.И. Изменения функции почки при патологических состояниях.—М.: Медицина, 1992.—110 с.
11. Воложин А.И. Механизмы расстройства кальциевого метаболизма в костной ткани во время продолжительной гипокинезии: Автореф. дис. ... докт. мед. наук.—М., 1977.—34 с.
12. Вязитский П.О., Печеневский А.В. и Коротков Д.И. Влияние гиподинамики на азотистый баланс и глюкокортикоидную активность надпочечников // Воен. мед. журн.—1972.—Т. 8.—С. 59–60.
13. Газенко О.Г., Григорьев А.И., Егоров А.Д. Медицинские исследования по программе длительных пилотируемых полетов на орбитальном комплексе «Салют-7»—«Союз-Т» // Косм. биол. и авиакосм. мед.—1990.—Т. 24.—С. 9–15.
14. Газенко О.Г., Григорьев А.И., Егоров А.Д. Реакции организма человека на условия космического полета // Фи-

зиологические проблемы космических полетов / О.Г.Газенко, И.И.Касьян.—М.: Медицина, 1990.—С. 155–160.

15. Газенко О.Г., Григорьев А.И., Наточин Ю.В. Водно-солевой гомеостаз и космический полет // Проблемы космической биологии.—М.: Наука, 1986.—240 с.

16. Гинецинский А.Г. Физиологические механизмы водно-солевого равновесия.—М.-Л., 1963.—427 с.

17. Григорьев А.И. Влияние условий космического полета и длительной гипокинезии на деятельность почек человека // Физиол. журн. СССР.—1972.—Т. 78, № 6.—С. 7.

18. Григорьев А.И. Осморегулирующая функция почек при иммерсии // Физиол. журн. СССР.—1978.—Т. 4, № 3.—С. 389–397.

19. Григорьев А.И., Дорохова Б.Р., Носков В.Б. и др. Водно-солевой гомеостаз и его регуляция // Физиол. проблемы невесомости / О.Г.Газенко.—М.: Медицина, 1990.—С. 123–136.

20. Григорьев А.И., Дорохова Б.Р., Семенов В.Ю. и др. Водно-солевой обмен и функция почек. Результаты медицинских исследований, выполненных на орбитальном научно-исследовательском комплексе «Салют-6»–«Союз».—М.: Наука, 1986.—С. 328–334.

21. Григорьев А.И., Егоров А.Д. Феноменология и механизмы изменений основных функций организма человека в микрогравитации // Косм. биол. и авиакосм. мед.—1988.—Т. 23.—С. 4–7.

22. Григорьев А.И., Носков В.Б., Атьков О.Ю. и др. Водно-электролитный гомеостаз и его гормональная регуляция в 237-дневном космическом полете // Космич. биол. и авиакосм. мед.—1991.—Т. 25, № 2.—С. 15–21.

23. Давыдова Н.А., Кветнянский Р., Ушаков А.С. Характеристика реакций симпатно-адреналовой системы у космонавтов во время продолжительных полетов на «Салют-7» // Косм. биол. и авиакосм. мед.—1989.—Т. 23, № 4.—С. 14–20.

24. Егоров Ф.Д., Ицеховский О.Г. Исследование сердечно-сосудистой системы в длительных космических полетах // Косм. биол. и авиакосм. мед.—1983.—Т. 17, № 5.—С. 4–6.

25. Егоров А.Д., Баевский Р.М., Ицеховский О.Г. Предварительные результаты исследований сердечно-сосудистой системы у членов второй экспедиции на орбитальной станции «Мир» // Косм. биол. и авиакосм. мед.—1988.—Т. 22, № 6.—С. 51–58.

26. Иванова С.М., Наточин Ю.В. Вазопрессин и механизмы его антидиуретического действия // Физиол. журн. СССР.—1987.—Т. 73, № 10.—С. 1403–1416.

27. Иванова С.М., Наточин Ю.В. Угнетение кальцием действия антидиуретического гормона и гиалуронидазы на осмотическую проницаемость мочевого пузыря лягушки // Докл. АН СССР.—1968.—Т. 178, № 3.—С. 489–491.

28. Казакова Р.Г., Катунцев В.П. Состояние центральной и общей гемодинамики у здорового человека в условиях моделированной невесомости // Косм. биол. и авиакосм. мед.—1990.—Т. 24, № 1.—С. 15–17.

29. Какурин Л.И., Григорьев А.И., Козыревская Г.И. Некоторые результаты коррекции водно-солевого обмена и функции почек человека при постельном режиме // XXIV Межд. конгр. по астронавтике: Тез. докл.—ВИНИТИ, 1973.—С. 199–200.

30. Какурин Л.И. Влияние продолжительной мышечной гиподинамии на организм человека во время гипокинезии космического полета // Косм. биол. и авиакосм. мед.—1968.—Т. 2, № 2.—С. 59–63.

31. Киселев Р.К., Дженжера Л.Ю. Изменение водных секторов организма человека в условиях длительной АНОГ //

Косм. биол. и авиакосм. мед.: Тез. докл. XI Всес. конф.—М.: Калуга, 1990.—С. 83–84.

32. Коваленко Е.А. Патфизиология продолжительной гипокинезии // Косм. биол. и авиакосм. мед.—1976.—Т. 10, № 1.—С. 3–15.

33. Коваленко Е.А., Касьян И.И. К проблеме патогенеза невесомости // Косм. биол. и авиакосм. мед.—1989.—Т. 23, № 3.—С. 9–18.

34. Козыревская Г.И. Влияние экспериментального ограничения мышечной деятельности и условий космического полета на водно-солевой обмен человека: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.—М.: ИМБП, 1970.—19 с.

35. Козыревская Г.И., Григорьев А.И. Роль почек в поддержании водно-солевого обмена здорового человека // Физиол. человека.—1975.—Т. 1, № 5.—С. 891–895.

36. Кравчинский В.Д. Физиология водно-электролитного обмена.—Л.: Медгиз, 1963.—311 с.

37. Красных И.Г. Влияние микрогравитации на минеральный обмен костной ткани // Невесомость: биомедицинские исследования / В.В.Парин, О.Г.Газенко.—М.: Медицина, 1974.—С. 187–192.

38. Красных И.Г. Минеральный обмен и метаболизм костной ткани во время продолжительной гипокинезии // Проблемы косм. биол.—1969.—Т. 13.—С. 93–99.

39. Крупина Т.Н., Федоров Б.М., Беневоленская Т.В. и др. Изменения функций сердца во время продолжительной иммобилизации // Косм. биол. и авиакосм. мед.—1971.—Т. 5, № 2.—С. 76–81.

40. Лобачик В.И., Жидков В.В., Абросимов С.В. Состояние жидкостных фаз тела в динамике 120-суточной антиортостатической гипокинезии // Косм. биол. и авиакосм. мед.—1989.—Т. 23, № 5.—С. 57–61.

41. Мейерсон Ф.З., Кошейко В.И., Триханайева А.М. и др. Влияние гипокинезии на сократительную способность сердечной мышцы // Кардиология.—1979.—Т. 19, № 2.—С. 71–76.

42. Наточин Ю.В. Антидиуретический гормон и почки // Физиология почки.—Л.: Наука, 1972.—С. 206–220.

43. Наточин Ю.В. Ионорегулирующая функция почки.—Л.: Наука, 1976.—268 с.

44. Наточин Ю.В. Основы физиологии почки.—Л.: Медицина, 1982.—208 с.

45. Носков В.Б., Афонин Б.В., Лебедев В.И. и др. Водно-солевой обмен и его гормональная регуляция в условиях длительного космического полета // Косм. биол. и авиакосм. мед.: Тез. докл. VIII Всес. конф.—М.: Наука, 1986.—С. 354–355.

46. Носков В.Б. Механизмы волюморегуляции и коррекция гидратационного статуса у человека при действии факторов космического полета: Автореф. дис. ... докт. мед. наук.—М.: ИМБП, 1999.—50 с.

47. Оганов В.С., Рахманов В.С., Моруков Б.В. и др. Использование неинвазивных методов исследования состояния костной ткани в условиях продолжительной гипокинезии // Косм. биол. и авиакосм. мед.—1988.—Т. 22, № 1.—С. 30–33.

48. Пак З.П., Козыревская Г.И., Колоскова И.С. и др. Особенности водно-солевого обмена в условиях 120-суточной гипокинезии // Косм. биол.—1973.—Т. 6, № 4.—С. 56–59.

49. Панферова Н.Е. Функция кардиоваскулярной системы человека во время длительной гипокинезии: Автореф. дис. ... докт. мед. наук.—М.: ИМБП, 1973.—20 с.

50. Парин В.В., Баевский Р.М., Волков Ю.Н. и др. Космическая кардиология.—Л.: Медицина, 1967.—206 с.

51. Попов И.Г. и Радченко Н.Д. Влияние питания на азотистый обмен во время гипокинезии // Косм. биол. мед.: III Всес. конф.—Ташкент, 1969.—С. 87–88.
52. Ратнер М.Я. Диагностика почечных функций. Много-томное руководство по внутренним болезням / Е.М.Тарев.—М.: Медгиз, 1963.—Т. 9.
53. Ратнер М.Я. Количественные характеристики экскреторной функции почки // Основы нефрологии.—Т. 1.—М., 1972.—С. 111–134.
54. Семенов В.Ю. Влияние факторов космического полета (моделированного антиортостатической гипокинезией и иммерсией) на гормональную регуляцию водно-солевого обмена человека // Косм. биол. и авиакосм. мед.—1985.—Т. 19, № 1.—С. 6–8.
55. Семенов В.Ю. Гормональная регуляция экскреции электролитов у человека при изменении центрального объема крови // Косм. биол. и авиакосм. мед.: Тез. докл. VII Всес. конф.—М.: Калуга, 1982, ч. 1.—С. 59–60.
56. Серегин М.О., Попов И.Г., Горячева О.А. и др. Питание и обмен веществ во время продолжительной гипокинезии // Проблемы косм. биол.: Длительное ограничение двигательной активности и ее влияние на организм человека / А.М.Генин.—М.: Наука, 1969.—Т. 13.—С. 78–93.
57. Смирнова Т.М. Изменения водно-солевого обмена во время 370-суточной антиортостатической гипокинезии // Косм. биол. и авиакосм. мед.: IX Всес. конф.—М., Калуга: Наука, 1990.—С. 178–179.
58. Смирнова Т.М., Козыревская Г.И., Лобачик В.И. и др. Индивидуальная вариабельность показателей водно-электролитного обмена во время 120-суточной антиортостатической гипокинезии и ее зависимость от средств профилактики // Косм. биол. и авиакосм. мед.—1986.—Т. 20, № 6.—С. 21–24.
59. Суханов Ю.В., Козыревская Г.И., Дорохова Б.Р. Состояние антидиуретической системы во время антиортостатической гипокинезии // XVI Совещ. и симп. постоянно действующей рабочей группы соцстран по косм. биологии и медицине.—Кечкемет, 1983.—С. 102–103.
60. Суханов Ю.В., Ларина И.М., Смирнова Т.М., Арзамасов Г.С. Суточная динамика гормональной регуляции водно-солевого обмена у человека при длительной гипокинезии // Физиол. человека.—1991.—Т. 17, № 2.—С. 93–98.
61. Тигранян Р.А. Метаболические аспекты проблемы стресса в космическом полете.—М.: Наука, 1985.—222 с.
62. Тигранян Р.А., Белякова М.И., Давыдова Н.А. Состояние процессов метаболизма в условиях ограничения двигательной активности // Косм. биол. и авиакосм. мед.: V Всес. конф.—М., Калуга: Наука, 1975.—Т. 2.—С. 187–190.
63. Тигранян Р.А., Калита Н.Ф., Павлова Э.А. и др. Гормональный статус космонавтов после полета на орбитальной станции «Салют-6» // Косм. биол. и авиакосм. мед.: Тез. докл. VI Всес. конф.—М., Калуга, 1979.—С. 28–29.
64. Федоров И.В., Черный А.В., Федоров А.И. Интенсивность белкового синтеза в тканях и деградации белка во время гипокинезии и повышенной мышечной активности // Физиол. журн. СССР.—1977.—Т. 63, № 8.—С. 1128–1133.
65. Шульженко Е.Б., Виль-Вильямс И.Ф. Возможность проведения длительной водной иммерсии методом «сухого» погружения // Косм. биол. и авиакосм. мед.—1976.—Т. 10, № 2.—С. 82–84.
66. Шульженко Е.Б., Григорьев А.И., Носков В.Б. и др. Влияние продольных перегрузок на водно-солевой обмен и функцию почек в условиях иммерсии // Физиол. человека.—1980.—Т. 6, № 2.—С. 280–285.
67. Bayers J.H., Donaldson C.L., Hattner R.S. et al. The effects of long-term bed rest on mineral metabolism. Hypogravic and hypodynamic environments, French Lick, Indiana, July 16–18, 1989, NASA Ames Research Center, Moffett Field, CA, 1971.—P. 249–260.
68. Behn C., Gauer O.H., Kirsch K. et al. Effects of sustained intrathoracic vascular distention on body fluid distribution and renal excretion in man // Pflugers Arch.—1969.—Bd. 313, № 1.—S. 123–135.
69. Bennett C. Urine concentration and dilution in hypokalemic and hypercalcemic dogs // J. Clin. Invest.—1970.—Vol. 49, № 7.—P. 1447–1457.
70. Busby D.E. Urinary Calcium, Space Clinical Medicine: A Prospective on Medical Problems from the Hazards of Space Operations // Space Life Science.—1968.—Vol. 1, № 2/3.—P. 279–299.
71. Cann C.E. Studies of Bone-Mineral Loss and Recovery as a Result of Exposure to Flight and Weightlessness, // 12th Meeting of the US/USSR Joint Working Group on Space Biology and Medicine.—Washington DC, 1981.
72. Chomdej B., Bell P.D., Never L.G. Renal haemodynamic and autoregulatory responses to acute hypercalcemia // Amer. J. Physiol.—1977.—Vol. 232, № 6.—P. 490–496.
73. Convertino V.A., Benjamin B.A. et al. Role of cardiac volume receptors in the control of ADH release during acute simulated weightlessness in man // Physiologist.—1984.—Vol. 27, № 6.—P. S51–S52.
74. Cornish K.G., Gilmor T.P. Increased left atrial pressure does not alter function in the conscious primate // Amer. J. Physiol.—1982.—Vol. 243, № 1.—P. R119–R124.
75. Deitrick J.E., Whedon G.D., Shorr E. Effects of Immobilization upon various metabolic and physiologic functions of normal men // Amer. J. Med.—1948.—Vol. 4, № 1.—P. 3–36.
76. Donaldson G.L., Hulley S.B., Vogel J.M. Effect of prolonged bed rest on bone mineral // Metabolism.—1970.—Vol. 19.—P. 1071–1084.
77. Epshtein F.N., Whittam R. The mode of inhibition by calcium of cell-membrane adenosine-triphosphatase activity // Biochem. J.—1966.—Vol. 99, № 1.—P. 232–238.
78. Fischer C.L., Johnson P.C. et al. Red blood cell mass volume changes in manned space flight // J. Amer. Med. Assoc.—1967.—Vol. 200, № 7.—P. 579–583.
79. Fuller J.H., Bemauer E.M., Adams W.C. Renal function, water and electrolyte exchange during bed rest with daily exercise // Aerospace Medicine.—1970.—Vol. 41, № 1.—P. 60–72.
80. Goetz K.L. Renal natriuretic peptide (urodilatin ?) and atriopeptin: evolving concepts // Amer. J. Physiol.—1991.—Vol. 261.—P. F921–F932.
81. Graveline D.E., Jackson M.M. Diuresis associated with prolonged water immersion // J. Appl. Physiol.—1962.—Vol. 17, № 4.—P. 508–524.
82. Greenleaf D.E., Matter M. et al. Effects of hypohydration on work performance and tolerance to +Gz acceleration in man // Aerospace Med.—1966.—Vol. 37, № 1.—P. 34–39.
83. Grigoriev A.I. Ion-regulatory function of the human kidney in prolonged space flight // Acta Astronautica.—1981.—Vol. 8, № 9–10.—P. 987–993.
84. Grigoriev A.I., Wergmann H.M., Larina I.M. et al. Water immersion: analysis of diurnal rhythms of water and electrolyte excretion // Cosm. Biol. Aviacosm. Med.—1995.—Vol. 6.—P. 21–26.
85. Hantman D.A., Vogel J.M., Donaldson C.L. et al. Attempts to prevent disuse osteoporosis by treatment with calcitonin, longitudinal compression, and supplementary calcium and phosphate // J. Clin. Endocr.—1973.—Vol. 36, № 5.—P. 845–858.
86. Howard J. E., Parson W., Bingham R.S. Studies on patients' convalescence from fractures: The urinary excretion of

calcium and phosphorus // *Johns Hopkins Hospital Bulletin*.—1945.—Vol. 77.—P. 291–313.

87. Hulley S.B., Lochwood D.R., Donaldson C.L., Vogel J.M. Attempts to prevent bone mineral loss during prolonged bed rest // 20th International Congress on Aviation and Space Medicine, Nice, 1972.—P. 14.

88. Hunt N.C. Immersion diuresis // *Aerospace med.*—1967.—Vol. 38, № 2.—P. 176–180.

89. Hyatt K.H., Kamenetsky L.O., Smith W. Extravascular dehydration as an etiologic factor in post-recumbency orthostatism // *Aerospace Medicine*.—1969.—Vol. 40, № 6.—P. 644–650.

90. Ivanova L.N., Grigoriev A.I., Melidi N.N., Solenov E.I. Changes in kidney response to ADH under hypogravity: models and possible mechanisms // *Physiologist*.—1989.—Suppl., Vol. 32, № 1.—P. S16–S18.

91. Kvetnansky R., Noskov V.B. et al. Activity of the sympathoadrenal system in cosmonauts during short and long-term space flight // VIII IAA man in space symp., Tashkent, 1989, (IAA-T-20).

92. Leach C.S., Hulley S.B. et al. The effects of prolonged bedrest on adrenal function // *Space Life Sci.*—1973.—Vol. 4, № 3/4.—P. 415–423.

93. Leach C.S., Johnson P.S. et al. Metabolic and endocrine studies: The second manned Skylab mission // *Aviat. Space and Environ. Med.*—1976.—Vol. 47, № 4.—P. 402–410.

94. Leach C.S., Rambaut P.S. Biochemical responses of the Skylab crewman // *The Proceedings of the Skylab Life Sciences Symposium*, August 27–29.—1974.—Vol. 11.—P. 1–28.

95. Leach-Hantoon C.S., Grigoriev A.I., Natchin Yu.V. Fluid and electrolyte regulation in space flight // *Science and technology series*.—1989.—Vol. 94.—P. 81–124.

96. Lutwak L. Mineral electrolyte and nitrogen balance studies of «Gemini-7» 14-days orbital space flight // *J. Clin. Endocrinology and Metabolism*.—1969.—Vol. 29, № 5.—P. 564–567.

97. Natchin Yu.V., Kozyrevskaya G.L., Grigoriev A.I. Study of water-salt metabolism and renal function in cosmonauts // *Acta Astronautica*.—1975.—Vol. 2.—P. 175–188.

98. Niwa Y., Miamaia N., Inou I. et al. Fluid-electrolyte metabolism and related hormone responses during postural changes in humans // *Environm. Med.*—1988.—Vol. 32.—P. 31–35.

99. Saltin B., Blomqvist G., Mitchell J.H. Response to exercise after bed rest and after training // *Circulation*.—1968.—Vol. 88.—P. 1–78.

100. Sukhanov Y.V., Larina I.M., Orlov O.I. et al. Adaptive reactions of the water and salt balance and of the kidney function bei einschränkungen der bewegungsaktivität // *Klinische Medizin*.—1989.—Bd. 44, № 20.—S. 1773–1775.

101. Vaitl D., Mittelstaedt H., Baisch F. Shift in blood-volume alters the perception of posture // *Int. J. Psychophysiol.*—1997.—Vol. 27.—P. 99–105.

102. Vogt F.B., Johnson P.C. Plasma volume and intracellular fluid volume associated with 10-day bed recumbency // *Aerospace Medicine*.—1967.—Vol. 38, № 1.—P. 21–25.

103. Whedon G.D., Deitrick J.E., Shorr E. Modification of the effects of immobilization on metabolic and physiologic functions of normal men by the use of an oscillating bed // *Amer. J. Med.*—1949.—Vol. 6.—P. 684–711.

104. Whitson P.A., Arzamazov G.S., Pak C.Y.C. et al. Renal stone risk assessment during space flight. IV American-Russian Scientific Symposium of MIR-NASA program. Huntsville, Alabama, USA, 1998.

Поступила в редакцию 11.03.2001 г.

© М.С.Игнатова, 2001
УДК 616.61-056.7+575.113

М.С.Игнатова

НЕФРОЛОГИЯ В АСПЕКТЕ СОВРЕМЕННОЙ ГЕНЕТИКИ

M.S.Ignatova

NEPHROLOGY IN THE ASPECT OF MODERN GENETICS

Московский научно-исследовательский институт педиатрии и детской хирургии, Россия

Ключевые слова: генетика в нефрологии, синдром Альпорта, почечный дизэмбриогенез, синдром Фрайзера, хромосомные варианты, молекулярно-генетические, цитогенетические исследования.

Key words: genetics in nephrology, Alport syndrome, renal dysembryogenesis, Frasier syndrome, chromosome variants, molecular genetical, cytogenetical investigations.

На рубеже II и III тысячелетий произошло важнейшее событие — расшифровка генома человека. Это дало и дает возможность ответить на вопросы сущности многих заболеваний, которые длительно считались идиопатическими. Важность внедрения достижений клинической генетики в нефрологию связана с несколькими факторами:

— постоянным увеличением в популяции наследственной патологии почек, как ранее определенной в виде генетически детерминированных заболеваний, так и новой, впервые описываемой в литературе;

— появление наследственных болезней почек *de novo*, возможно в связи с нарастающим грузом неблагоприятных экологических воздействий;

— большой частотой развития хронической почечной недостаточности (ХПН) в детском возрасте при наследственных болезнях почек.

Роль генетики в развитии нефрологии не ограничивается возможностью определения наследственной природы заболеваний, сущность которых была неизвестна. На основании достижений теоретической и клинической генетики, дополнены факторы риска развития заболеваний почек мультифакториальной природы. Сформулирована гипотеза о сочетанном влиянии генетических и средовых факторов в индивидуализации течения нефропатий. Одним из важнейших достижений генетики в нефрологии можно считать определение генного контроля формирования базальных мембран при финском типе нефротического синдрома и наследственном нефрите, которые являются основой для разработки генно-инженерного лечения указанных заболеваний [22].

В данной работе представлены аспекты современной генетики в нефрологии, которые свя-

заны с исследованиями, непосредственно выполняемыми коллективом отделения наследственных и приобретенных болезней почек МНИИ педиатрии и детской хирургии МЗ РФ.

К началу XXI столетия среди наиболее изученных с генетических позиций оказался синдром Альпорта. В 1902 г. L.Guthrie дал первое описание семьи, в которой в нескольких поколениях имела место гематурия, а в 1927 г. A.Alport отметил, что у некоторых членов этой семьи развивается тугоухость, и уремия чаще наблюдается у мужчин, чем у женщин. Собственно с этого времени начато описание наследственного нефрита, который чаще в литературе представляется как синдром Альпорта. По мере изучения наследственного нефрита становилось очевидным, что это заболевание встречается чаще, чем диагностируется. По эпидемиологическим данным, полученным при исследовании российской популяции в 70–80-е годы XX в., оказалось, что наследственный нефрит определяется с частотой 17:100 000 детского населения [1]. 2,3% почечных трансплантаций в Европе проводятся больным с синдромом Альпорта [21].

При наблюдении за членами более 150 семей с наследственным нефритом нами была высказана гипотеза, что в основе заболевания лежит патология соединительной ткани и прежде всего коллагена базальных мембран [5]. В качестве оценки состояния коллагена базальных мембран клубочковых капилляров представлялись данные экскреции с мочой оксизингликозидов и их фракций: глюкозилгалактозилосилизина и галактозилосилизина, соотношение которых изменяется в биологических жидкостях в зависимости от вида коллагена [24]. При наследственном нефрите наблюдалось пре-

обладание фракции оксилизингликозидов, входящих в состав базальных мембран (БМ) клубочков, канальцев почек, кортиева органа и капсулы хрусталиков глаз, поражение которых характерно для синдрома Альпорта. Проведение генетических исследований дало возможность L. Menlove и соавт. [20] идентифицировать ген на длинном плече X-хромосомы в зоне 21–22q, ответственный за развитие синдрома Альпорта. Дальнейшие генетические, биохимические и иммуногистологические исследования привели к тому, что в настоящее время синдром Альпорта рассматривается как первичное генетическое заболевание базальных мембран, клинически манифестирующее как прогрессирующая нефропатия, нередко ассоциированная с тугоухостью и патологией зрения, для которой характерна фенотипическая и генотипическая гетерогенность [16].

Синдром Альпорта развивается в связи с мутацией генов, ответственных за структуру коллагена IV типа, который является основной коллагеновой частью БМ. Генетическая гетерогенность заболевания проявляется прежде всего в том, что мутация может произойти в несколь-

ких генах. Около 80% больных имеют X-сцепленные формы заболевания, связанные с мутацией гена COL4A5 [18]. Большинство из оставшихся больных имеют аутосомно-рецессивную форму болезни, связанную с мутациями генов COL4A3 или COL4A4, расположенных на длинном плече 2-й хромосомы. Аутосомно-доминантный вариант патологии, связанный с мутацией генов, ответственных за COL4A3 и COL4A4, встречается редко [15]. Клинико-генетические исследования, проведенные сотрудниками нашего отдела Ф.Д.Цаликовой, показали, что в 211 семьях с наследственным нефритом в 58% отмечался X-сцепленный вариант заболевания, в 6% — аутосомно-рецессивный и в 16% — аутосомно-доминантный, что говорит о большем распространении этого варианта наследования в российской популяции. В 20% семей ограниченность фрагментов родословных не позволяла уточнить тип наследования, что не исключало наличие среди них отдельных случаев мутации *de novo* [9]. К настоящему времени описаны несколько сот вариантов мутации гена COL4A5, которые являются причиной развития синдрома Альпорта. В общую копилку вариан-

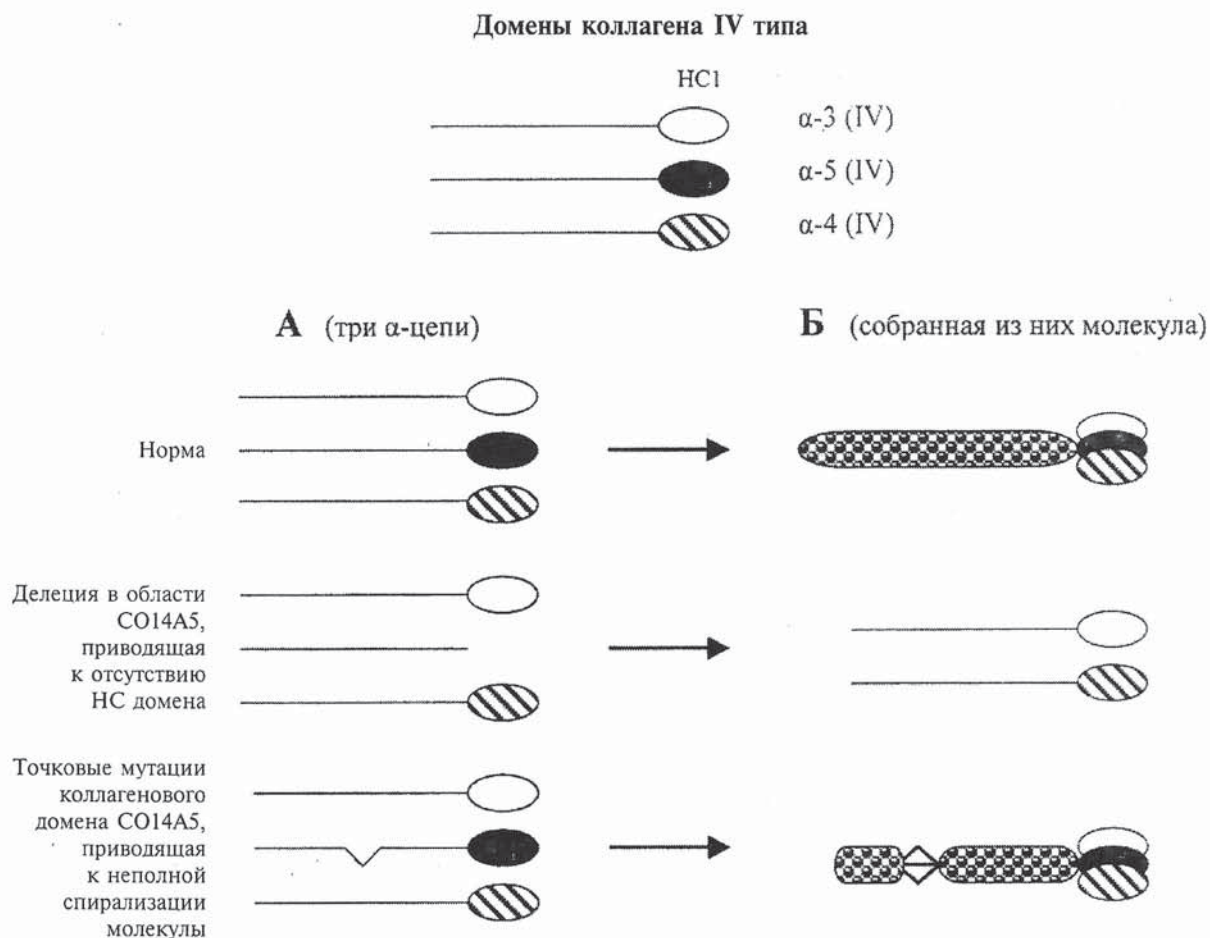


Рис. 1. Образование молекул коллагена IV типа из нормальных и поврежденных альфа-цепей, характерное для синдрома Альпорта.

тов мутации вошли и данные наших исследований [23]. Становится очевидным, что за малым исключением для каждой семьи характерна уникальная мутация гена COL4A5.

Определение места и характера мутации гена, ответственного за структуру и биохимию БМ-клубочков и канальцев почек, важно для понимания причин развития клинических проявлений болезненного процесса и его прогрессирования. В зависимости от варианта мутации отличается характер нарушения сборки молекулы коллагена БМ, что и является основой патологии наследственного нефрита (рис. 1).

По данным многочисленных исследований [14], 5–15% мутации гена COL4A5 проявляются крупными делециями. В остальных случаях это относительно нетяжелые мутации в виде замены аминокислот, так называемые точковые мутации. Наши исследования [8] подтверждали имеющиеся в литературе сведения, что обширные делеции гена проявляются тяжелым течением синдрома Альпорта, наличием экстраренальных проявлений, ранним развитием почечной недостаточности.

В семье С. гематурия определялась у двух двоюродных сибсов и у их матерей (рис. 2). Дед по линии матери пробанда, 8-летнего мальчика, а также его дядя — брат матери, погибли в возрасте 40 лет с явлениями уремии и тугоухости. У пробанда с первых лет жизни отмечалась гематурия, в возрасте 10 лет выявилось нейросенсорное снижение слуха. При морфобиоптическом исследовании почек на электронограмме определялось утолщение БМ, их деструкция с отложением гранулярного вещества в центре мембран, что типично для наследственного нефрита. Аналогичная картина отмечалась при электронно-микроскопическом исследовании биоптата почки кузины пробанда. ДНК-диагностика выявила обширную делецию многих экзонов гена, кодирующего альфа-5 цепь коллагена 4-го типа, у обоих детей и их матерей. Таким образом, в семье выявлена однотипная мутация гена COL4A5, что проявлялось не только наличием гематурии у пораженных членов семьи, но тугоухости и снижения почечных функций у представителей мужского пола (у пробанда с 10 лет отмечается нарастание уровня креатинина сыворотки крови).

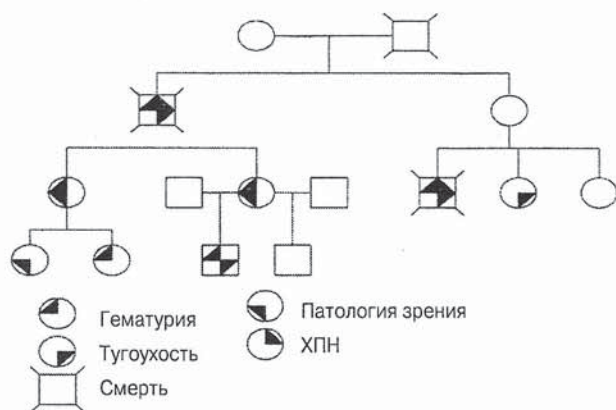


Рис. 2. Фрагмент родословной семьи С. (диагноз — синдром Альпорта).

При наличии точковой мутации, однонуклеотидной замены в 46-м или в 47-м экзоне, которая определена в двух различных семьях, у всех пораженных членов семей обнаруживалась только гематурия (рис. 3).

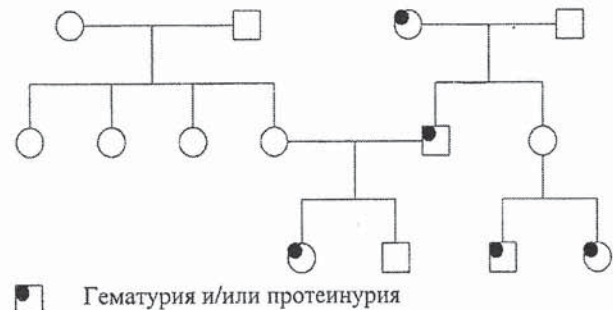


Рис. 3. Фрагмент родословной семьи Б. (диагноз — наследственный нефрит).

Молекулярно-генетическое исследование может не только подтвердить наличие наследственного заболевания, но в случаях невозможности раннего клинко-морфологического обследования ребенка из семьи, где имеются случаи наследственного нефрита, ответить на вопрос — поражен ли необследованный член семейства на основании идентификации X-хромосомы у матери и ее детей. Такая пресимптоматическая диагностика была проведена в нашем отделе и позволила исключить поражение почек у одного из трех братьев (рис. 4).

С эффектом нарастающего снежного кома появляется информация о роли регуляторных молекул в онтогенезе почек [10]. Уже в 70-е годы XX в. нами представлялись клинические описания вариантов почечного поражения, связанные с различными типами дизэмбриогенеза почек [3].

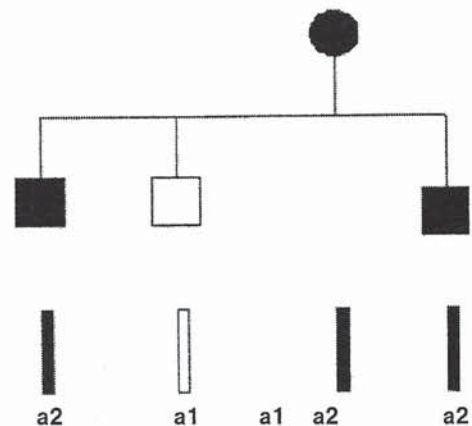


Рис. 4. Пресимптоматическая диагностика передачи X-хромосомы в семье Хвт.

Мать, старший и младший сибсы имеют идентичную X-хромосому, средний сибс — здоров. Диагноз у пораженных — синдром Альпорта.

Причем не редкостью оказывался вариант почечного дизэмбриогенеза, при котором отмечаются как признаки недоразвития, так и неправильно развития элементов почечной паренхимы, названный нами — гипопластическая дисплазия [4]. При гипопластической дисплазии относительно редко встречается нефротический синдром, однако, если он развивается, то, как правило, имеет характер гормонорезистентного.

К проблеме гормонорезистентного нефротического синдрома в настоящее время привлечено большое внимание. В определенной мере это связано с учащением случаев гормонорезистентности у детей, наблюдаемых в специализированных нефрологических стационарах [7]. В настоящее время уже выделен ген, ответственный за развитие аутосомно-рецессивного стероидрезистентного нефротического синдрома (НС). Этот ген расположен на хромосоме 1q25—q31 [12]. Три различных гена обнаружили B.Mathis и соавт. [19] и M.Winn и соавт. [25] при аутосомно-доминантном фокально-сегментарном гломерулосклерозе (ФСГС), клинически проявляющегося гормонорезистентным нефротическим синдромом. При гормонорезистентном НС считается необходимым исследовать и мутацию WT1-гена опухоли Вильмса, расположенного на хромосоме 11p [11]. WT1 ответствен за развитие почек и гонад, а также кодирует белок, действующий как регулятор транскрипции и супрессии опухоли, при его мутации развивается НС, при котором нецелесообразно использование ни стероидов, ни других иммуносупрессантов, так как они не только неэффективны, но могут способствовать blastogenesis. Danys-Drash- и Frasier-синдромы детерминированы мутациями одного и того же WT1, однако, мутация отмечается в различных фрагментах гена, что определяет фенотипические различия между указанными заболеваниями [17]. Для больных с указанными заболеваниями характерно при женском фенотипе и дизгенезии гонад наличие 46,XY. Выраженный мужской псевдогермафродитизм с женским фенотипом сочетается с НС, обусловленного либо ФСГС — при синдроме Фрайзера, либо диффузным мезангиальным склерозом — при Денис-Драш-синдроме. Для последнего более характерно развитие опухоли Вильмса. Под нашим наблюдением в настоящее время находится двое детей с синдромом Фрайзера и один ребенок предположительно с Денис-Драш-синдромом.

Аня А. от 11-й беременности у матери, у которой 7 беременностей закончились спонтанными абортми, а две — родами детьми, у которых наблюдались состояния, несовместимые с жизнью (рис. 5). С 2-летнего возраста после кратковременной анурии у Ани отмечалась постоянная протеинурия, достигающая 6–8 г в сутки, гипопроteinемия

(альбумин сыворотки крови в пределах 20 г/л), гиперлипидемия. С диагнозом неполный (безотечный) НС девочка получала многократно преднизолон в дозе 2 мг/(кг · 24 ч) без эффекта. С 11 лет появилась нарастающая гипертензия. При обследовании в специализированной клинике в возрасте 13 лет выражен женский фенотип, поведение адекватно паспортному полу. Кариотип 46,XY со сбалансированной транслокацией 13-й и 16-й хромосом. Транслокация 13-й, 16-й хромосом выявлена также у матери и сестры пробанда. В результате молекулярно-цитогенетического исследования кариотип ребенка записан как 46,XY, t (13;16) (13 pter→13q 12.3;16 pter→13q 12.3→13 qter) mat., где отражена протяженность сегментов дериватных хромосом, вовлеченных в транслокацию материнского происхождения. При морфобиоптическом исследовании почки выявлен ФСГС. У больной при нормальных женских гениталиях выявлены тяжистые гонады, представленные тканью семенников. В связи с возможностью малигнизации гонад было проведено билатеральное их удаление с маточными трубами. При гистологическом исследовании выявлено, что левая труба имеет истонченную стенку с ангиоматозными структурами, рудиментарная гонада по строению близка к придатку яичка, ее каналы резко диспластичны. Правая труба — обычного строения, рудиментарная гонада представлена соединительной тканью, миелобластами, сосудами. Таким образом, у пациентки с инфантильным НС, связанным с ФСГС, определен мужской псевдогермафродитизм с женским фенотипом, что является основанием для постановки диагноза: синдрома Фрайзера. Обнаружение этого синдрома предусматривало исключение в лечении различных иммуносупрессантов и диспансерное наблюдение в связи с начинающимся снижением почечных функций, которые могут привести на 2–3-десятилетия жизни к ХПН.

Молекулярно-цитогенетические исследования важны не только для обнаружения дефектов половых хромосом. Выявление у нефрологических больных патологии двух органов и более, кроме почек, наличие множественных малых аномалий развития, а также задержка психомоторных функций являются показаниями для проведения цитогенетического обследования. Чаще не почечная патология является основой синдрома, связанного с хромосомными aberrациями, однако, под нашим наблюдением находились больные, где именно аномалия хромосом была причиной тяжелого течения НС. В частности, у девочки Ц. НС развился на 2-м году жизни при кистозной дисплазии почек и привел к терминальной почечной недостаточности в 13-летнем возрасте. Цитогенетически выявлялся синдром Орбели, мозаичный вариант (46,XX/46,XX/13q) [6].

Особое место занимают цитогенетические исследования у больных, подвергающихся неблагоприятному воздействию экологических факторов. Показано, что хромосомы человека отличаются высокой чувствительностью к действию радиации и различных ксенобиотиков [13]. Проведенные нами исследования совместно с сотрудниками цитогенетической лаборатории института [2] показали, что в популяции детей, проживающих на территории, загрязненной тяжелыми металлами, на порядок чаще, чем в

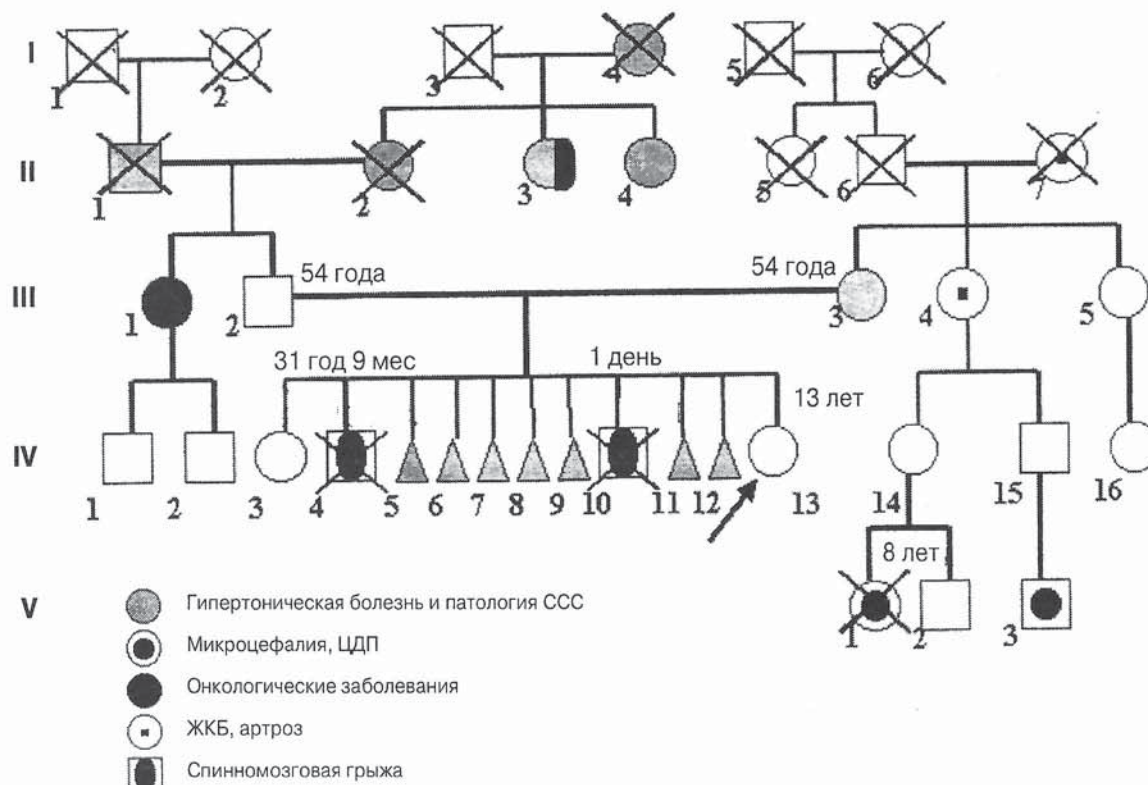


Рис. 5. Фрагмент родословной Ани А.

Диагноз — синдром Фрайзера: гормонорезистентный нефротический синдром, мужской псевдогермафродитизм при женском фенотипе.

общей популяции, отмечаются хромосомные варианты в виде увеличения околоцентромерного гетерохроматина (С-гетерохроматина). Чаше это касается 9-й, 1-й и 15-й хромосом.

Случаи увеличения околоцентромерного гетерохроматина (С-гетерохроматина) и нормального кариотипа у детей, подверженных воздействию солей тяжелых металлов приведены ниже.

1.46,XX,9phqh	22.46,XY,13 cenh+,14 cenh+,15cenh+
2.46,XX,9qh +	23.46,XX,1phqh,9phqh,9qh+,15cenh+,16qh+
3-10.46,XX	24.46,XX,9phqh,9qh+,15cenh+,16qh+
11.46,XX,1qh+	25.46,XX,9phqh
12.46XX,9phqh	26.46,XX,9qh+,16qh+,21cenh+
13-18.46,XY	27.46,XY,9phqh,9qh+
19.46,XX,9phqh,15cenh+	28.46,XX,1phqh,9qh+
20.46,XX,9phqh,14cenh+	29.46,XX,9phqh
21.46,XY,9qh+	30.46,XY,9phqh

При обследовании родителей детей с хромосомными вариантами обнаружены в ряде случаев однотипные изменения.

1. Семья Ч.	3. Семья Ш.
Ребенок — 46,XY	Ребенок — 46,XX,9qh+,15cenh+,16qh+,21cenh+
Отец — 46,XY	Отец — 46,XY,16qh+,21cenh+
Мать — 46,XX,1phqh	Мать — 46,XX,9qh+,15cenh+

2. Семья Д.

Ребенок — 46,XY,9qh+
Отец — 46,XY,9qh+
Мать — 46,XX,9phqh

4. Семья Г.

Ребенок — 46,XX,1phqh,9phqh,9qh+,15cenh+,16qh+
Ребенок — 46,XX,9phqh,9qh+,15cenh+,16qh+
Отец — 46,XY,1phqh,9phqh,15cenh+
Мать — 46,XX,9qh+,16qh

Возникает вопрос: либо у родителей и детей, длительно проживающих в местности, загрязненной тяжелыми металлами, отмечаются однотипные изменения хромосом, либо, проявившись у родителей, они кодоминантно передаются их детям. Этот вопрос требует дальнейшего изучения, но уже в настоящее время можно сказать, что обнаруженные хромосомные изменения не только могут быть маркером торпидно развивающейся нефропатии у лиц, проживающих в загрязненном тяжелыми металлами регионе, но, по-видимому, свидетельствуют о мутагенном действии указанных ксенобиотиков, что требует соответствующих терапевтических и профилактических действий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Судя по многочисленным литературным и собственным наблюдениям, необходимо отметить, что в конце прошлого столетия произо-

шел кардинальный скачок в понимании роли генетических изменений в развитии патологии почек у человека. Это относится к таким распространенным заболеваниям, как наследственный нефрит, гормонорезистентный нефротический синдром. Стала очевидна их генетическая и фенотипическая гетерогенность, причем последняя непосредственно связана с генетическим полиморфизмом. Фундаментальные исследования осуществляются в мире для понимания молекулярно-генетической сущности мультифакториальной патологии почек. Важны и молекулярно-цитогенетические исследования, особенно в экологически загрязненных регионах, для раннего выявления мутагенного действия ксенобиотиков.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Вельтищев Ю.Е., Игнатова М.С. Профилактическая и превентивная нефрология: Лекция для врачей.—М., 1996.—61 с.
2. Ворсанова С.Г., Ахмедова З.А., Демидова И.А., Игнатова М.С. и др. Цитогенетическая характеристика детей с нефропатиями из региона, загрязненного тяжелыми металлами // Нефрология и диализ.—2000, Т. 2, № 3.—С. 166–170.
3. Игнатова М.С., Вельтищев Ю.Е. Наследственные и врожденные нефропатии у детей.—Л.: Медицина, 1978.
4. Игнатова М.С., Клембовский А.И. Проблема почечных биопсий с позиции клинициста и морфолога // Тер. арх.—1978.—№ 6.—С. 11–18.
5. Игнатова М.С., Фокеева В.В. Наследственный нефрит // Наследственные и врожденные нефропатии у детей / М.С.Игнатова, Ю.Е.Вельтищев.—Л.: Медицина, 1978.—С. 104–131.
6. Игнатова М.С., Вельтищев Ю.Е. Детская нефрология: Руководство для врачей, 2-е изд.—Л.: Медицина.—455 с.
7. Игнатова М.С., Курбанова Э.Г. Иммуносупрессивная терапия нефротического синдрома у детей.—М.: Novartis.—101 с.
8. Цаликова Ф.Д., Игнатова М.С., Краснопольская К.Д. и др. Первый опыт использования ДНК-диагностики при синдроме Альпорта в семье со своеобразной морфологической картиной почечного поражения // Тер. арх.—1995.—№ 4.—С. 45–47.
9. Цаликова Ф.Д. Диагноз и прогноз наследственного нефрита у детей с учетом его клинко-морфологического полиморфизма и генетической гетерогенности: Автореф. дис. канд. мед. наук.—М., 1997.—19 с.
10. Burrow Ch. Regulatory molecules in kidney development // *Pediatr Nephrol.*—2000.—Vol. 14, № 3.—P. 240–253.
11. Denamur E., Bocquet N., Baudouin V. et al. WT1 splice-site mutations are rarely associated with primary steroid-resistant focal and segmental glomerulosclerosis // *Kidney Int.*—2000.—Vol. 57, № 5.—P. 1868–1872.
12. Furchshuber A., Jean G., Gribouval O. et al. Mapping a gene (SRN1) to chromosome 1q25–q31 in idiopathic nephrotic syndrome confirms a distinct entity of autosomal recessive nephrosis // *Hum. Mol. Genet.*—1995.—Vol. 4.—P. 2155–2158.
13. Hutner E., Gotze A., Nicolova T. Chromosomal aberrations in humans as genetic endpoints to assess the impact of pollution // *Mutat. Res.*—1999.—Vol. 30, № 445 (2).—P. 251–257.
14. Jais J., Knebelmann B., Giatras I. et al. X-linked Alport syndrome: natural history in 195 families and genotype-phenotype correlation in males // *J. Amer. Soc. Nephrol.*—2000.—Vol. 11.—P. 649–657.
15. Jefferson J., Lemmink H., Hughes A. et al. Autosomal dominant Alport syndrome linked to the type IV collagen alpha 3 and alpha 4 genes (COL4A3 and COL4A4) // *Nephrol. Dial. Transplant.*—1997.—Vol. 12.—P. 1595–1599.
16. Kashtan C. Alport syndromes: phenotypical heterogeneity of progressive hereditary nephritis // *Pediatr. Nephrol.*—2000.—Vol. 16.—P. 502–512.
17. Koziell A., Grundy R., Barratt T. et al. Evidence for the genetic heterogeneity of nephrotic phenotypes associated with Denys-Drash and Frasier syndromes // *Amer. J. Hum. Genet.*—1999.—Vol. 64.—P. 1778–1781.
18. Lemmink H., Schroder C., Minnens L. et al. Clinical spectrum of type IV collagen mutations // *Hum. Mutat.*—1997.—Vol. 9.—P. 477–499.
19. Mathis B., Kim S., Lynn K. et al. A locus for inherited focal segmental glomerulosclerosis maps to chromosome 19q13 // *Kidney Int.*—1998.—Vol. 53.—P. 282–286.
20. Menlove L., Kirschner N., Nguyen N. et al. Linkage between AS-like hereditary nephritis and X-linked RELPS // *Cytogenet. Cell Genet.*—1985.—Vol. 40, № 4.—P. 697–698.
21. Milliner D., Pieredes S. Renal transplantation in Alport syndrome: Antiglomerular basement membrane glomerulonephritis in the allograft // *Mayo Clin. Proc.*—1982.—Vol. 57.—P. 35–43.
22. Tryggvason K. The genetics of diseases of the glomerular filtration barriers — the potential for gene therapy. The XI Congress of the IPNA, Sept. 12–16, 1998, London, UK, Abstracts, 58.01/K/, с 37.
23. Tverskaya S., Tsalicova F., Ignatova M. et al. Substitution of alanine 1498 to aspartate in non domain of L5(VI) collagen chain associated with adult onset X-linked Alport syndrome // *J. Human Mutation.*—1996.—Vol. 6, № 2.—P. 149–150.
24. Veltichev Yu. Ignatova M., Ananenkov A. et al. Hereditary nephritis and hypoplastic dysplastic nephropathy: hydroxylisn glycoside excretion and glomerular basement membranes // *Int. J. Pediatr. Nephrol.*—1983.—Vol. 4, № 3.—P. 149–154.
25. Winn M., Conlon P., Kynn K. et al. Linkage of a gene causing familial focal segmental glomerulosclerosis to chromosome 11 and further evidence of genetic heterogeneity // *Genomics.*—1999.—Vol. 17.—P. 467–470.

Поступила в редакцию 15.03.2001 г.

© Коллектив авторов. 2001
УДК 616.71-076-02:616.61-008.64-085.38-073.27

*С.И.Рябов, И.А.Ракитянская, В.В.Кормильченко, П.В.Гавриленков,
Е.Д.Суглобова, В.Н.Спиридонов*

ГИСТОМОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ И КОСТНЫЕ БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У БОЛЬНЫХ С РАЗЛИЧНЫМИ ФОРМАМИ ПОЧЕЧНОЙ ОСТЕОПАТИИ, ПОЛУЧАЮЩИХ ЛЕЧЕНИЕ ГЕМОДИАЛИЗОМ

*S.I.Ryabov, I.A.Rakityanskaya, V.V.Kormilchenko, P.V.Gavrilenkov,
E.D.Suglobova, V.N.Spiridonov*

HISTOMORPHOMETRICAL AND BIOCHEMICAL BONE INDICES IN PATIENTS WITH DIFFERENT FORMS OF RENAL OSTEOPATHY TREATED BY HEMODIALYSIS

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

РЕФЕРАТ

Целью настоящей работы явилась попытка установления корреляций между морфологическим диагнозом и рядом доступных аналитических характеристик, отражающих различные аспекты обменных процессов остеогенеза, и определение значимости данных параметров для клинической картины прогрессирующей почечной остеоодистрофии. Нами обследованы 22 пациента (9 мужчин, 13 женщин), получавших лечение хроническим гемодиализом. Средний возраст в группе составил $44,6 \pm 2,9$ лет, средняя продолжительность лечения гемодиализом — $84,8 \pm 8,7$ мес. Контрольную группу составили 5 человек (3 мужчины и 2 женщины) без патологии почек и опорно-двигательной системы, умершие насильственной смертью. Средний возраст в контрольной группе составил $31,8 \pm 5,3$ года. Всем пациентам исследуемой группы выполняли биопсию кости. Непосредственно перед биопсией определяли уровень паратиреоидного гормона, активность щелочной фосфатазы сыворотки крови, концентрации алюминия и стронция до сеанса гемодиализа, кальция и фосфатов до и после сеанса гемодиализа. При оценке гистологической картины оценивали следующие количественные показатели костной ткани: костный объем в биоптате (%), соотношение площади перитрабекулярной фиброретикулярной ткани с площадью костных балок в биоптате (%), текстуру костного матрикса биоптата. Физический смысл «текстуры костного матрикса» — проекция на плоскость изображения стандартного среза костной декальцинированной ткани, характеризующаяся неравномерностью прохождения через нее перпендикулярно направленного светового потока. Результаты статической гистоморфометрии свидетельствуют о значимых отличиях морфометрических показателей при сравнении различных вариантов почечной остеопатии (ПО) с контрольной группой. В группе пациентов с высокообменной болезнью костей (ВОБК) были достоверно выше средние значения уровня ПТГ и активности ЩФ, чем в группах со смешанной формой ПО и низкообменной болезнью костей (НОБК). Средний стаж лечения гемодиализом у пациентов с ВОБК был больше, чем у больных с НОБК. При корреляционном анализе выявлены множественные линейные и нелинейные взаимосвязи между показателями фосфорно-кальциевого обмена и гистоморфометрическими данными. При проведении факторного анализа установлено, что большая часть показателей структурирована в единую систему на 81,1%, и основу этой системы составляют 4 фактора.

Ключевые слова: гемодиализ, почечная остеоодистрофия, биопсия кости, гистоморфометрия костей.

ABSTRACT

The aim of the work was to establish the correlation between the morphological diagnosis and certain available analytical characteristics showing different aspects of metabolic processes of osteogenesis and to determine the significance of these parameters for the clinical picture of progressing renal osteodystrophy. Under examination there were 22 patients (9 men and 13 women) treated by chronic hemodialysis. The average age of the patients was $44,6 \pm 2,9$ years, the average period of hemodialysis treatment was $84,8 \pm 8,7$ months. The control group consisted of 5 subjects (3 men and 2 women) without diseases of the kidneys and locomotor system who died violent death. The average age in the control group was $31,8 \pm 5,3$ years. Bone biopsy was fulfilled in all the patients under study. The level of the parathyroid hormone, blood serum alkaline phosphatase activity, concentration of

aluminium and strontium before the hemodialysis procedure, calcium and phosphates before and after hemodialysis were fulfilled immediately before biopsy. The following bone tissue quantitative parameters were assessed for the estimation of the histological picture: osseous volume in the bioplate (in %), ratio of the area of peritrabecular fibroreticular tissue to the bone lattice area in the bioplate (in %), texture of the bioplate bone matrix. The physical meaning of the «bone matrix texture» is projection on the image plane of the standard section of the decalcified bone tissue characterized by the irregular passage through it of a perpendicular light flux. The results of statistical histomorphometry show significant difference between the morphometrical parameters when different variants of renal osteopathy (RO) are compared with the control group. In the group of patients with high metabolism disease of the bones (HMDB) the average values of PTH and AP were reliably higher than in the group with the mixed form of RO and low metabolism disease of the bones (LMDB). The mean time of hemodialysis treatment in patients with HMDB was longer than in patients with LMDB. The correlation analysis has revealed multiple linear and nonlinear interrelationships between the indices of phosphorus-calcium metabolism and histomorphometrical data. The factor analysis has shown that 81,1% of the indices were structurized into a single system with 4 factors in its basis.

Key words: hemodialysis, renal osteodystrophy, bone biopsy, bone histomorphometry.

ВВЕДЕНИЕ

За последние 5–7 лет наблюдается радикальный прогресс в отношении понимания причин остеодистрофических сдвигов на терминальных стадиях хронической почечной недостаточности (ХПН) в ходе терапии хроническим гемодиализом. Однако в работах, посвященных данной проблеме и имеющих интегрально-описательный характер, обычно не проводится анализ последовательности возникновения указанных патологических изменений.

Если же, в соответствии с положениями, выдвинутыми А.С.Авруниным и соавт., воспринимать изменения костной ткани как адаптацию последней к изменившимся условиям метаболизма в организме [1], то, вероятно, следует определить взаимно-однозначные связи между остеодистрофическими сдвигами и биохимическими характеристиками происходящего патологического метаболического процесса.

Известно, что основным в патогенезе почечных остеодистрофий (ПО) является этап модуляции адаптационных возможностей клеток остеоцитарного ряда [5]. Изменение состояния остеоцитов неизбежно сказывается на ультраструктуре органического матрикса кости непосредственно на участках ее ремоделирования, что, в свою очередь, приводит к качественному и количественному перераспределению минеральных компонентов по отношению к органической матрице. Нарушения в структурах органического и минерального матриксов являются причиной снижения общей плотности костного матрикса и, соответственно, уменьшения прочности кости. Поскольку остеоциты обладают механосенсорными рецепторами, трансформируются характер передачи межклеточных сигналов и позиционная клеточная регуляция в целом. Это прежде всего касается остеобластов, функционирующих в участках ремоделирования. Изменение спектра синтезируемых компонентов органического матрикса в дальнейшем

стабилизируется, а действие пульсовых волн, распространяющихся радиально, приводит к структурированию волокнистой основы костного матрикса [4]. Так как при ремоделировании лаг-период между формированием органического остова кости и его минерализацией составляет несколько дней, неорганическая структура фиксирует патологические условия, в которых образуется коллагеновый матрикс. Затем перманентными становятся и изменения в регуляции — как на биохимическом нейрогуморальном, так и на позиционном уровне. И, наконец, «с повышением в каждом костном органе доли костного матрикса с новой ультраструктурой роль этих изменений соответственно нарастает, постепенно процессы начинают проявляться на макроуровне в виде диагностируемого в клинике снижения минеральной плотности, потери костной массы и разрежения костной ткани» [1].

Совершенно очевидно, что сам тип почечной остеодистрофии формируется на первом — ультраструктурном — уровне, который характеризуется, с одной стороны, качественным и количественным составом органических и неорганических компонентов, а, с другой, их взаимной пространственной ориентацией. Именно на этом фоне осуществляется функционирование патологически измененных клеточных структур.

Так, при высокообменной болезни костей (ВОБК) возникает большое число расширенных зон ремоделирования, а клеточные элементы приобретают неправильную форму и способность к патологической ассоциации. Участки резорбции углубляются, что приводит к образованию своеобразных туннелей в трабекулах и лакун неправильной формы [10]. При формировании полости резорбции особое значение имеет поступление туда большого количества лизосомальных гидролаз. Минеральные компоненты кости растворяются под активным действием протонов,

чья повышенная концентрация обеспечивается высокой активностью $\text{Ca}^{2+}/\text{H}^{+}$ -АТФазы щеточной каемки. Получающиеся фрагменты фагоцитируются остеокластами, размеры которых увеличиваются [14]. Одновременно при этом меняется форма остеобластов: от кубовидной до полигональной и даже веретенообразной. Обычный остеобластный монослой замещается многослойным конгломератом клеток, хаотично ориентированных относительно костной поверхности. Возрастает как площадь, так и объем остеоида, а остеоидный шов увеличивается за счет гиперпродукции коллагена и протеогликанов. Идет интенсивная агрегация этих молекул в надмолекулярные структуры, вплоть до формирования фибрилл и волокон. В некоторых случаях фиброзная ткань может в значительной мере заместить костный мозг. ВОБК часто приводит к увеличению костного объема, однако, при нарушении процессов обмена объем костной ткани может быть даже редуцирован [13].

При низкообменной болезни костей (НОБК), наоборот, наблюдается значительное сокращение числа участков ремоделирования, уменьшается количество остеокластов и остеобластов со значительным снижением активности последних. Сам термин «низкообменность» подразумевает, во-первых, снижение темпов минерализации, во-вторых — уменьшение ремоделирования органического матрикса. Если превалирующим оказывается уменьшение числа сайтов минерализации, увеличение лаг-фазы, то формируется низкообменная остеомалация. Такие нарушения часто связаны с изменением микроэлементного состава поверхности минерализации, встраиванием в октаэдрическую решетку гидроксиапатита «неправильных» поливалентных атомов, например, атомов алюминия. Происходит значительное расширение остеоидных полос, а в целом, большая часть костного объема приходится именно на неминерализованную костную ткань. В варианте адинамической болезни костей редукции подвергается как формирование органической матрицы, так и рост неорганического кристалла. Резко уменьшается костный объем, сокращается число остеоидных полос [11, 13].

Морфологически выделяется и вариант смешанной формы почечной остеоодистрофии (СФПО). В его рамках характеристические черты диаметрально противоположных вариантов могут проявляться в самых причудливых сочетаниях. В зависимости от доминирующего типа патологии наблюдаются различные соотношения между костным объемом и костной тканью, числом остеокластов и сайтов ремоделирования, участками перитрабекулярного фиброза и областями со сниженной пластической клеточной активностью.

Естественно, как было отмечено выше, весьма актуальным для клинициста остается установление соответствия между показателями морфологической и биохимической диагностики, поскольку именно морфологические признаки костной деструкции диктуют стратегию в терапии остеопатических осложнений при прогрессировании ХПН и в ходе гемодиализа. Так, именно результаты костной биопсии позволяют определять длительность и интенсивность терапии кальцитриолом, а также вероятность резистентности по отношению к высоким дозам $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$; потенциальную аккумуляцию алюминия и возможность применения хелатотерапии [8, 12, 15, 16]. Следует, однако, отметить, что при всей своей относительно незначительной травматичности биопсия кости является инвазивным методом диагностики и, несмотря на редкость возникновения осложнений, имеет очевидный отрицательный психологический эффект. Это приводит к необходимости поиска обходных путей диагностики различных типов остеоодистрофий.

На настоящем этапе в мировой литературе широко обсуждается оптимальный набор определяемых «костных» биохимических параметров [6], а также пределы их норм для пациентов перитониального диализа и хронического гемодиализа. В качестве примера могут быть приведены работы, посвященные предиктивности средних уровней паратиреоидного гормона (ПТГ) (порядка 400–500 пг/мл) в отношении болезней костей [9]. Однако отечественные исследования по данной тематике практически отсутствуют. Причиной такого положения вещей, вероятно, является относительно более низкий уровень развития гемодиализа в России, поскольку проблема влияния остеопений на качество жизни пациентов приобретает вес только при достаточно высокой продолжительности их жизни.

Таким образом, целью настоящей работы явилась попытка установления корреляций между морфологическим диагнозом и рядом доступных аналитических характеристик, отражающих различные аспекты обменных процессов остеогенеза и определение значимости данных параметров для клинической картины прогрессирующей почечной остеоодистрофии.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Нами обследованы 22 пациента (9 мужчин, 13 женщин) отделения хронического гемодиализа СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова. Средний возраст в группе составил $44,6 \pm 2,9$ года (22–67), средняя продолжительность лечения гемодиализом — $84,8 \pm 8,7$ мес (20–191). У 18 больных причиной развития терминальной ХПН явился

хронический гломерулонефрит и по одному случаю в группе — хронический пиелонефрит, поликистоз почек, аномалия развития почек. Больные исследуемой группы получали стандартный бикарбонатный гемодиализ с приготовлением диализирующего раствора из воды, очищенной реверсивным осмосом (установка «Millipore»). Контрольную группу составили 5 человек (3 мужчин и 2 женщины) без патологии почек и опорно-двигательной системы, умершие насильственной смертью — от отравления или в результате автотравмы. Средний возраст в контрольной группе составил $31,8 \pm 5,3$ года.

Всем пациентам исследуемой группы выполняли биопсию кости с последующим гистологическим исследованием препарата. Непосредственно перед биопсией определяли уровень паратиреоидного гормона, активность щелочной фосфатазы (ЩФ) сыворотки крови, концентрации алюминия (Al) и стронция (Sr) до сеанса гемодиализа, кальция и фосфатов до и после сеанса гемодиализа. Уровень ПТГ определяли иммуноферментным методом (нормальные значения $7,5-36,7$ пг/мл), концентрации Al и Sr сыворотки крови — с помощью масс-спектрального анализа с индуктивносвязанной плазмой на приборе ICP MS VG Plasma Quad. Забор костной ткани (как у пациентов исследуемой группы, так и контрольной) выполнялся из задневерхней ости крыла подвздошной кости. Декальцинированные срезы окрашивали гематоксилином и эозином, азуром-эозином и по ван Гизону. Все препараты оценивал один морфолог. Морфологический диагноз в каждом случае был поставлен на основании качественной оценки препарата. Кроме того, при анализе гистологической картины применяли статическую гистоморфометрию на основе компьютерного анализа видеоизображений. При помощи телекамеры черно-белого изображения на базе матрицы «Philips», соединенной со световым микроскопом «Биолам И» и с микропроцессором через плату ввода видеоизображений, выполняли снимки на увеличении $\times 26$ со всей поверхности микроскопического среза трепанобиопсии, окрашенного гематоксилином и эозином (всего было получено от 3 до 6 снимков полей зрения с каждого среза). Объектами гистоморфометрии в данной группе были выбраны костные балки и новообразованная в процессе костной перестройки фиброретикулярная остеогенная ткань межбалочных пространств, прилежащая к ним. Полученное видеоизображение обрабатывали в графическом редакторе «Нейронное зрение». При помощи авторского алгоритма сегментации в автоматическом и интерактивном режиме выделяли объекты гистоморфометрии — костные балки,

фиброретикулярную остеогенную ткань межбалочных пространств. После сегментации выделенные объекты измеряли автоматически. При измерении оценивали следующие количественные показатели костной ткани: костный объем (КО) в биоптате (%), соотношение площади перитрабекулярной фиброретикулярной ткани с площадью костных балок (ПФТ/ПКБ) в биоптате (%), текстуру костного матрикса (ТКМ) биоптата. Последний параметр введен нами как интегральный. Физический смысл «текстуры костного матрикса» — проекция на плоскость изображения стандартного среза костной декальцинированной ткани, характеризующаяся неравномерностью прохождения через нее перпендикулярно направленного светового потока. Текстурные признаки исследуемых областей (видеоизображений костных балок целиком) отражают и тинкториальные свойства декальцинированной костной ткани при окраске ее гематоксилином и эозином. Эти тинкториальные свойства, в свою очередь, обусловлены как особенностями костного органического матрикса — состоянием содержащихся в нем белково-полисахаридных комплексов (протеогликанов) аморфной цементирующей субстанции, количеством кислых мукополисахаридов (гликозаминогликанов) по линиям склеивания, так и минерального костного матрикса, формирующегося на органическом. Текстурные признаки костных балок отражают также количество и характер базофильных линий склеивания, лакун остецитов с их содержимым (окрашенными ядрами клеток), что дает информацию о процессах перестройки кости в прошлом и о количестве лакун с жизнеспособными остеocytes [3].

Анализ полученных данных выполняли с помощью t-критерия для средних величин, корреляционного анализа, факторного анализа (метод главных компонент).

РЕЗУЛЬТАТЫ

По данным гистологического исследования биоптатов подвздошной кости, у 9 пациентов исследуемой группы верифицирована ВОБК, у 4 — НОБК и у 9 — СФПО. Результаты статической гистоморфометрии, представленные в табл. 1, свидетельствуют о значимых отличиях статических морфометрических показателей при сравнении различных вариантов ПО с контрольной группой.

В группе пациентов с ВОБК были достоверно выше средние значения уровня ПТГ и активности ЩФ, чем в группах со СФПО и НОБК (рисунок, а, б). Средний стаж лечения гемодиализом у пациентов с ВОБК был больше, чем у больных с НОБК (рисунок, в).

При корреляционном анализе выявлены множественные линейные и нелинейные взаимосвязи между показателями фосфорно-кальциевого обмена и гистоморфометрическими данными (табл. 2).

Из-за малого количества наблюдений при проведении факторного анализа были включены только 12 параметров (табл. 3). Полученные данные свидетельствуют, что большая часть показателей структурирована в единую систему на 81,1%, и основу этой системы составляют 4 фактора.

ОБСУЖДЕНИЕ

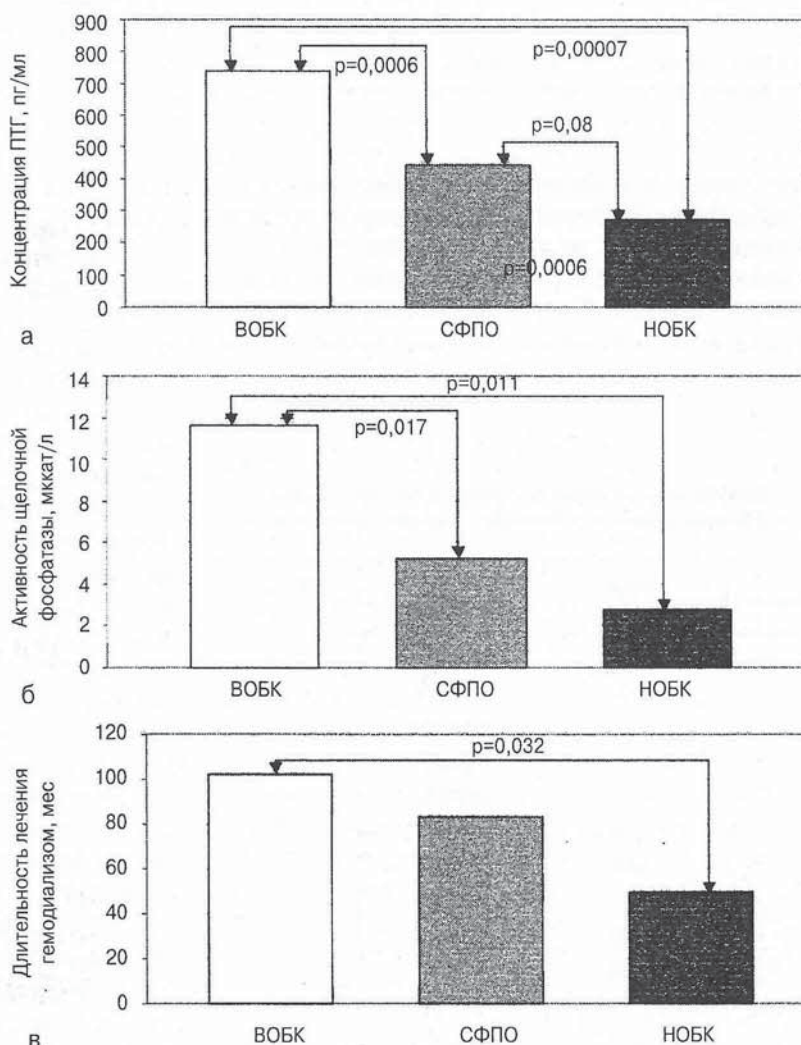
Как и ожидалось, выбранные нами статические гистоморфометрические показатели существенно отличались при различных формах ПО и в «здоровой» костной ткани. Остеопения, гистологически характеризующаяся уменьшением КО, у пациентов с СФПО и НОБК, очевидно, обусловлена замедлением процессов ремоделирования кости. Некоторыми исследователями описано увеличение КО при ВОБК [7]. Несмотря на достаточно жесткие диетологические рекомендации и использование соевого изолята SUPRO-760 мы отмечаем тенденцию к остеопении у больных обследованной нами группы, страдающих ВОБК. Возможной причиной этого обстоятельства является нарушение транспортных систем в процессах всасывания аминокислот при наличии малабсорбции. Полученная нами линейная зависимость между уровнем алюминия сыворотки и значением КО, по всей видимости, определяется нарушениями октаэдрической структуры гидроксиапатита при встраивании в последнюю атомов Al вместо Са. Изменения структуры гидроксиапатита в свою очередь обусловлены большими разме-

Таблица 1

Результаты статической гистоморфометрии при различных вариантах почечной остеопатии и в контрольной группе ($\bar{X} \pm m$)

Показатель	Морфологическая форма			
	ВОБК (n=9)	СФПО (n=9)	НОБК (n=4)	Контрольная группа (n=5)
Костный объем, %	9,78±1,92 t=1,90; p=0,08	5,89±1,30* t=4,93; p<0,001	6,75±0,49* t=11,42; p<1·10 ⁻⁵	14,8±0,5
Текстура костного матрикса	0,58±0,07* t=2,79; p<0,02	0,66±0,06 t=2,02; p=0,07	0,77±0,06	0,83±0,02
Соотношение площади фиброретикулярной ткани с площадью костных балок, %	27±5	15±4	—	—

*Средние значения достоверно отличаются от контрольной группы.



Достоверно отличающиеся клинические показатели при различных формах почечной остеодистрофии.

а — концентрации ПТГ; б — активность ЩФ; в — длительность лечения гемодиализом.

Таблица 2

Величины коэффициентов линейной корреляции (r) и ранговой корреляции Спирмена (r_s) между основными лабораторными параметрами и показателями статической гистоморфометрии

Показатели		r	p	r_s	p	n
ПТГ	НОБК	-0,53	0,011	-0,5	0,017	22
	ВОБК	0,74	<0,0001	0,78	<2 · 10 ⁻⁵	22
	ПФТ/ПКБ	0,55	0,017	0,67	0,002	18
	ЩФ	0,33	0,13	0,46	0,031	22
ЩФ	НОБК	-0,36	0,097	-0,45	0,038	22
	ВОБК	0,58	0,004	0,68	0,0005	22
	КО	0,56	0,007	0,49	0,022	22
	ТКМ	-0,43	0,044	-0,50	0,018	22
АІ	КО	0,54	0,010	-0,13	0,56	22
	ТКМ	-0,61	0,003	-0,27	0,23	22
	Са _і до	-0,49	0,023	-0,19	0,41	21
Са _і до	ПФТ/ПКБ	-0,38	0,116	-0,50	0,033	18
	Са _{общ.} до	0,48	0,027	0,46	0,034	21

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

рами атома АІ и большей степенью гидратации АІ вследствие наличия частично некомпенсированного заряда. В то же время корреляций между концентрацией в сыворотке крови Sg, являющегося аналогом Са, и другими костными биохимическими и статическими гистоморфометрическими показателями обнаружено не было.

Таблица 3

Структура системы гистоморфометрических и основных костных биохимических показателей

Фактор	Состав фактора	Факторная нагрузка	Вклад в структуру, %
1	ВОБК	0,9049	25,5
	СВПО	-0,8916	
	ПТГ	0,8829	
	ПФТ/ПКБ	0,6863	
2	КО	0,8408	19,7
	ПФТ/ПКБ	-0,5581	
	ТКМ	-0,4829	
	АІ	0,4985	
3	ЩФ	0,7790	17,5
	НОБК	-0,8379	
	Са _{общ.} после	0,7619	
4	ПФТ/ПКБ	-0,6174	18,4
	Са _і до	-0,8607	
	АІ	0,7272	
	Са _{общ.} до	-0,7222	

В биоптатах больных с НОБК и в гистологическом материале контрольной группы ПФТ минимальна. При ВОБК выраженность разрастания фиброретикулярной ткани значительно больше, чем при остальных формах ПО и в сравнении с контрольной группой, что объясняется патологической перестройкой костной ткани, одним из проявлений которой является избыточный синтез компонентов фиброретикулярной ткани остеобластами. Поскольку причиной ВОБК является вторичный гиперпаратиреоз (ВГПТ), прямая пропорциональная зависимость между уровнем ПТГ крови и соотношением ПФТ/ПКБ представляется нам вполне естественной. Полученная нелинейная обратная зависимость между ПФТ/ПКБ и концентрацией ионизированного кальция (Са_і) сыворотки обусловлена, вероятно, снижением концентрации свободного катиона Са при ВГПТ.

Предложенный нами гистоморфометрический параметр «текстура костного матрикса» оказался достоверно меньше при ВОБК, по всей видимости, из-за уменьшения абсолютного числа участков смены оптической плотности, что в свою очередь, как было отмечено выше, обусловлено образованием крупных остеокластных лакун и активным периостеоцитарным остеоллизом. Таким образом, не случайна и взаимосвязь между активностью ЩФ, являющейся маркером перестройки кости, и ТКМ. Установленная обратная линейная зависимость между уровнем АІ сыворотки и ТКМ может быть обусловлена нарушением регулярности кристаллической структуры при встраивании в последнюю ионов АІ, а также, возможно, нарушением процессов внеклеточной организации органического матрикса.

Следует отметить, что, несмотря на достаточно низкую специфичность общей щелочной фосфатазы, была выявлена взаимосвязь между ее активностью и уровнем ПТГ, а также положительные корреляции этих показателей с ВОБК и отрицательные — с НОБК, что укладывается в наше представление о патогенезе данных патологических процессов.

Большинство изучаемых клинических и все гистоморфометрические показатели объединены в систему, степень структурирования которой составляет 81,1%. Наибольший вклад в структуру приходится на первый фактор (25,5%), в состав которого входят параметры, отражающие высокообменные процессы в кости (ПФТ/ПКБ, ПТГ, а также диагноз ВОБК с достаточно высоким коэффициентом факторной нагрузки — 0,905). Обращает на себя внимание равномерное распределение по силе влияния между оставшимися тремя факторами, что указывает на значимость всех выбранных для

анализа параметров. Второй фактор включает в себя показатели изменения метаболизма костной ткани в связи с процессами ремоделирования. Компонировка третьего фактора соотносится с характеристикой НОБК. Из литературы известно, что лечение большими дозами активных форм витамина D₃, Са-содержащих препаратов, паратиреоидэктомия и чрезмерно высокие концентрации Са в диализирующем растворе (что доказано для больных на перитонеальном диализе) нередко являются основной причиной развития адинамической болезни костей [2]. По полученным нами данным (существенный вклад в формирование третьего фактора вносит факторная нагрузка общего Са после сеанса гемодиализа), уровень общего Са после сеанса гемодиализа играет важную роль в процессах формирования НОБК, что указывает на важность индивидуального подбора концентраций Са в диализирующем растворе у больных с данной формой ПО. В четвертом факторе отражен антагонизм Са и Al, имеющий место, как минимум, в процессах построения органического костного матрикса и, возможно, на уровне процессов всасывания в кишечнике.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Как нам кажется, основными результатами настоящей работы являются выявленные корреляции между гистоморфометрическими и биохимическими костными показателями; при этом впервые примененный в отечественной практике метод компьютерной статической гистоморфометрии, включающий в себя нововведенный параметр ТКМ, оказался весьма значимым в диагностике остеопатий. Система гистоморфометрических и аналитических факторов достаточно жестко структурирована, что дает основание предполагать наличие в ней глубоких биологических связей.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Аврунин А.С., Корнилов Н.В., Суханов А.В., Емельянов В.Г. Формирование остеопоротических сдвигов в структуре костной ткани.—СПб., 1998.—68 с.

2. Дрюке Т. Останется ли костная патология одним из наиболее серьезных осложнений у диализных пациентов? // Материалы международного симпозиума по нефрологии.—М., 1998.

3. Некачалов В.В. Патология костей и суставов.—СПб.: Сотис, 2000.—285 с.

4. Омеляненко Н.П. Интерстициальное пространство костного вещества (в компактной костной ткани). Формирование волокнистых структур в костном матриксе регенерата // Морфологические и клинические аспекты репаративной регенерации опорных органов и тканей.—М., 1996.—С. 13–20.

5. Ревелл П.А. Патология кости.—М.: Медицина, 1993.—267 с.

6. Coen G., Ballanti P., Bonucci E. et al. Bone markers in the diagnosis of low turnover osteodystrophy in haemodialysis patients // *Nephrol. Dial. Transplant.*—1998.—Vol. 13.—P. 2294–2302.

7. Freemont T. Histological diagnosis of renal osteodystrophy // *Kidney Int.*—1999.—Vol. 56, Suppl. 73.—P. S26–S30.

8. Gallieni M., Brancaccio D., Antonucci F. et al. Twice versus thrice weekly administration of intravenous calcitriol in dialysis patients: a randomized prospective trial // *Clin. Nephrol.*—2000.—Vol. 53, № 3.—P. 188–193.

9. Gerakis A., Hutchinson A.J., Apostolov T., Freemont A.J. Biochemical markers for non-invasive diagnosis of hyperparathyroid bone disease and adynamic bone in patients on haemodialysis // *Nephrol. Dial. Transplant.*—1996.—Vol. 11.—P. 2430–2438.

10. Golder R., Delmez J.A., Klahr S. Bone disease in long-term dialysis // *Am. J. Kidney Dis.*—1996.—Vol. 28, № 6.—P. 918–923.

11. Hruska K. New concept in renal osteodystrophy // *Nephrol. Dial. Transplant.*—1998.—Vol. 13.—P. 2755–2760.

12. Indridason O.S., Quarles L.D. Comparison of treatments for mild secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients. Durham Renal Osteodystrophy Study Group // *Kidney Int.*—2000.—Vol. 57, № 1.—P. 282–292.

13. Malluche H.H., Langub M.C., Monier-Faugere M.C. The role of bone biopsy in clinical practice and research // *Kidney Int.*—1999.—Vol. 56, Suppl. 73.—P. S20–S25.

14. Nesbitt S., Horton M. Trafficking of matrix collagens through bone resorbing osteoclasts // *Science.*—1997.—Vol. 276, № 53106.—P. 266–269.

15. Ritz E., Schyomig M., Bommer J. Osteodystrophy in the millennium // *Kidney Int.*—1999.—Vol. 56, Suppl. 73.—P. S94–S98.

16. Taal M.W., Masud T., Green D., Cassidy M.J. Risk factors for reduced bone density in haemodialysis patients // *Nephrol. Dial. Transplant.*—1999.—Vol. 14, № 8.—P. 1922–1928.

Поступила в редакцию 07.02.2001 г.

© Коллектив авторов, 2001
УДК 616.613-002-036.12-074-019 (571.12)

С.А.Осколков, В.А.Жмуров, А.А.Мельников, Е.В.Сазонова

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКИХ И БИОХИМИЧЕСКИХ ДАННЫХ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ПИЕЛОНЕФРИТОМ, ПРОЖИВАЮЩИХ НА ЮГЕ И СЕВЕРЕ ТЮМЕНСКОЙ ОБЛАСТИ

S.A.Oskolkov, V.A.Zhmurov, A.A.Melnikov, E.V.Sazonova

A COMPARATIVE ANALYSIS OF CLINICAL AND BIOCHEMICAL DATA IN CHRONIC PYELONEPHRITIS PATIENTS LIVING IN THE SOUTH AND NORTH OF THE TYUMEN OBLAST

Кафедра пропедевтической и факультетской терапии Тюменской государственной медицинской академии, Россия

РЕФЕРАТ

Проведено обследование 246 больных с хроническим пиелонефритом (ХрПН), из них 126 жителей юга Тюменской области и 120 жителей Приполярья. Целью исследования стало изучение особенностей клинического течения, а также вопросов патогенеза пиелонефрита на мембранно-клеточном уровне, у лиц, проживающих в различных климато-географических регионах Тюменской области.

Для исследования пациентов использовали клинические, лабораторные, инструментальные и специальные биохимические методы диагностики. Последние включали в себя: исследование процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), антиоксиданта альфа-токоферола, важнейших фракций фосфолипидов и холестерина в мембранах эритроцитов.

В результате исследования удалось выявить, что у больных с ХрПН, проживающих в различных климато-географических регионах Тюменской области, происходят изменения структурной организации клеточных мембран эритроцитов, характеризующиеся накоплением в мембране продуктов ПОЛ, продуктов деградации фосфолипидов, холестерина (ХЛ), особенно его эфирсвязанных форм, на фоне дефицита содержания альфа-токоферола. Указанные изменения в мембранах эритроцитов наиболее выражены у больных с ХрПН жителей Приполярья.

У больных с ХрПН — жителей севера Тюменской области — выявлены особенности клинического течения заболевания, характеризующиеся наибольшей частотой проявления таких синдромов, как болевой, мочевого, артериальной гипертензии. У данной категории больных чаще возникают обострения заболеваний, чем у «южан», что нередко приводит к нарушению как функции почек, так их морфологической структуры.

Ключевые слова: хронический пиелонефрит, перекисное окисление липидов, антиоксидантная защитная система, мембраны эритроцитов.

ABSTRACT

The aim of the investigation was to study particularities of the clinical course and questions of pyelonephritis pathogenesis at the molecular level in residents of the Tyumen oblast regions with different climate and geographic conditions. Under examination there were 246 patients with chronic pyelonephritis, 126 of them were residents of the southern areas of the Tyumen oblast and 120 lived in pre-Polar regions. Clinical, laboratory and special biochemical methods were used. The special biochemical methods included: investigation of the lipid peroxidation and alpha-tocopherol antioxidant processes, essential fractions of phospholipids and cholesterol in erythrocyte membranes.

It was found that in patients with chronic pyelonephritis living in the Tyumen oblast regions with different climate and geography there occurred changes in structural organization of the erythrocyte cell membranes characterized by accumulation of lipid peroxidation products, phospholipid degradation products, cholesterol, especially its esterified forms, against the background of a deficit of the alpha-tocopherol content. The changes in the erythrocyte membranes were most pronounced in chronic pyelonephritis patients living in the pre-Polar regions.

The specific clinical course of the disease noted in chronic pyelonephritis patients living in the North of the Tyumen oblast was characterized by most frequent manifestations of the pain and urinary syndromes, and arterial hypertension. These patients had exacerbation of the disease more often than patients living in the southern regions and it often led to lesions of both the morphological structure of the kidneys and their functions.

Key words: chronic pyelonephritis, lipid peroxidation, antioxidant defense system, membrane erythrocytes.

ВВЕДЕНИЕ

Хронический пиелонефрит (ХрПН) остается актуальной проблемой как в нефрологии, так и в общей патологии [5, 19]. Связано это, прежде всего с тем, что данное заболевание чаще встречается среди женщин молодого трудоспособного возраста. Несмотря на хорошую освещенность в отечественной и зарубежной литературе [1, 8, 14, 18, 21, 22] ряда вопросов, касающихся развития данного заболевания, остаются до конца не изученными механизмы прогрессирования хронического пиелонефрита, приводящие к формированию хронической почечной недостаточности и инвалидизации ранее трудоспособного населения.

В настоящее время в патогенезе пиелонефрита большое значение придается мембранно-патологическим процессам, в частности: процессам перекисного окисления липидов (ПОЛ), избыточной активности эндогенных фосфолипидов, дефициту антиоксидантов, которые реализуют свое патологическое действие в очаге воспаления. Данные вопросы освещены в работах [2, 3, 11–13, 20].

Несмотря на широкий спектр выявленных патологических факторов при развитии пиелонефрита, некоторые вопросы, касающиеся конкретных механизмов мембранно-дестабилизации, приводящих к прогрессированию данного заболевания, недостаточно хорошо изучены и требуют дальнейшего изучения. В литературе недостаточно данных, касающихся изучения особенностей клинического течения, а также механизмов развития и прогрессирования хронического пиелонефрита у жителей Приполярья, приезжающих из различных климатических регионов страны. Известно, что в условиях Приполярья при длительном воздействии экстремальных факторов происходит срыв компенсаторно-приспособительных механизмов у человека, а это, в свою очередь, приводит к возникновению заболевания или его манифестации. Теоретическая основа данной проблемы изложена в трудах [4, 7, 10]. Поэтому целью нашего исследования стало более углубленное изучение особенностей клинического течения, а также вопросов патогенеза пиелонефрита на мембранно-клеточном уровне у лиц, проживающих как на юге, так и в условиях северных широт Тюменской области, которое может отчасти дать ответы на некоторые вопросы.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Всего нами обследованы 246 больных с хроническим пиелонефритом, из них 126 жителей юга Тюменской области и 120 жителей Приполярья, в возрасте от 18 до 55 лет. Среди обследо-

ванных 174 (70,73%) женщины и 72 (29,27%) мужчины.

Первичный пиелонефрит был выявлен у 100 больных (48 «южан» и 52 «северян»), вторичный пиелонефрит — у 146 больных (78 «южан» и 68 «северян»). Вторичный ХрПН, обусловленный нефролитиазом, был выявлен у 76 больных (31 «южан» и 45 «северян»), вторичный ХрПН, обусловленный различными врожденными аномалиями (поликистоз почек, нефроптоз II–III степени, удвоение почек и мочеточников, подковообразная почка), был выявлен у 70 больных (47 «южан» и 23 «северян»).

Все пациенты проходили обследование и лечение в нефрологических стационарах Тюменской областной клинической больницы и многопрофильной муниципальной городской больницы г. Новый Уренгой. Диагноз хронического пиелонефрита был верифицирован в соответствии с классификацией, разработанной А.Я.Пытелем (1977 г.), с использованием методов клинической, лабораторной, инструментальной (рентгенологической, ультразвуковой, радиоизотопной) диагностики.

В качестве групп сравнения обследованы 60 практически здоровых лиц аналогичного возраста и пола, из них 30 человек, постоянно проживающих в г. Тюмени, и 30 человек, постоянно проживающих в г. Новый Уренгой.

В качестве специальных биохимических методов исследования использовали следующие:

1) определение содержания продуктов ПОЛ в мембранах эритроцитов: первичных — диеновых конъюгатов (ДК) по методу [16], промежуточных — малонового диальдегида (МДА) по методу [17], конечных — шиффовых оснований (ШО) по методу [9];

2) исследование уровня основного естественного жирорастворимого антиоксиданта альфа-токоферола в мембранах эритроцитов по методу [15];

3) определение содержания основных фракций фосфолипидов (ФЛ): лизофосфатидилхолина (ЛФХ), фосфатидилсерина (ФС), сфингомиелина (СМ), фосфатидилхолина (ФХ), фосфатидилэтаноламина (ФЭА), фосфатидных кислот (ФК) и холестерина (ХЛ) в мембранах эритроцитов методом тонкослойной хроматографии по методу [6, 19].

Статистическую обработку данных производили методом вариационной статистики с использованием t-критерия Фишера—Стьюдента. За достоверность различий принимали значения $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализируя анамнестические данные у больных с ХрПН, нам удалось выявить, что как

на юге, так и на севере Тюменской области (18,42% и 38,71%, соответственно) женщины перенесли во время беременности нефропатию. У значительной части больных как на юге, так и на севере Тюменской области отмечалась неблагоприятная наследственность по заболеваниям почек и артериальной гипертензии (23,32% и 40,89%, соответственно). Развитию ХрПН часто предшествовали переохлаждения (на юге — у 29,17% и на севере — у 62,67%), а также острые респираторно-вирусные инфекции (у 6,45% — на юге и 14,67% — на севере). У подавляющего большинства больных с ХрПН частота обострений заболевания составляет 2 раза и более в год и отмечалась у 70,97% «южан» и 84,44% «северян».

Таким образом у больных с ХрПН жителей севера Тюменской области чаще выявлялись в анамнезе такие неблагоприятные факторы, как перенесенная во время беременности у женщин нефропатия, отягощенная наследственность по заболеваниям почек и артериальной гипертензии. В условиях Приполярья у больных с ХрПН чаще отмечались обострения заболевания и зачастую причинами возникновения заболевания являлись переохлаждения и ОРВИ.

Результаты исследования частоты встречаемости клинических симптомов ХрПН в период обострения заболевания представлены в табл. 1. Как следует из табл. 1, у больных с ХрПН жителей Приполярья, в отличие от пациентов с ХрПН жителей юга Тюменской области в периоде обострения чаще выявлялись такие симптомы, как боли в поясничной области, головная боль, отечность в области перiorбитальной клетчатки, кардиалгия, бледность кожных покровов, приглушенность тонов, систолический шум на верхушке, акцент II тона на аорте.

Частым симптомом у больных с ХрПН на севере Тюменской области являлась артериальная гипертензия (51,11%). У подавляющего большинства больных она имела черты «классической почечной», повышение преимущественно диастолического АД. У больных с ХрПН, проживающих в условиях Приполярья, в отличие от «южан», также чаще встречались такие симптомы, как метаболические нарушения в миокарде, по данным ЭКГ, изменение сосудов глазного дна в виде почечной ангиоретинопатии, болезненность при пальпации почек.

Чаще у больных с ХрПН «северян», нежели «южан», встречались изменения со стороны общего анализа крови в виде: гипохромной анемии, лейкоцитоза, увеличенного СОЭ, а также изменения со стороны общего анализа мочи: в виде лейкоцитурии, которая чаще была значительной, микрогематурии, умеренной протеинурии. При бактериологическом исследовании

мочи общее микробное число (ОМЧ) от 50 до 100 тыс. микробных тел определялось на юге у 18,52% больных, на севере — у 25,83%, ОМЧ от 100 тыс. микробных тел и более на юге — у 3,7%, на севере — у 9,17% больных в периоде обострения заболевания.

У больных с ХрПН жителей Приполярья из выделенной микрофлоры преобладали: кишечная палочка (40%), гемолитический стрептококк (20%) и золотистый стафилококк (20%).

У подавляющего большинства больных с ХрПН как на юге, так и на севере Тюменской области, функциональное состояние почек в значительной степени не страдало. Однако у «северян» чаще, чем у «южан», было отмечено нарушение функционального состояния почек

Таблица 1

Частота клинических симптомов у больных с хроническим пиелонефритом (ХрПн), проживающих на юге и севере Тюменской области (%)

Клинические симптомы	Больные с ХрПН жители юга Тюменской области	Больные с ХрПН жители Приполярья
Боли в поясничной области	69,17	81,08
Головная боль	31,08	42,50
Учащенное мочеиспускание	27,03	21,67
Отечность в области перiorбитальной клетчатки	27,03	33,33
Кардиалгия	8,11	23,33
Бледность кожных покровов	32,43	37,50
Приглушенность сердечных тонов	40,54	43,33
Тахикардия	13,86	10,0
Систолический шум на верхушке сердца	4,05	12,50
Акцент второго тона на аорте	4,05	19,17
Артериальная гипертензия	35,0	51,11
Метаболические нарушения в миокарде по ЭКГ	13,51	20,00
Анемия	3,57	16,00
Лейкоцитоз	5,56	17,78
Микрогематурия	32,43	39,17
Лейкоцитурия:		
незначительная	56,76	73,33
значительная (лейкоциты покрывают все поле зрения)	10,81	25,50
Протеинурия от следов до 0,5 г/л	32,43	72,50
Бактериурия:		
ОМЧ от 50 до 100 тыс. в 1 мл	18,52	25,83
ОМЧ от 100 тыс. и более в 1 мл	3,7	9,17
Нарушение функционального состояния почек с признаками ХПН I-II ст.	9,68	34,33

с признаками ХПН I-II ст. по классификации Н.А.Лопаткина, И.Н.Кучинского (1973).

У 62,2% больных на севере, по данным рентгено-урологического исследования, отмечались признаки деформации чашечно-лоханочной системы в виде сглаженности форниксов, огрубления их структуры и рубцовых изменений.

Таким образом, анализ клинических данных у больных с ХрПН убедительно показывает, что в условиях Приполярья течение хронического пиелонефрита имеет характерные особенности, чем на юге Тюменской области. Данные особенности характеризуются наибольшей частотой проявления тех или иных симптомов заболевания, а также степенью выраженности нарушения структурно-функционального состояния почек.

Нами также проведены исследования процессов липопероксидации мембран эритроцитов у больных с ХрПН, проживающих на юге и севере Тюменской области. Результаты исследования процессов ПОЛ, антиоксидантной активности в мембранах эритроцитов у больных с различными формами ХрПН, проживающих на юге Тюменской области, представлены в табл. 2. Как следует из табл. 2, у больных с первичным ХрПН «южан» в периоде обострения заболевания происходит достоверное повышение в мембранах эритроцитов уровня содержания ДК ($p<0,001$), МДА ($p<0,001$), ШО ($p<0,001$) на фоне угнетения антиоксиданта — альфа-токоферола ($p<0,001$) по сравнению с контролем. К периоду ремиссии заболевания отмечается не-

значительное снижение показателей ПОЛ на фоне увеличения содержания в мембранах эритроцитов альфа-токоферола. У больных с вторичным ХрПН на фоне нефролитиаза «южан» в периоде обострения заболевания происходит также существенная активация процессов ПОЛ в мембранах эритроцитов на фоне значительного снижения антиоксиданта — альфа-токоферола, что и у больных с первичным ХрПН. Однако в данной группе более значительно повышается содержание ДК ($p<0,001$) и особенно ШО ($p<0,001$) по сравнению с группой больных с первичным ХрПН. Данное обстоятельство свидетельствует о наибольшей степени выраженности процессов шиффообразования, на что указывает снижение коэффициента ДК/ШО. В периоде ремиссии заболевания отмечается снижение содержания продуктов ПОЛ, особенно МДА и ШО на фоне намечающейся тенденции к повышению содержания альфа-токоферола. При этом коэффициент ДК/ШО возрастает.

Что касается больных со вторичным ХрПН на фоне аномалий почек «южан», то в периоде обострения заболевания выявляются аналогичные изменения показателей ПОЛ в мембранах эритроцитов, что и у больных предыдущих групп. Однако в отличие от больных с первичным ХрПН в данной выборке значительно выше интенсивность процессов шиффообразования, о чем свидетельствует снижение коэффициента ДК/ШО. Указанные изменения также протекают на фоне низкой антиоксидантной активности. К периоду ремиссии у данных пациентов ин-

Таблица 2

Содержание продуктов ПОЛ и альфа-токоферола в мембранах эритроцитов у больных с хроническим пиелонефритом, проживающих на юге Тюменской области ($\bar{X} \pm m$)

Анализируемые показатели	Здоровые лица	Больные с первичным пиелонефритом		Больные с вторичным пиелонефритом на фоне нефролитиаза		Больные с вторичным пиелонефритом на фоне аномалий почек	
		Период обострения	Период ремиссии	Период обострения	Период ремиссии	Период обострения	Период ремиссии
ДК, нмоль/мл	15,03±0,88	33,01±4,83	31,29±5,01	40,30±8,37	38,91±6,89	36,48±2,76	32,47±4,08
p		<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
МДА, нмоль/мл	35,96±1,71	47,43±3,51	45,05±6,23	49,99±12,07	26,92±8,85	46,15±4,56	38,14±7,26
p		<0,001	<0,05	<0,05	>0,05	<0,01	>0,1
ШО, усл. ед./мл	54,57±5,55	120,71±18,69	115,0±6,23	182,14±42,31	115,0±32,90	158,0±21,17	125,0±26,63
p		<0,001	<0,001	<0,001	<0,01	<0,001	<0,001
Альфа-токоферол, мкмоль/л	4,87±0,35	2,77±0,43	4,61±0,61	2,83±0,57	3,25±0,66	2,76±0,42	3,28±0,74
p		<0,001	>0,1	<0,05	>0,05	<0,01	<0,05
Коэффициент ДК/ШО	0,27	0,27	0,27	0,22	0,34	0,23	0,24

Примечание. Здесь и в табл. 3–5: p — достоверность различий между показателями у здоровых лиц и больных с хроническим пиелонефритом.

тенсивность процессов ПОЛ несколько снижается, хотя нормативных значений контрольной группы не достигает. Уровень альфа-токоферола достоверно повышается ($p<0,05$).

Таким образом, у больных с ХрПН жителей юга Тюменской области в периоде обострения заболевания наблюдается активация процессов ПОЛ на фоне выраженного дефицита антиоксиданта — альфа-токоферола. Отличительной особенностью в периоде обострения заболевания является наибольшая активность процессов шиффообразования в мембранах эритроцитов, особенно в группах больных со вторичным пиелонефритом, что можно расценивать как компенсаторную реакцию, направленную в условиях окислительного процесса на утилизацию первичных продуктов ПОЛ. К периоду ремиссии интенсивность ПОЛ снижается во всех группах больных, а уровень альфа-токоферола несколько нарастает.

Результаты исследования процессов ПОЛ и антиоксидантной активности в мембранах эритроцитов у больных с различными формами ХрПН, проживающих в условиях Приполярья, представлены в табл. 3. Как видно из табл. 3, у больных с первичным ХрПН «северян» в периоде обострения заболевания в мембранах эритроцитов отмечается статистически достоверное повышение содержания ДК в 1,8 раза по сравнению с контролем на фоне уменьшения содержания альфа-токоферола ($p<0,01$). К периоду ремиссии заболевания содержание продуктов ПОЛ уменьшается и статистически достоверные различия с нормативными показателями не сохраняются, особенно в содержании ДК и МДА. Уровень альфа-токоферола увеличивает-

ся ($p<0,01$), однако нормативных значений не достигает.

При сравнительном анализе показателей липопероксидации и антиоксидантной активности у больных с первичным ХрПН, проживающих в различных климато-географических регионах, наблюдаются в периоде обострения заболевания отличительные особенности, характеризующиеся высоким уровнем содержания в мембранах эритроцитов показателей ПОЛ, особенно ДК и МДА, и более низким уровнем содержания альфа-токоферола в группе «северян», нежели «южан». В периоде ремиссии заболевания у пациентов с первичным ХрПН «северян» существенное различие отмечается в содержании альфа-токоферола, уровень которого значительно ниже по сравнению с группой «южан» ($3,05\pm0,33$ и $4,61\pm0,61$, соответственно). У больных с вторичным ХрПН на фоне нефролитиаза жителей Приполярья в периоде обострения отмечаются аналогичные изменения в мембранах эритроцитов, что и у пациентов с первичным ХрПН. Однако у больных с вторичным ХрПН отмечается наибольшая интенсивность реакции шиффообразования. В периоде ремиссии заболевания в данной группе активность ПОЛ уменьшается и значительно возрастает уровень альфа-токоферола ($p<0,05$).

При сравнении показателей процессов ПОЛ и уровня альфа-токоферола у больных с вторичным ХрПН на фоне нефролитиаза, проживающих в условиях Приполярья, с аналогичными показателями у пациентов жителей юга Тюменской области можно отметить, что у «северян» в периоде обострения заболевания в мембранах эритроцитов выше содержание МДА в 1,4 раза,

Таблица 3

Содержание продуктов ПОЛ и альфа-токоферола в мембранах эритроцитов у больных с хроническим пиелонефритом, проживающих в условиях Приполярья ($\bar{X}\pm m$)

Анализируемые показатели	Здоровые лица	Больные с первичным пиелонефритом		Больные с вторичным пиелонефритом на фоне нефролитиаза		Больные с вторичным пиелонефритом на фоне аномалий почек	
		Период обострения	Период ремиссии	Период обострения	Период ремиссии	Период обострения	Период ремиссии
ДК, нмоль/мл	$22,39\pm1,73$	$40,54\pm6,06$	$23,27\pm1,37$	$32,88\pm4,51$	$27,09\pm2,04$	$32,36\pm2,47$	$28,78\pm2,46$
p		$<0,01$	$>0,1$	$<0,05$	$>0,1$	$<0,05$	$>0,05$
МДА, нмоль/мл	$44,57\pm3,38$	$60,11\pm6,88$	$42,05\pm2,99$	$62,79\pm5,61$	$44,72\pm4,68$	$69,59\pm8,19$	$53,25\pm6,75$
p		$<0,05$	$>0,1$	$<0,01$	$>0,1$	$<0,01$	$>0,05$
ШО, усл. ед./мл	$63,13\pm5,04$	$117,27\pm10,69$	$82,92\pm5,59$	$105,42\pm17,22$	$78,13\pm13,02$	$128,85\pm22,96$	$114,55\pm15,67$
p		$<0,001$	$<0,05$	$<0,05$	$>0,1$	$<0,001$	$<0,001$
Альфа-токоферол, мкмоль/л	$4,99\pm0,47$	$2,20\pm0,29$	$3,05\pm0,33$	$2,81\pm0,17$	$3,19\pm0,42$	$2,11\pm0,28$	$2,32\pm0,33$
p		$<0,01$	$<0,01$	$<0,001$	$<0,05$	$<0,001$	$<0,001$
Коэффициент ДК/ШО	0,35	0,34	0,28	0,31	0,35	0,25	0,25

ниже уровень альфа-токоферола в 1,2 раза и ниже уровень ШО, чем у больных «южан».

В группе пациентов с вторичным ХрПН, обусловленным аномалиями почек жителей Приполярья, в периоде обострения заболевания, аналогично как и в предыдущих группах, наблюдается активация ПОЛ на фоне возникающего дефицита альфа-токоферола. Однако в отличие от больных с первичным ХрПН, в данной выборке значительно выше уровень МДА, а также интенсивность реакций шиффообразования. К периоду ремиссии заболевания интенсивность реакций ПОЛ несколько уменьшается, хотя интенсивность реакций шиффообразования остается на том же уровне, что и в периоде обострения заболевания. Дефицит содержания альфа-токоферола незначительно уменьшается.

Отличительной особенностью в группе больных с вторичным ХрПН на фоне аномалий почек жителей Приполярья является значительно высокое содержание в мембранах эритроцитов МДА и низкое содержание альфа-токоферола не только в периоде обострения, но и в периоде ремиссии заболевания по сравнению с «южной» популяцией больных.

Таким образом, исследование процессов ПОЛ в мембранах эритроцитов у больных с ХрПН, проживающих на юге и севере Тюменской области, позволило выявить общую закономерность — активацию указанных процессов в периоде обострения заболевания на фоне дефицита антиоксидантной защитной функции у всех наблюдаемых групп больных. Особенностью пациентов с вторичным ХрПН, обусловленным как нефролитиазом, так и аномалиями почек, является более выраженная интенсивность процессов шиффообразования. Наибольшая активность реакций ПОЛ при выраженном дефиците альфа-токоферола отмечена у больных с ХрПН жителей Приполярья, чем у больных жителей юга Тюменской области.

Нами также произведен сравнительный анализ содержания основных фракций фосфолипидов и холестерина в мембранах эритроцитов у больных с различными формами ХрПН жителей юга и севера Тюменской области. Результаты исследования представлены в табл. 4 и 5. Как видно из табл. 4, у больных с первичным ХрПН жителей юга Тюменской области отмечается достоверное возрастание в липидной фазе агрессивных форм фосфолипидов в 6,2 раза, а также ФС, СМ на фоне снижения ФХ по сравнению с контролем. При этом наблюдается увеличение коэффициента ЛФХ/ФХ, а также увеличение суммарных ФЛ в 1,9 раза, преимущественно за счет легкоокисляемых фракций фосфолипидов (ЛОФ) по сравнению с контрольной группой. Уровень холестерина также достоверно возрас-

тает как за счет свободной ($p < 0,001$), так и эфирсвязанной форм ($p < 0,001$), но коэффициент ХЛ/ФЛ несколько снижается за счет преобладания суммарных ФЛ. В периоде ремиссии заболевания у больных данной группы происходит снижение отдельных фракций фосфолипидов, таких как ЛФХ ($p < 0,001$), ФС, возрастание содержания ФХ и ФЭА. При этом снижается коэффициент ЛФХ/ФХ, уменьшается количество суммарных ФЛ. Происходит незначительное снижение в мембранах эритроцитов холестерина ($p < 0,001$), преимущественно за счет эфирсвязанных форм.

Липидная фаза мембран эритроцитов у больных с вторичным ХрПН на фоне нефролитиаза подвергается аналогичным изменениям, что и у пациентов с первичным ХрПН. Однако в отличие от группы больных с первичным ХрПН в данной выборке в периоде обострения заболевания несколько ниже коэффициенты ЛФХ/ФХ и легкоокисляемые фосфолипиды/трудноокисляемые фосфолипиды (ЛОФ/ТОФ), но незначительно выше коэффициент ХЛ/ФЛ, за счет преимущественного преобладания эфирсвязанной фракции ХЛ.

К периоду ремиссии заболевания у больных с вторичным ХрПН на фоне нефролитиаза происходит почти полное восстановление липидной фазы мембран эритроцитов. Отличительной особенностью у больных данной группы в периоде ремиссии заболевания является более низкое содержание ХЛ, о чем свидетельствует снижение коэффициента ХЛ/ФЛ.

В группе больных с вторичным ХрПН, обусловленным аномалиями почек «южан», в периоде обострения заболевания в липидной фазе мембран эритроцитов значительно увеличивается содержание суммарных ФЛ, преимущественно как за счет агрессивных форм (ЛФХ и ФК), а также за счет ЛОФ, особенно ФС ($p < 0,001$). Уровень холестерина в данной группе также возрастает. В периоде ремиссии у пациентов данной выборки происходит частичное восстановление липидной фазы мембран эритроцитов, о чем свидетельствует снижение коэффициентов ЛФХ/ФХ, а также ЛОФ/ТОФ по сравнению с другими опытными группами. Уровень содержания холестерина в мембранах эритроцитов также значительно снижается.

Таким образом, у больных с ХрПН жителей юга Тюменской области выявлена закономерность, характеризующаяся значительным накоплением в липидной фазе мембран эритроцитов агрессивных фракций ФЛ (ЛФХ и ФК), ЛОФ, а также холестерина как за счет свободной, так и его эфирсвязанной форм в периоде обострения заболевания. Данные изменения наиболее выражены у больных с вторичным

ХрПН на фоне нефролитиаза и аномалий почек. В периоде ремиссии заболевания липидная фаза мембран эритроцитов при ХрПН частично или полностью восстанавливается, особенно у больных с вторичными формами ХрПН.

Результаты исследования содержания основных фракций фосфолипидов и холестерина в мембранах эритроцитов у больных с ХрПН, проживающих в условиях Приполярья, представлены в табл. 5. Как следует из табл. 5, у пациентов с первичным ХрПН «северян» в периоде обострения заболевания в мембранах эритроцитов значительно увеличивается содержание ЛФХ и ФК, а также ФС, СМ и ФЭА (различие с контролем статистически достоверно). Общее содержание фосфолипидов у больных данной группы имеет тенденцию к увеличению за счет

ЛОФ. Содержание ХЛ увеличивается как за счет свободной, так и эфирсвязанной форм, хотя соотношение ХЛ/ФЛ уменьшается за счет увеличения содержания суммарных фосфолипидов. В периоде ремиссии заболевания у больных с первичным ХрПН уменьшается содержание агрессивных форм ФЛ, снижается содержание ФС и ФЭА ($p < 0,05$). Содержание суммарных фосфолипидов и холестерина несколько снижается, что приводит к некоторому увеличению коэффициента ХЛ/ФЛ.

При сравнительном анализе показателей структурной организации мембран эритроцитов у больных с первичным ХрПН жителей юга и севера Тюменской области было отмечено, что в периоде обострения заболевания уровень содержания отдельных фракций ФЛ у «северян» зна-

Таблица 4

Содержание основных фракций фосфолипидов и холестерина в мембранах эритроцитов у больных с хроническим пиелонефритом, проживающих на юге Тюменской области ($\bar{X} \pm m$)

Анализируемые показатели	Здоровые лица	Больные с первичным пиелонефритом		Больные с вторичным пиелонефритом на фоне нефролитиаза		Больные с вторичным пиелонефритом на фоне аномалий почек	
		Период обострения	Период ремиссии	Период обострения	Период ремиссии	Период обострения	Период ремиссии
Лизофосфатидил-холин, ммоль/л	0,09±0,01	0,56±0,19 $p < 0,001$	0,51±0,17 $p < 0,001$	0,47±0,28 $p < 0,01$	0,18±0,04 $p < 0,05$	0,40±0,16 $p < 0,001$	0,34±0,21 $p < 0,01$
Фосфатидилсерин, ммоль/л	0,27±0,05	0,66±0,20 $p < 0,001$	0,31±0,12 $p > 0,1$	0,53±0,16 $p > 0,05$	0,39±0,11 $p > 0,1$	0,89±0,36 $p < 0,001$	0,33±0,25 $p > 0,1$
Сфингомиелин, ммоль/л	0,40±0,04	0,99±0,14 $p < 0,001$	0,76±0,16 $p < 0,05$	0,69±0,13 $p < 0,05$	0,62±0,13 $p < 0,05$	0,63±0,19 $p > 0,05$	0,74±0,27 $p < 0,05$
Фосфатидилхолин, ммоль/л	0,49±0,12	0,39±0,15 $p > 0,1$	0,43±0,17 $p > 0,1$	0,62±0,32 $p > 0,1$	0,55±0,42 $p > 0,1$	0,59±0,17 $p > 0,1$	0,74±0,44 $p > 0,1$
Фосфатидилэтноламин, ммоль/л	0,23±0,05	0,29±0,10 $p > 0,1$	0,33±0,18 $p > 0,1$	0,35±0,16 $p > 0,1$	0,69±0,38 $p < 0,05$	0,47±0,18 $p > 0,05$	0,26±0,19 $p > 0,1$
Фосфатидные кислоты, ммоль/л	0,08±0,03	0,11±0,02 $p > 0,1$	0,06±0,006 $p > 0,1$	0,15±0,06 $p > 0,1$	0,12±0,08 $p > 0,1$	0,26±0,17 $p > 0,05$	0,13±0,06 $p > 0,1$
Суммарные фосфолипиды, ммоль/л	1,56±0,05	3,0±0,13	2,31±0,13	2,81±0,18	2,55±0,19	3,24±0,20	2,54±0,23
Свободный холестерин, ммоль/л	0,84±0,06	1,47±0,18 $p < 0,001$	1,32±0,21 $p < 0,01$	1,35±0,21 $p < 0,01$	0,74±0,22 $p > 0,1$	1,16±0,19 $p < 0,05$	0,72±0,17 $p > 0,1$
Эфиры холестерина, ммоль/л	0,45±0,05	0,94±0,14 $p < 0,001$	0,76±0,25 $p > 0,05$	1,1±0,08 $p < 0,001$	0,77±0,21 $p < 0,05$	0,92±0,18 $p < 0,01$	0,76±0,24 $p > 0,05$
Общий холестерин, ммоль/л	1,29±0,06	2,14±0,16 $p < 0,001$	2,08±0,23 $p < 0,001$	2,45±0,15 $p < 0,001$	1,51±0,21 $p > 0,05$	2,08±0,19 $p < 0,001$	1,48±0,21 $p > 0,1$
Коэффициент общий холестерин/суммарные фосфолипиды	0,83±0,06	0,80±0,14	0,90±0,18	0,84±0,17	0,59±0,20	0,64±0,19	0,58±0,22
ЛОФ/ТОФ	0,56	0,69	0,58	0,67	0,92	1,11	0,39
ЛФХ/ФХ	0,18	1,44	1,18	0,76	0,33	0,68	0,46

чительно выше, особенно ЛФХ в 1,6 раза, ФК в 8 раз, ФЭА 3,1 раза, выше уровень холестерина в 1,8 раза, нежели у «южной» группы.

У больных с вторичным ХрПН на фоне нефролитиаза в периоде обострения заболевания происходят аналогичные изменения в структурной организации липидной фазы мембран эритроцитов, что и у больных с первичным ХрПН. Однако в отличие от группы больных первичным ХрПН «северян» в данной группе выше коэффициенты ЛФХ/ФХ, а также ЛОФ/ТОФ, значительно выше уровень холестерина. К периоду ремиссии заболевания заметно уменьшается содержание продуктов деградации ФЛ, ФС, СМ, ФХ. Уменьшается содержание холестерина, особенно его эфирсвязанной формы,

что приводит к нормализации коэффициента ХЛ/ФЛ.

Следовательно, у больных с вторичным ХрПН на фоне нефролитиаза «северян» к периоду ремиссии заболевания происходит более полное восстановление липидной фазы мембран эритроцитов по сравнению с группой пациентов с первичным ХрПН. Кроме того, в данной выборке больных «северян» отмечаются отличия в содержании некоторых фракций ФЛ по сравнению с «южной» группой больных. Эти отличия заключаются в более выраженном увеличении ЛФХ в 2,3 раза, СМ, особенно ФС в 2 раза, ФЭА в 2,4 раза и ФК в 5,2 раза на фоне обеднения липидной фазы ФХ у «северян», чем в «южной» группе. Уровень общего холес-

Таблица 5

Содержание основных фракций фосфолипидов и холестерина в мембранах эритроцитов у больных с хроническим пиелонефритом, проживающих в условиях Приполярья ($\bar{X} \pm m$)

Анализируемые показатели	Здоровые лица	Больные с первичным пиелонефритом		Больные с вторичным пиелонефритом на фоне нефролитиаза		Больные с вторичным пиелонефритом на фоне аномалий почек	
		Период обострения	Период ремиссии	Период обострения	Период ремиссии	Период обострения	Период ремиссии
Лизофосфатидил-холин, ммоль/л	0,45±0,06	0,91±0,12 p<0,001	0,71±0,09 p<0,05	1,09±0,10 p<0,001	0,78±0,15 p<0,05	1,12±0,17 p<0,001	1,06±0,17 p<0,001
Фосфатидилсерин, ммоль/л	0,55±0,07	0,83±0,12 p<0,05	0,63±0,11 p>0,1	1,11±0,17 p<0,01	0,56±0,14 p>0,1	1,04±0,11 p<0,001	0,97±0,12 p<0,01
Сфингомиелин, ммоль/л	0,51±0,06	0,81±0,12 p<0,05	0,86±0,15 p<0,05	0,73±0,11 p>0,1	0,47±0,09 p>0,1	1,08±0,16 p>0,001	0,83±0,18 p<0,05
Фосфатидилхолин, ммоль/л	0,53±0,05	0,78±0,09 p<0,05	0,76±0,10 p<0,05	0,86±0,79 p<0,05	0,44±0,08 p>0,1	0,86±0,15 p<0,05	0,64±0,11 p>0,1
Фосфатидилэтанолламин, ммоль/л	0,49±0,05	0,89±0,001 p<0,001	0,74±0,09 p>0,05	0,83±0,15 p<0,01	0,82±0,22 p<0,05	0,87±0,14 p>0,05	0,81±0,14 p<0,01
Фосфатидные кислоты, ммоль/л	0,46±0,09	0,89±0,14 p<0,05	0,41±0,14 p>0,1	0,87±0,13 p<0,05	0,52±0,16 p>0,1	0,98±0,16 p<0,01	0,91±0,16 p<0,01
Суммарные фосфолипиды, ммоль/л	2,99±0,06	5,11±0,11	4,16±0,11	5,40±0,16	3,59±0,14	5,95±0,15	5,22±0,15
Свободный холестерин, ммоль/л	1,80±0,08	2,22±0,16 p<0,001	1,95±0,13 p>0,1	2,24±0,18 p<0,01	2,08±0,31 p<0,05	2,06±0,17 p>0,1	1,78±0,20 p>0,1
Эфиры холестерина, ммоль/л	1,39±0,14	2,17±0,11 p<0,01	2,05±0,15 p<0,01	2,22±0,22 p<0,01	1,61±0,21 p>0,1	2,17±0,11 p<0,01	2,16±0,11 p<0,01
Общий холестерин, ммоль/л	3,19±0,11	4,39±0,13 p<0,05	4,00±0,14 p<0,05	4,66±0,20 p<0,01	3,69±0,26 p>0,1	4,23±0,14 p<0,01	3,94±0,15 p>0,05
Коэффициент общий холестерин/суммарные фосфолипиды	1,06	0,86	0,96	0,86	1,03	0,71	0,75
ЛОФ/ТОФ	1,0	1,08	0,88	1,27	1,77	0,98	1,21
ЛФХ/ФХ	0,85	1,17	0,93	1,27	1,77	1,30	1,65

терина у «северян» выше в 1,9 раза, чем у больных с вторичным ХрПН жителей юга Тюменской области.

В группе больных с ХрПН, обусловленном аномалиями почек жителей Приполярья, в периоде обострения заболевания также отмечаются аналогичные изменения в мембранах эритроцитов, что и у больных других опытных групп. Однако в данной группе значительно выше уровень ЛФХ и ФК, уровень ТОФ, особенно СМ ($p < 0,001$), выше уровень общих ФЛ и ХЛ по сравнению с другими опытными группами. К периоду ремиссии у больных данной группы происходит лишь частичное восстановление липидной фазы мембран эритроцитов, характеризующееся незначительным снижением ЛФХ ($p < 0,001$) и ФК ($p < 0,01$), ЛОФ, свободного холестерина.

В отличие от больных с вторичным ХрПН на фоне аномалий почек «южан» в группе «северян» в липидной фазе мембран эритроцитов в период обострения заболевания значительно выше содержание суммарных фосфолипидов, ФЭА и холестерина. Данные показатели у «северян» остаются высокими и в период ремиссии заболевания.

ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенных исследований у больных с ХрПН, проживающих в различных климато-географических регионах Тюменской области, были выявлены отличительные особенности в клиническом течении данного заболевания. Так, у больных с ХрПН «северян» в периоде обострения заболевания наиболее чаще выявлялись такие симптомы, как боли в поясничной области, головные боли и кардиалгии, связанные с присутствием у большинства из них симптоматической почечной артериальной гипертензии, отечность в области периорбитальной клетчатки. У «северян» также чаще выявлялась сопутствующая гипохромная анемия. Отмечались чаще признаки мочевого синдрома в виде лейкоцитурии, микрогематурии и умеренной протеинурии. Из выделенной в моче микрофлоры превалировала кишечная палочка, гемолитический стрептококк и золотистый стафилококк.

Рентгено-урологические методы исследования позволили выявить у «северян» чаще встречающиеся признаки деформации чашечно-лоханочной системы почек, чем у «южан». Объяснением данных проявлений могут служить и столь частые обострения ХрПН у лиц, проживающих в условиях воздействия экстремальных факторов Крайнего Севера.

Параллельно у больных с различными формами ХрПН было проведено исследование про-

цессов липопероксидации в мембранах эритроцитов, которое позволило выявить наибольшую активность реакций ПОЛ при выраженном дефиците антиоксиданта — альфа-токоферола в мембранах эритроцитов у больных жителей Приполярья, особенно в группах с вторичными формами заболевания по сравнению с больными жителями юга Тюменской области.

В активации реакций ПОЛ при микробно-воспалительном процессе в почках в условиях Приполярья важную роль играют факторы геомагнитной природы, низкая температура окружающей среды, значительная электрическая активность атмосферы, низкое парциальное содержание кислорода в атмосфере, значительное преобладание жиров животного происхождения в рационе питания «северян» [7].

В дальнейшем в исследовании показано, что у больных с различными формами ХрПН, проживающих как на юге, так и на севере Тюменской области, при активации процессов ПОЛ в эритроцитах происходит изменение структурной организации их мембран. Данные изменения характеризуются накоплением в липидной фазе мембран эритроцитов продуктов деградации фосфолипидов, таких как ЛФХ и ФК, ЛОФ, холестерина, особенно его эфирсвязанных форм в периоде обострения заболевания. Накопление эфиров холестерина в активной фазе пиелонефрита является неблагоприятным фактором, ведущим к изменению физических свойств мембраны, ее «разрыхлению» и повышению проницаемости для ионов [11]. Указанные изменения зависят от клинической формы заболевания и наиболее отчетливо выражены в период активности воспалительного процесса в почках у больных с вторичным пиелонефритом. Выявлено, что у больных с вторичным ХрПН как на юге, так и на севере Тюменской области в период ремиссии происходит полное или частичное восстановление структуры липидной фазы мембран эритроцитов в отличие от первичного ХрПН.

Однако в процессе исследования удалось отметить отличительные особенности в структурной организации мембран эритроцитов у с ХрПН, проживающих на севере Тюменской области, которые характеризуются более значительным накоплением в мембранах эритроцитов агрессивных форм ФЛ (ЛФХ и ФХ), увеличением содержания суммарных фосфолипидов, за счет преимущественно ЛОФ, а также холестерина, особенно его эфирсвязанных форм, в отличие от больных с ХрПН жителей юга Тюменской области.

Высокое содержание липидов в мембранах эритроцитов у «северян» может быть обусловлено высокой плотностью «упаковки» мембран,

увеличением среднего объема и толщины красных клеток крови, что установлено в исследованиях [7].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, у больных с ХрПН жителей севера Тюменской области выявлены клинические особенности заболевания, характеризующиеся наибольшей частотой проявления таких синдромов, как болевой, мочевого, артериальной гипертензии, анемического. У «северян» чаще, чем у «южан», возникают рецидивы заболевания, что нередко приводит к нарушению функционального состояния почек и изменению их морфологической структуры.

У больных с ХрПН, проживающих в различных климато-географических регионах Тюменской области, происходят и существенные изменения структурной организации клеточных мембран эритроцитов, выражающиеся накоплением в липидной фазе мембран продуктов ПОЛ, деградации фосфолипидов, холестерина, особенно его эфирсвязанных форм, на фоне уменьшения содержания альфа-токоферола. Указанные изменения в мембранах эритроцитов более интенсивно выражены у больных с ХрПН, проживающих в условиях Приполярья, чем у жителей юга Тюменской области, что связано с присутствием на севере экстремальных факторов.

Наибольшая активность процессов ПОЛ и выраженность дестабилизации клеточных мембран эритроцитов наблюдается у больных с вторичным ХрПН и зависит также от периода активности воспалительного процесса в почках.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Борисов И.А. Пиелонефрит // Нефрология / Ред. И.Е.Тареева.—М.: Медицина.—1995.—Т. 2.—С. 109–140.
2. Жмуров В.А., Крылов В.И., Кашуба Э.А., Чимаров В.М. Нефропатии (аспекты мембранологии).—Тюмень, 1993.—359 с.
3. Казеко Н.И. Клиническое значение исследование экскреции с мочой липидов и продуктов их метаболизма у больных метаболическими нефропатиями и вторичным пиелонефритом: Дис. ... канд. мед. наук.—Тюмень, 1990.—137 с.
4. Казначеев В.П., Панин Л.Е. Механизмы адаптации человека в условиях высоких северных широт.—Л.: Медицина, 1980.—С. 5–16.
5. Калугина Г.В., Клушанцева М.С. и др. Хронический пиелонефрит.—М.: Медицина, 1993.—239 с.
6. Крылов В.И., Виноградов А.Ф., Еремеева С.И. и др. Метод тонкослойной хроматографии липидов мембран эритроцитов // Лаб. дело.—1975.—№ 4.—С. 205–206.
7. Крылов В.И., Вельтищев Ю.Е., Петрушина А.Д. Чимаров В.М. Липидный обмен у детей.—Красноярск, 1985.—128 с.
8. Люлько А.В., Горев Б.С., Кондрат П.С. Пиелонефрит.—Киев: Здоровье, 1989.—227 с.
9. Меерсон Ф.З., Каган В.Е., Прилипко В.В. и др. Активация перекисного окисления липидов при эмоциональном болевом стрессе // Бюлл. exper. биол.—1979.—№ 10.—С. 404–406.
10. Меерсон Ф.З. Долговременная адаптация и адаптационная защита организма от повреждения // Патологическая физиология / Ред. Т.П.Литвицкий.—М.: Медицина.—1997.—С. 327–334.
11. Овчинников А.А. Клинико-патогенетическое обоснование применения эссенциале-форте в лечении больных хроническим пиелонефритом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.—Пермь, 1992.—16 с.
12. Осолков С.А. Механизмы структурно-функциональной дестабилизации клеточных мембран у больных хроническим пиелонефритом: Дис. ... канд. мед. наук.—Тюмень, 1994.—133 с.
13. Петрушина А.Д. Роль мембранопатологии в клинико-патогенетических проявлениях, эффективности терапии и профилактики микробно-воспалительных заболеваний почек у детей: Дис. ... докт. мед. наук.—Тюмень, 1988.—421 с.
14. Пытель Ю.А. Пиелонефрит // Клиническая нефрология / Ред. Е.М.Тареев.—М.: Медицина, 1983.—С. 274–305.
15. Спиричев В.Б., Матусин Н.И., Бронштейн Л.М. Витамин Е // Экспериментальная витаминология.—Л.: Медицина, 1979.—С. 18–57.
16. Стальная И.Д. Метод определения диеновой конъюгации ненасыщенных высших жирных кислот // Современные методы в биохимии.—М.: Медицина, 1977.—С. 63–64.
17. Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты // Современные методы в биохимии.—М.: Медицина, 1977.—С. 66–68.
18. Тиктинский О.Л., Калинина С.Н. Пиелонефриты.—СПб.: СПб МАПО Медиа пресс, 1996.—239 с.
19. Шталь Э. Хроматография в тонких слоях: Пер. с англ.—М.: Мир, 1965.—508 с.
20. Цветчих В.Е., Крылов В.И., Лернер Г.Я. Роль структурно-функциональных изменений клеточных мембран в формировании иммунного ответа у больных хроническим пиелонефритом // Тер. арх.—1991.—Т. 63, № 2.—С. 105–107.
21. Hedges R.S., Svanborg C. Urinary infection: microbiology, pathogenesis and host response // Current Opinion in Infectious Diseases.—1995.—Vol. 8.—P. 39–42.
22. Hill G.S. Tubulointerstitial nephritis and vasculitis // Current Opinion in Nephrology and Hypertension.—1994.—Vol. 3.—P. 356–363.

Поступила в редакцию 24.12.2000 г.

© Коллектив авторов, 2001
УДК 616.61-008.64-036.12-085.38-073.27-058

И.А.Васильева, Н.Н.Петрова, Г.Ю.Тимоховская

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ В ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ГЕМОДИАЛИЗОМ

I.A.Vasilieva, N.N.Petrova, G.Yu.Timokhovskaya

THE QUALITY OF LIFE IN ASSESSMENT OF EFFICIENCY OF HEMODIALYSIS TREATMENT

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

РЕФЕРАТ

На примере больных, получающих лечение методом перманентного гемодиализа (ГД), изучено качество жизни (КЖ) с позиции субъективной удовлетворенности пациентов уровнем физического, психического и социального функционирования с учетом использования отмычки диализаторов. Показана зависимость КЖ от ряда психологических, соматических факторов и технических характеристик ГД. КЖ может выступать как динамический показатель, отражающий эффективность терапии и успешность психической адаптации. Отмычка диализаторов целесообразна, так как не снижает КЖ и нивелирует значение ряда физических переменных.

Ключевые слова: гемодиализ, качество жизни.

ABSTRACT

The quality of life of patients under chronic hemodialysis (HD) taken as an example was studied in order to establish the subjective satisfaction of the patients with the level of their physical, mental and social functioning when reusing the dialysers. The quality of life was shown to depend on a number of psychological, somatic factors and on technical characteristics of HD. The quality of life can be taken as a dynamic indicator of the effectiveness of treatment and success of mental adaptation. It is expedient to reuse the dialysers because they do not worsen the quality of life and level the significance of some physical variables.

Key words: hemodialysis, quality of life.

ВВЕДЕНИЕ

На современном этапе развития медицины, наряду с такими традиционными показателями эффективности лечения, как заболеваемость, выживаемость, частота госпитализаций, инвалидизация и т. п., все большую актуальность приобретает субъективная удовлетворенность больных уровнем своего функционирования в результате проведенного лечения. Перманентный гемодиализ (ГД), благодаря техническим достижениям, позволяет обеспечить достаточно удовлетворительное состояние больных, но, в то же время, как особая, «искусственная форма жизни» вызывает необходимость психической адаптации к специфическим условиям лечения. В связи с этим качество жизни (КЖ) может служить одним из основных параметров успешности лечебно-реабилитационных мероприятий у больных, получающих ГД [1–4, 8]. Наряду с этим КЖ рассматривается как показатель для оценки экономических затрат и

планирования развития различных методов терапии [7].

Целью исследования явился анализ эффективности терапии ГД с применением отмычки диализаторов.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 27 больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН) в возрасте $41,0 \pm 12,1$ года, находившихся на лечении программным ГД в сроки от 4 мес до 8 лет ($50,1 \pm 6,1$ мес). Основной причиной развития ХПН явился хронический гломерулонефрит (18 случаев). Все пациенты находились на этапе стабильного ГД (более 3 мес лечения ГД). ГД проводился в стандартном режиме 3,5–4,5 ч 3 раза в неделю с использованием бикарбонатного диализирующего раствора с многократным применением диализаторов фирмы «Fresenius» серий Е (купрофан) и F (полисульфон) с различной площадью диализной мембраны. Под-

готовка диализаторов к повторному применению проводилась на аппарате «Renatron», Renal System (США) по стандартной методике.

В группу сравнения вошли 24 больных, у которых ГД проводился с однократным применением диализаторов. Режим проведения ГД, вид диализирующего раствора были те же, что и в первой группе. Возраст пациентов — $38,7 \pm 6,7$ лет. Длительность ГД-терапии — $48,7 \pm 7,2$ мес. Преобладали больные с гломерулонефритом (16 человек). Группы обследования не различались по половозрастному составу и исходному соматическому состоянию.

В исследовании были использованы экспериментально-психологические методики, в том числе шкалы самооценки депрессии Зунга и тревожности Спилберга, а также опросник SF-36 Health Status Survey для оценки качества жизни по параметрам удовлетворенности больных своим физическим, психическим и социальным функционированием.

При статистической обработке полученных данных методами многомерной статистики учитывали возраст, пол, диагноз, длительность заместительной терапии, коморбидные состояния, уровни гемоглобина, креатинина, мочевины фосфора, ряд характеристик процедуры ГД.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Полученные данные выявили ряд общих для больных обеих групп особенностей.

На начальных этапах лечения ГД реактивная (ситуативная) тревожность больных выше, что может свидетельствовать о наличии тревожной адаптационной реакции на изменение условий жизни в связи с лечением ГД. По мере увеличения длительности терапии тревожная реакция на процедуру ГД нивелируется, что отражает постепенную психическую адаптацию пациентов к ГД ($r = -0,36$; $p < 0,05$).

Личностная и реактивная тревожность тесно сцеплены с полом и особенно повышены у женщин (соответственно, $r = 0,54$ и $r = 0,60$; $p < 0,01$ в обоих случаях).

Больные, получавшие ГД с отмывкой и однократным использованием диализаторов, не различались по уровню реактивной (ситуативной) и личностной (стабильной) тревожности, а также выраженности депрессии (табл. 1). В целом, показатели депрессии и тревоги соответствуют верхней границе нормы. Большая продолжительность сеанса ГД связана с повышением степени выраженности депрессивных расстройств и апатии ($p < 0,05$).

Результаты исследования свидетельствуют, что, несмотря на постепенную психическую адаптацию больных к ГД, длительность лечения

Таблица 1

Характеристика эмоционально-личностной сферы больных

Показатели	При повторном использовании диализаторов, $\bar{X} \pm m$	При однократном использовании диализаторов, $\bar{X} \pm m$	p
Реактивная тревожность	$45,0 \pm 1,7$	$44,8 \pm 2,3$	—
Личностная тревожность	$46,0 \pm 1,5$	$44,9 \pm 2,2$	—
Уровень депрессии	$50,0 \pm 1,7$	$48,2 \pm 2,3$	—

отрицательно сказывается на большинстве показателей КЖ больных, как связанных с физическим состоянием, так и с социальным функционированием. Заметно растут выраженность ограничивающего влияния болевого синдрома на будничную деятельность и апатия (утрата жизненной энергии). По мере увеличения продолжительности терапии негативное влияние лечения ГД на КЖ пациентов усиливается. Ухудшается общая оценка здоровья ($r = -0,52$; $p < 0,01$), повышается уровень депрессии ($r = 0,62$; $p < 0,01$). В то же время, по нашим данным, такие показатели КЖ, как оценка психического здоровья в целом и ограничивающее влияние эмоционального состояния на выполнение повседневной деятельности, прямо от длительности ГД не зависят.

Гломерулонефрит как причина развития ХПН обуславливает более низкие показатели физического состояния, большую выраженность болевого синдрома и апатии по сравнению с другой почечной патологией.

КЖ по большинству показателей (физическая, психическая составляющие, энергичность, социальное функционирование) ниже в случаях, когда ГД проводится с высокой скоростью ультрафильтрации ($p < 0,05$), однако с увеличением продолжительности ГД это негативное влияние сохраняется только в отношении физических характеристик КЖ.

Оценка удовлетворенности социальным функционированием выше у пациентов с большей массой тела ($p < 0,05$). У них также больше «свобода от боли», но, вместе с тем, хуже общая оценка здоровья ($p < 0,05$ в обоих случаях). Возможно, это связано с относительно большей физической «сохранностью» больных, у которых снижение общей оценки здоровья обусловлено завышенными ожиданиями от результатов лечения.

Существенное влияние на все стороны КЖ оказывает уровень общего белка ($p < 0,001$). Чем выше содержание альбумина, тем лучше КЖ и

психическое состояние пациентов, в том числе ниже уровень депрессии ($p < 0,01$).

Чем выше уровень креатинина до сеанса ГД, тем лучше КЖ и психическое состояние пациентов, что, возможно, косвенно отражает качество питания больных и связано с потреблением белка ($p < 0,01$). Повышенное содержание мочевины после сеанса, свидетельствующее о недостаточной эффективности ГД-терапии, напротив, отрицательно влияет на физическое состояние ($p < 0,05$) и сопряжено с тревогой ($p < 0,05$).

Наличие осложнений ГД в виде гепатита и сердечной недостаточности снижает КЖ по всем показателям, особенно общую оценку здоровья, активность и физические возможности. Повышенная СОЭ достоверно коррелирует с более низкими показателями физического состояния и большей выраженностью болевого синдрома.

На фоне высокого содержания калия в крови эмоциональное состояние больных ухудшается ($p < 0,01$), что соответствует ранее полученным нами данным о зависимости между гиперкалиемией и наличием тревожных (фобических) расстройств. Повышенное содержание натрия, напротив, сопряжено с более высокими показателями КЖ, отражающими физическое состояние (способность к физической деятельности; ограничивающее влияние соматического состояния и болевого синдрома на выполнение различных видов деятельности) ($p < 0,05$). Гиперкальциемия снижает КЖ по всем показателям и способствует развитию тревожно-депрессивных расстройств ($p < 0,001$). Гиперфосфатемия и повышенное содержание железа негативно отражаются как на КЖ, так и на психическом состоянии пациентов ($p < 0,05$).

Чем выше уровень гемоглобина, тем лучше эмоциональное состояние больных ($p < 0,05$), меньше тревога ($p < 0,05$).

Сохраненный диурез положительно отражается на КЖ и психическом состоянии больных, что может быть связано с меньшей психологической зависимостью от ГД, субъективно большей «физической полноценностью».

Чем выше адекватность ГД (больше показатель kt/v), тем хуже показатели КЖ и психического статуса в обеих группах, что, вероятно, связано с высоким уровнем притязаний, неадекватностью ожиданий пациентов ($p < 0,05$). Это соответствует полученным нами ранее данным об актуализации психотравмирующих факторов при адекватном лечении ГД и хорошем самочувствии, а также подтверждает психологическую опосредованность КЖ, отсутствие прямой линейной зависимости КЖ от соматического состояния.

Отчетливо хуже КЖ и психическое состояние у больных старшего возраста ($p < 0,01$).

Сравнительный анализ КЖ в группах обследования не выявил статистически значимых различий (табл. 2). Однако при однократном применении диализаторов негативное влияние ряда параметров на КЖ больных более выражено, чем при использовании отмывки диализаторов. С увеличением длительности лечения ГД в заметно большей степени возрастает ограничивающее влияние физического состояния на будничную деятельность больных, снижается удовлетворенность социальным функционированием, растет выраженность болевого синдрома ($p < 0,05$).

Таблица 2

Качество жизни больных при повторном и однократном использовании диализаторов

Показатель качества жизни	При повторном использовании диализаторов, $\bar{X} \pm m$	При однократном использовании диализаторов, $\bar{X} \pm m$	p
PF	62,1 $\pm$ 4,3	70,3 $\pm$ 5,9	—
RP	48,0 $\pm$ 7,8	51,3 $\pm$ 9,1	—
BP	52,2 $\pm$ 5,9	59,1 $\pm$ 7,1	—
GH	34,6 $\pm$ 3,3	43,0 $\pm$ 3,8	—
VT	50,7 $\pm$ 3,9	57,0 $\pm$ 5,0	—
SF	66,1 $\pm$ 5,3	70,6 $\pm$ 6,0	—
RE	57,8 $\pm$ 8,4	58,3 $\pm$ 8,5	—
MN	64,2 $\pm$ 3,7	66,4 $\pm$ 4,4	—

Примечание. PF — способность к физическим нагрузкам; RP — влияние физического состояния на ролевое функционирование; BP — болевой синдром; GH — общее состояние здоровья; VT — физическая активность, энергичность; SF — социальное функционирование; RE — влияние эмоционального состояния на ролевое функционирование; MN — психическое здоровье.

Для больных обеих групп одинаково значимы фактор адекватности ГД, наличие осложнений в виде гиперпаратиреоза, сердечной недостаточности, анемии ($p < 0,05$). Значимость белкового питания, отражающегося как на физическом, так и на психическом состоянии больных, особенно актуальна при однократном использовании диализаторов. Роль факторов скорости ультрафильтрации, содержания калия, натрия, креатинина и мочевины, наличие HBs AG менее значима для КЖ больных, у которых применялась отмывка диализаторов.

Женщины хуже оценивают применение отмывки диализаторов, возможно, в силу психологических особенностей (у них возрастает депрессия — $p < 0,05$).

В течение 3 мес наблюдения в группе повторного использования диализаторов достоверно увеличилось kt/v , содержание натрия и железа. К концу исследования у больных при повторном использовании диализаторов отмечалась меньшая СОЭ, уровень общего белка заметно вырос ($p < 0,001$). При однократном использовании диализаторов СОЭ достоверно выше, чем в первой группе ($p < 0,01$). Различий по уровню КЖ в динамике не обнаружено за исключением общей оценки здоровья, которая за период наблюдения имела тенденцию к снижению в группе однократного применения диализаторов ($p < 0,001$).

ОБСУЖДЕНИЕ

КЖ больных, получающих терапию ГД, имеет тенденцию снижаться по мере увеличения длительности лечения, преимущественно за счет физической и социальной составляющих, несмотря на успешность психической адаптации больных. Соблюдение пищевого и водного режима, в частности, полноценное белковое питание, отсутствие осложнений ГД (анемии, воспалительных заболеваний, гепатита, сердечно-сосудистой патологии, гиперпаратиреоза) способствуют повышению КЖ, в том числе за счет эмоционального фактора. В то же время, адекватный ГД способствует повышению значимости психологических факторов, влияющих на КЖ больных. Использование отмычки диализаторов не оказывает отрицательного влияния на КЖ. Более низкий уровень КЖ больных женского пола в группе повторного использования диализаторов, возможно, обусловлен их большей тревожностью по сравнению с больными мужчинами. Ситуация отмычки диализаторов может усиливать и без того достаточно высокую тревогу больных женщин и, таким образом, негативно сказываться на показателях КЖ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Повторное использование диализаторов представляется целесообразным ввиду того, что

оно не оказывает отрицательного влияния на КЖ больных и даже нивелирует зависимость от ряда соматических показателей и характеристик ГД, что совпадает с данными зарубежных исследований [5, 6]. Категория КЖ может с успехом применяться для сравнительной оценки эффективности различных вариантов лечения, при выработке лечебной тактики. При этом следует учитывать психологическую опосредованность КЖ и необходимость различать понятия КЖ и психической адаптации. В конечном итоге, это свидетельствует о том, что сам по себе адекватный ГД еще не гарантирует удовлетворенность больных уровнем своего функционирования в условиях «искусственно созданной формы жизни». Включение методов психологической коррекции в ведение больных на ГД необходимо, так как именно это может обеспечить ощущение полноценности жизни.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Новик А.А., Ионова Т.И., Кайнд П. Концепция исследования качества жизни в медицине. — СПб.: ЭЛБИ, 1999. — 140 с.
2. 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.
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. Рябов С.И., Петрова Н.Н., Васильева И.А. Качество жизни больных, находящихся на лечении гемодиализом // Клини. мед. — 1996. — Т. 74, № 8. — С. 29–32.
5. Donovan K.L., Packolok S., Phillips A. et al. Effect of dialyser composition and reuse on neutrophil count and elastase alpha-proteinase inhibitor complex formation // Int. J. Artificial Organs. — 1992. — Vol. 15, № 3. — P. 139–143.
6. Fleming S.J., Foreman K., Shanley K. et al. Dialyser reprocessing with Renalin // Amer. J. Nephrol. — 1991. — Vol. 11, № 1. — P. 27–31.
7. Killingworth A., van den Akker O. The quality of life of renal dialysis patients: trying to find the missing measurement // Int. J. Nurs. Studies. — 1996. — Vol. 33, № 1. — P. 107–120.
8. Meers C., Singer M.A. Health-related quality of life assessment in clinical practice // J. CANNT. — 1996. — Vol. 6, № 2. — P. 29–31.

Поступила в редакцию 24.02.2001 г.

© Л.А.Ибрагимова, 2001
УДК 616.91-002.151:616.61-008.6

Л.А.Ибрагимова

К ВОПРОСУ О ВЗАИМОСВЯЗИ МЕЖДУ ФУНКЦИОНАЛЬНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ ПОЧЕК И СТАБИЛЬНОСТЬЮ МЕМБРАН ЭРИТРОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ С ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКОЙ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ

L.A.Ibragimova

ON THE PROBLEM OF INTERRELATIONSHIP BETWEEN FUNCTIONAL DISORDERS OF THE KIDNEYS AND STABILITY OF ERYTHROCYTE MEMBRANES IN PATIENTS HAVING HEMORRHAGIC FEVER WITH RENAL SYNDROME

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

РЕФЕРАТ

Целью исследования явилось изучение состояния стабильности мембран эритроцитов (Эр) у больных с геморрагической лихорадкой с почечным синдромом (ГЛПС) в зависимости от периода и тяжести, функционального состояния почек и разработка на основе выявленной взаимозависимости лабораторно-диагностических критериев оценки степени тяжести заболевания.

У больных с ГЛПС со среднетяжелой и тяжелой формами в мембранах Эр активизируется перекисное окисление липидов (ПОЛ) с увеличением уровня концентрации ТБК — (тиобарбитуровая кислота) — реагирующих соединений.

Ухудшение реологических свойств, отсутствие второй волны агрегации, уменьшение коэффициента дезагрегации на 56% ($p < 0,05$) отмечены у больных со среднетяжелой и тяжелой формами ГЛПС. Выявлена корреляционная зависимость между концентрацией ТБК-реагирующих соединений и параметрами агрегации Эр.

Полученные данные дополняют имеющиеся сведения о патогенезе ГЛПС и могут быть использованы для объективизации оценки тяжести больных.

Ключевые слова: геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, стабильность мембран эритроцитов, малоновый диальдегид.

ABSTRACT

The aim of the investigation was to study the state of the erythrocyte membrane stability in patients having hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) depending on the period, severity, and kidney functioning. The laboratory-diagnostic criteria were to be established for the evaluation of severity of the disease on the basis of the established interrelationships.

In patients with the medium severity and with severe forms of HFRS lipid peroxidation in the erythrocyte membranes is activated and the level of concentration of thiobarbiturate acid (TBA) reacting compounds is increased.

Worse rheological properties, the absence of the second wave of aggregation, 56% ($p < 0,05$) less deaggregation were noted in patients with medium severity and with severe forms of HFRS. A correlation between the concentration of TBA-reacting compounds and the erythrocyte aggregation parameters was established.

The data obtained give additional information on pathogenesis of HFRS and can be used for the objective estimation of the patient's state.

Key words: hemorrhagic fever with renal syndrome, erythrocyte membrane stability, malone dialdehyde.

ВВЕДЕНИЕ

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) продолжает оставаться широко распространенным природно-очаго-

вым заболеванием. Республика Башкортостан является одним из самых крупных очагов не только на территории России, но и в мире и ее вклад составляет 40–60% в общую заболевае-

мость ГЛПС в нашей стране [9]. Широкая распространенность, достаточно высокий уровень летальности (от 5,6 до 15,5%), наличие тяжелых осложнений, отсутствие высокоэффективной специфической терапии требует дальнейшего изучения вопросов патогенеза, клинико-лабораторной диагностики, разработки количественных критериев верификации степеней тяжести течения болезни, прогнозирования исхода ГЛПС, совершенствования патогенетической терапии.

За последние годы основные клинические проявления ГЛПС описаны достаточно подробно, однако заболеваемость не имеет тенденции к снижению, растет частота тяжелых клинических форм с развитием жизнеопасных осложнений. ГЛПС сопровождается поражением многих жизненно важных систем, характеризуется большим полиморфизмом клинических симптомов, сочетанием патологии почек, инфекционно-токсических и геморрагических проявлений.

Геморрагический синдром и поражение почек являются ведущими в клинике ГЛПС, и в большинстве случаев они сочетаются между собой, хотя и развиваются не всегда одновременно. Поражение почек с развитием [6, 9] острой почечной недостаточности (ОПН) во многом определяют исход заболевания.

По данным разных исследований имеются несколько точек зрения, касающихся механизма возникновения ОПН при ГЛПС. Ряд авторов указывают на участие биологически активных веществ в патогенезе ГЛПС [1, 4]. Выявлено повышение активности калликреина, снижение содержания калликреиногена, активация кининазы. Другие факторы — тропность вируса к почечной ткани, гипоксия почек [4, 9].

По мнению большинства исследователей, механизм поражения почек связан с повреждением артерий, вен и капилляров [2, 11, 14]. В развитии васкулярных нарушений имеют значение повреждение эндотелия и прокоагулянтных субстанций, повышение проницаемости сосудов, а также изменения в системе внутрисосудистого свертывания крови [3, 8, 10]. Повышение сосудистой проницаемости вызывает гемодинамические нарушения в связи с потерей плазмы из сосудистого русла, развитием отека интерстициальной ткани и нарушением функции клубочкового и канальцевого аппарата почек [1, 5, 6, 13, 15]. Поражение стенки мелких сосудов является морфофункциональной основой патогенеза ГЛПС. Согласно современным представлениям, основным биосубстратом клетки, вступающим во взаимодействие с вирусом и его токсинами, является ее плазматическая (наружная) мембрана [2, 3, 5, 12].

Целью работы явилось исследование состояния стабильности мембран эритроцитов у больных с ГЛПС в зависимости от периода и тяжести заболевания, изучение функционального состояния почек и разработка на основе выявленной взаимозависимости лабораторно-диагностических критериев оценки степени тяжести.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 82 больных с ГЛПС (мужчин — 64, женщин — 18) в возрасте от 18 до 62 лет. Пациентов с легкой формой было 14, среднетяжелой — 36 и тяжелой — у 32. Контрольную группу составили 23 практически здоровых человека. Определение степени тяжести и периода болезни проводилось согласно классификации Б.З.Сиротина [6]. Диагноз у всех больных верифицирован серологическим методом флюоресцирующих антител.

Комплекс методов клинического обследования включал: эпидемиологический анамнез, характер жалоб больных (интенсивность болей в поясничной области, их продолжительность, наличие дизурических явлений), изучение суточного диуреза; клубочковой фильтрации, канальцевой реабсорбции, появления олигоанурического синдрома, развитие ОПН.

Одновременно изучались следующие гематологические параметры: содержание (МСН) и концентрация гемоглобина (МСНС) в одном Эр, объем (MCV) Эр, основные параметры агрегации Эр.

Определялся уровень концентрации ТБК — (тиобарбитуровая кислота) — реагирующих соединений в Эр у больных с ГЛПС с различной степенью тяжести. Исследование содержания в Эр малонового диальдегида (МДА) проводили по методу И.Д.Стальной, Т.Г.Гаришвили [7].

Статистическую значимость полученных результатов оценивали методами вариационной статистики, с использованием t-критерия Стьюдента. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Начало заболевания у всех обследованных больных было острым, у больных со среднетяжелой и тяжелой формами — с лихорадкой, выраженной интоксикацией. В клинической картине больных среднетяжелой и тяжелой форм более выражены все синдромы, присущие ГЛПС.

Особенностью течения обследованных нами больных с ГЛПС является большая частота (33%) геморрагического синдрома.

У 58 больных (71%) зарегистрированы симптомы инфекционно-токсического шока различной степени тяжести.

Достоверно установлена зависимость выраженности проявлений почечного синдрома (боли в поясничной области, протеинурия, микрогематурия, олигурия) от степени тяжести ГЛПС.

ОПН имела место у 84,5% всех больных со среднетяжелой и тяжелой формами заболевания. Колебания концентрации белка в моче от 0,066 до 3 г/л отмечались у 65% больных, причем наибольшую группу составили больные, у которых содержание белка было в пределах 1,65–3 г/л, при этом цилиндрурия тесно коррелировала с выраженностью токсического синдрома. С первых дней олигоанурического периода отмечалась азотемия — показатель, наиболее объективно отражающий глубину почечных повреждений. У больных со среднетяжелой формой заболевания содержание креатинина составило от 148 до 430 мкмоль/л, мочевины — 12–24 ммоль/л, у больных с тяжелой формой, соответственно, — 600–1002 мкмоль/л, мочевины — 13–34 ммоль/л.

С самого начала заболевания у больных выявлены функциональные сдвиги со стороны красной крови. Они состояли в увеличении уровня общего Нв крови, уменьшении содержания концентрации Нв в одном Эр, увеличении гематокритной величины и объема эритроцитов. При ГЛПС со среднетяжелым течением было выявлено снижение МСН до $25,9 \pm 0,1$ пг — в начальном периоде, $25,3 \pm 0,1$ пг — в олигоанурическом и $25,6 \pm 0,1$ пг — в полиурическом.

Значения концентрации внутрисосудистого Нв были минимальны в олигоанурическом периоде (табл. 1). Аналогично изменялись показатели МСН и МСНС при тяжелой форме ГЛПС.

При изучении собственно реологических параметров, а именно, показателей агрегационной способности Эр определялись четкие сдвиги в агрегабельности Эр при среднетяже-

лой форме, что проявлялось повышением процента минимальной агрегации на 110% и максимальной агрегации на 20% по сравнению с нормой ($p < 0,05$), вторая волна агрегации не регистрировалась, а коэффициент дезагрегации уменьшился на 55% ($p < 0,05$). При тяжелой форме выявлялись аналогичные изменения: повышение процента минимальной агрегации на 130%, максимальной — на 28% по сравнению с нормой. Вторая волна агрегации не регистрировалась, а коэффициент дезагрегации уменьшился на 56% по сравнению с контролем ($p < 0,05$).

Изменения концентрации ТБК-реагирующих соединений и уровня продуктов ПОЛ в группе больных с легкой формой не наблюдалось и практически равнялось содержанию у лиц контрольной группы.

В группе больных со среднетяжелым и тяжелым течением уровень ТБК-реагирующих соединений существенно изменялся.

В начальный период концентрация продуктов ПОЛ увеличивалась на 19% (при ГЛПС со среднетяжелым течением), в олигоанурический период — на 29%. У больных с тяжелым течением, соответственно: на 23% и 50% (табл. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

Наличие выраженного поражения почек, характеризующегося острой почечной недостаточностью, геморрагическим васкулитом, является постоянным признаком у больных с ГЛПС с любой формой течения.

Исследования суточного диуреза, относительной плотности мочи, протеинурии, микро- и макрогематурии, скорости клубочковой фильтрации и канальцевой реабсорбции в сочетании с клиническими проявлениями дают представление о степени нарушения функциональной

способности почек. Результаты предыдущих исследований предполагают, что в основе патогенеза развития такого осложнения, как ОПН, лежат сосудистые повреждения. Это связано с особенностями микроструктуры, метаболизмом цитоплазматической мембраны, а также функциями Эр. Поражение стенки мелких сосудов, повышение их проницаемости и развитие серозно-ге-

Таблица 1

Динамика функционального статуса гемоглобина и морфологического состояния эритроцитов у больных с ГЛПС ($\bar{X} \pm m$)

Форма болезни	Период	Показатели			
		Нв, г/л	МСН, %	МСНС, %	MCVpg
Контроль, n=23		$126 \pm 0,45$	$26,3 \pm 0,23$	$31,5 \pm 0,1$	$81 \pm 0,1$
Легкая, n=14		$129 \pm 0,45^*$	$26,2 \pm 0,1^*$	$311,2 \pm 0,1^*$	$81 \pm 0,28$
Среднетяжелая, n=36	Начальный	$154 \pm 0,25^*$	$25,9 \pm 0,1^*$	$30,7 \pm 0,1^*$	$82 \pm 0,9^*$
	Олигоанурический	$163 \pm 0,46^*$	$25,3 \pm 0,1^*$	$30,1 \pm 0,1^*$	$86 \pm 0,1^*$
	Полиурический	$156 \pm 0,1^*$	$25,5 \pm 0,1^*$	$30,5 \pm 0,1^*$	$85 \pm 0,1^*$
Тяжелая, n=32	Начальный	$170 \pm 0,24^*$	$26,3 \pm 0,1^*$	$29,8 \pm 0,1^*$	$87 \pm 0,1^*$
	Олигоанурический	$174 \pm 0,27^*$	$24,2 \pm 0,1^*$	$29,6 \pm 0,1^*$	$90 \pm 0,1^*$
	Полиурический	$165 \pm 0,2^*$	$25,2 \pm 0,1^*$	$2,98 \pm 0,1^*$	$89 \pm 0,2^*$

* — Различия достоверны по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$).

Таблица 2

Изменения показателей перекисного окисления липидов уровня ТБК-реагирующих соединений

Группы показателей	Контроль	Начальный период		Олигоанурический период		Полиурический период	
		Средней тяжести (1)	Тяжелая (2)	Средней тяжести (1)	Тяжелая (2)	Средней тяжести (1)	Тяжелая (2)
n	23	29	22	29	22	29	22
$\bar{X} \pm m$	2,03±0,1	2,41±0,3	2,5±0,2	2,6±0,2	3,09±0,1	2,27±0,1	3,07±0,1
Достоверность различий	—	$p_K < 0,05$, $p_1 < 0,05$	$p_K < 0,05$, $p_1 < 0,05$, $p_2 < 0,05$	$p_K < 0,05$, $p_1 < 0,05$	$p_K < 0,05$, $p_1 < 0,05$, $p_2 < 0,05$	$p_K < 0,05$, $p_1 < 0,05$	$p_K < 0,05$, $p_1 < 0,05$, $p_2 < 0,05$
%	100	119	123	129	152	112	150

моррагического воспаления в почках, вазотропное действие вируса является морфофункциональной основой патогенеза.

Увеличение уровня Нв крови, уменьшение содержания и концентрации внутриэритроцитарного Нв (МСН и МСНС), увеличение гематокритной величины объема Эр являются результатом стужения крови в связи с интенсивной плазмореей в ткани вследствие повышенной проницаемости сосудов. Особенно заметно это было в олигоанурическом периоде и при среднетяжелой и тяжелой формах заболевания.

Оценив в предыдущих исследованиях структурно-метаболический и морфологический статус эритроцитов в условиях вирусной агрессии при ГЛПС, нами определены и собственно реологические параметры Эр. Полученные данные показывают, что при легком течении болезни реологические свойства Эр не были нарушены. При среднетяжелой и тяжелой формах ГЛПС эти показатели соответственно ухудшались. Отсутствие второй волны агрегации, уменьшение коэффициента дезагрегации на 56% ($p < 0,05$) свидетельствует о выраженной степени истощения антиагрегантных механизмов в мембране Эр, о возможном вовлечении клеток красной крови в процессы «сладжа».

В мембранах Эр у больных с ГЛПС при среднетяжелой и тяжелой формах болезни активируется перекисное окисление липидов с увеличением уровня ТБК-позитивных соединений, при легкой форме его повышение наблюдалось лишь кратковременно и нормализовывалось на 2–3-й день стационарного лечения.

Нами выявлена прямая корреляционная зависимость между концентрацией ТБК-реагирующих соединений и параметрами агрегации эритроцитов у больных с ГЛПС ($r=0,75$). Активация процессов ПОЛ, оказывая вазоактивное

действие, развитие гипоксии тканей и органов, повышает проницаемость сосудов.

Таким образом, полученные результаты и имеющиеся литературные данные отражают запуск патологических процессов, возникающих при ГЛПС, позволяют представить схему участия эритроцитов в патогенезе заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. У больных с ГЛПС уменьшаются концентрация и содержание гемоглобина в одном эритроците, а объем этих клеток увеличивается по периодам в зависимости от степени тяжести.

2. Нарушения агрегационной способности Эр при ГЛПС подтверждены увеличением максимальной и минимальной агрегации Эр, отсутствием второй волны агрегации, уменьшением коэффициента дезагрегации.

3. В мембранах Эр у больных с ГЛПС при среднетяжелой и тяжелой формах активируется ПОЛ с увеличением уровня ТБК-реагирующих соединений и выявлена корреляционная зависимость между ними и параметрами агрегации Эр.

Полученные данные существенно дополняют имеющиеся сведения о патогенезе ГЛПС и могут быть использованы для объективизации оценки тяжести больных и определения ее прогноза.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Бандурко Л.П. Изменения микроциркуляции при геморрагической лихорадке с почечным синдромом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.—Владивосток, 1980.—22 с.
- Давидович И.М., Федорченко Ю.Л. Сосудистая проницаемость и эритроцитарный гемостаз у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом // Клин. мед.—1988.—№ 11.—С. 102–104.
- Кузник Б.И., Скипетров В.П. Форменные элементы крови, сосудистая стенка, гемостаз и тромбоз.—М.: Медицина, 1974.—С. 70–98.

4. Рошупкин В.И., Суздальцев А.А. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом.—Саратов, 1990.—С. 16–31.
5. Сиротин Б.З. Вопросы патогенеза геморрагической лихорадки с почечным синдромом // Тер. арх.—1979.—№ 6.—С. 61–66.
6. Сиротин Б.З. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом.—Хабаровск, 1994.—С. 128–153.
7. Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты // Современные методы в химии.—1977.—С. 66–68.
8. Сторожок С.А., Соловьев С.В. Структурные и функциональные особенности цитоскелета мембран эритроцитов // Вопр. мед химии.—1992.—№ 1.—С. 14–17.
9. Фазлыева Р.М., Хунафина Д.Х., Камилов Ф.Х. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом в Республике Башкортостан.—Уфа, 1995.—С. 106–152.
10. Федорченко Ю.Л. Проницаемость сосудов и микроциркуляция у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом // Тер. арх.—1989.—№ 6.—С. 75–78.
11. Landevirta J., Collan Y., Jokinen E., Hiltunen R. Renal sequelae to nephropathia epidemica // Acta path. Microbiol. Scand. Sect. A.—1978.—Vol. 88.—P. 265–271.
12. Lee H.W. Korean hemorrhagic fever // Prog. Med. Virol.—1982.—Vol. 28.—P. 96–113.
13. Manno S., Tarakuka G., Nagao K., Mohondas N. Modulation of erythrocytes membrane mechanical function by b-spectrin phosphorylation and dephosphorylation // J. Biol. Chem.—1995.—Vol. 270.—P. 5659–5665.
14. Trotta R., Silliran S., Stern A. Lipid peroxydation and hemoglobin degradation in red blood cells exposed to t-butyl — hydroperoxide // Biochem. J.—1982.—Vol. 204, № 2.—P. 405–415.
15. Yus S., You Z., Meng Y. et al. Haemorrhagic fever with renal syndrome. Separation of human peripheral blood of T and B cells and detection of viral antigen // J. Clin. Med.—1990.—Vol. 103, № 1.—P. 25–28.

Поступила в редакцию 27.04.2001 г.

© Коллектив авторов. 2001
УДК 612.46.062:612.444.067:599.323.4

А.И.Гоженко, С.И.Доломатов, С.А.Комаровский, А.К.Лобанов, И.Н.Бративник

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПОЧЕК БЕЛЫХ КРЫС В УСЛОВИЯХ ПОСТУПЛЕНИЯ В ОРГАНИЗМ ЭКЗОГЕННЫХ ТИРОКСИНА И ТРИЙОДТИРОНИНА

A.I.Gozhenko, S.I.Dolomatov, S.A.Komarovsky, A.K.Lobanov, I.N.Brativnik

THE FUNCTIONAL STATE OF THE WHITE RAT KIDNEYS UNDER CONDITIONS OF ADMINISTRATION OF EXOGENOUS THYROXIN AND TRIIODOTHYRONINE

Кафедра общей и клинической патофизиологии Одесского государственного медицинского университета, Украина

РЕФЕРАТ

Целью исследований был анализ функционального состояния почек белых крыс в условиях гипертиреоидного состояния, вызываемого внутривенным введением в течение 7 сут трийодтиронина (по 20 мкг на 1 кг массы тела) на 1% крахмальном геле или тироксина (по 100 мкг на 1 кг массы тела). Контролем служила группа животных, получавшая 1% крахмальный гель, не содержащий гормонов. Деятельность почек изучали на 2-е сутки после прекращения введения гормонов в условиях 5% водной нагрузки. Установлено, что при введении крысам экзогенных тироксина и трийодтиронина наблюдается изменение ионорегулирующей и кислотовыделительной деятельности почек. При этом, экзогенный тироксин вызывает более значительные изменения функционального состояния почек, которые проявляются в нарушениях клубочковой фильтрации и канальцевой реабсорбции.

Ключевые слова: Т3-гипертиреоз, Т4-гипертиреоз, белые крысы, функция почек.

ABSTRACT

The aim of the investigation was an analysis of the functional state of the white rat kidneys under conditions of hyperthyroid state caused by an intravenous injection of triiodothyronine (20 mkg per 1 kg of body mass) in 1% starch gel or thyroxine (100 mkg per 1 kg of body mass) during 7 days. The control group consisted of animals given 1% starch gel containing no hormone. The functioning of the kidneys was studied on the second day after discontinuation of giving hormones under conditions of 5% water loading. It was found that administration of exogenous thyroxine and triiodothyronine to rats resulted in changed ionoregulating and acid-eliminating function of the kidneys. Exogenous thyroxine was found to cause more considerable changes to the functional state of the kidneys which manifested themselves as disturbances of the glomerular filtration and tubular reabsorption.

Key words: T3-hyperthyroidism, T4-hyperthyroidism, white rats, renal function.

ВВЕДЕНИЕ

Из числа йодтиронинов, синтезируемых в щитовидной железе, наибольшей физиологической активностью обладают трийодтиронин (Т3) и тироксин (Т4). В настоящее время установлено, что трийодтиронин образуется при участии специфических ферментных систем, регулирующих отщепление одного атома йода в молекуле тироксина [2, 13]. При этом, интенсивность конверсии Т4 в Т3 в почечной паренхиме — один из ведущих факторов, обеспечивающих физиологический уровень гормона в организме [2]. Почки являются основным местом катаболизма тиреотропин-рилизинг-гормона и тиреотропного гормона [1,

12]. Почки экскретируются, примерно, 80% неорганического йода [6]. С другой стороны, нарушение тиреоидного статуса организма сопровождается выраженными изменениями белкового, липидного, углеводного и водно-солевого обмена. В то же время, почки являются эфферентным звеном в поддержании водно-солевого и кислотно-основного равновесия [4, 10, 11]. Поэтому анализ деятельности почек в условиях нарушенного тиреоидного статуса является адекватным методическим подходом, позволяющим дать количественную оценку патогенетическим механизмам и изучить механизм адаптации организма к гипертиреоидному состоянию.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Сравнительный анализ нефротропных эффектов тироксина и трийодтиронина проводили по следующей схеме. Ежедневно, на протяжении 7 сут лабораторным крысам при помощи внутрижелудочного зонда вводили тироксин по 100 мкг на 1 кг массы тела в сутки (8 крыс) и трийодтиронин по 20 мкг на 1 кг массы тела в сутки (9 крыс). Гормоны вводили в составе 1% крахмального геля. Фармакологические дозы вводимых гормонов подбирали в соответствии с общепринятыми представлениями о соотношении физиологических активностей трийодтиронина и тироксина. Контрольной группе крыс (7 крыс) вводили гель, не содержащий гормонов. Изучение функционального состояния почек проводили на 2-й день после прекращения введения гормонов в условиях 5% водной нагрузки (5 мл отстоявшейся водопроводной воды на 100 г массы тела). Мочу собирали в течение 2 ч с момента внутрижелудочного введения порции воды. Концентрации калия и натрия в моче определяли с помощью метода фотометрии пламени. Белок в моче — фотометрически на «КФК-3» сульфосалициловым методом [5]; креатинин мочи определяли фотометрически на фотоэлектроколориметре «КФК-3» ($\lambda=520$ нм) по реакции с пикриновой кислотой. Содержание общих кислот в моче определяли титрометрически [10]. РН мочи определяли на микробиоанализаторе. Расчетные показатели функционального состояния почек вычисляли согласно методам, предложенным Ю.В.Наточиным [7] и О.Шюк [14].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты изучения функционального состояния почек, представленные в табл. 1, свидетельствуют о том, что введение гормонов сопровождается изменениями деятельности почек, носивших наиболее выраженный характер в группе животных, которым назначали Т4. В условиях избытка тироксина, в сравнении с контрольной группой, отмечается повышение концентрации креатинина в моче (+42,2%, $p<0,01$), а у

животных, получавших Т3, концентрация креатинина в моче повышается на 33,9% ($p<0,05$). При этом показатели диуреза и относительного диуреза не имеют статистически значимых отличий от контрольных значений, а экскреция креатинина достоверно повышена только в группе крыс, получавших тироксин (+48,6%, $p<0,05$). Полученные нами данные свидетельствуют о том, что пероральное поступление в организм экзогенных тиреоидных гормонов (Т4 и Т3) стимулирует натрийурез, на что указывает тенденция к повышению концентрации натрия в моче и усилению экскреции данного катиона в группах гипертиреоидных животных. Избыток тироксина вызывает выраженный калийурез: повышение концентрации калия в моче (+89,6%, $p<0,01$) и его экскреции (+99,3%, $p<0,01$).

Таблица 1

Показатели деятельности почек крыс в условиях водного диуреза на 2-е сутки после 7-дневного введения тироксина по 100 мкг на 1 кг массы тела и трийодтиронина по 20 мкг на 1 кг массы тела ($\bar{X} \pm m$)

Исследуемые параметры	Контроль (n=7)	Введение тироксина (n=10)	Введение трийодтиронина (n=9)
Диурез, мл	3,6 $\pm$ 0,1	3,9 $\pm$ 0,2	3,3 $\pm$ 0,3
Относительный диурез, %	72,3 $\pm$ 2,6	77,5 $\pm$ 3,9	67,8 $\pm$ 5,4
Концентрация натрия в моче, ммоль/л	0,46 $\pm$ 0,09	0,63 $\pm$ 0,14	0,78 $\pm$ 0,21
Экскреция натрия, мкмоль/2 ч	1,6 $\pm$ 0,4	2,4 $\pm$ 0,5	2,4 $\pm$ 0,5
Концентрация калия в моче, ммоль/л	8,07 $\pm$ 1,99	15,30 $\pm$ 1,24 $p<0,01$	9,83 $\pm$ 0,98
Экскреция калия, мкмоль/2 ч	30,2 $\pm$ 8,5	60,1 $\pm$ 6,6 $p<0,01$	31,9 $\pm$ 3,9
Концентрация белка в моче, г/л	0,14 $\pm$ 0,01	0,12 $\pm$ 0,01 $p<0,05$	0,13 $\pm$ 0,01
Экскреция белка, мг/2ч	0,49 $\pm$ 0,03	0,47 $\pm$ 0,03	0,42 $\pm$ 0,03
Концентрация креатинина в моче, ммоль/л	1,21 $\pm$ 0,10	1,72 $\pm$ 0,09 $p<0,01$	1,62 $\pm$ 0,14 $p<0,05$
Натрий/калиевый коэффициент мочи	0,068 $\pm$ 0,020	0,041 $\pm$ 0,010	0,087 $\pm$ 0,029
Экскреция креатинина, мкмоль/2 ч	4,4 $\pm$ 0,5	6,6 $\pm$ 0,4 $p<0,01$	5,1 $\pm$ 0,4
Экскреция натрия (мкмоль/2 ч), стандартизованная по экскреции креатинина (мкмоль/2 ч) на 100 г массы тела	0,37 $\pm$ 0,06	0,39 $\pm$ 0,08	0,52 $\pm$ 0,14
Экскреция калия (мкмоль/2 ч), стандартизованная по экскреции креатинина (мкмоль/2 ч) на 100 г массы тела	6,27 $\pm$ 1,03	9,08 $\pm$ 0,76 $p<0,05$	6,26 $\pm$ 0,65
Экскреция белка (мг/2 ч), стандартизованная по экскреции креатинина (мкмоль/2 ч) на 100 г массы тела	0,12 $\pm$ 0,01	0,07 $\pm$ 0,01 $p<0,05$	0,08 $\pm$ 0,01 $p<0,05$

Примечание. n — число наблюдений; p — показатель достоверности отличий в сравнении с контрольной группой животных.

Нами проведена стандартизация почечной экскреции веществ с учетом экскреции эндогенного креатинина и массы тела, что позволяет точнее оценивать выделение веществ почками. Сравнение стандартизованных показателей экскреции натрия показало, что данная величина имеет тенденцию к повышению только в группе животных, получавших трийодтиронин. Стандартизованная экскреция калия — редко используемый показатель. На наш взгляд, целесообразность его применения в условиях водного диуреза обусловлена тем, что объем конечной мочи практически полностью определяется количеством канальцевой жидкости, поступающей в дистальный отдел нефрона. В условиях водной нагрузки дальнейшей реабсорбции воды не происходит, но транспорт натрия и калия протекает достаточно интенсивно. Поэтому стандартизованная экскреция калия, вероятнее всего, является показателем дистальной секреции иона с учетом скорости тока мочи в данном отделе нефрона. Нами найдено, что величина стандартизованной экскреции калия в группе крыс, получавших тироксин, на 45% превышает уровень контрольной группы и группы животных, получавших трийодтиронин. В то же время, не выявлено межгрупповых отличий в экскреции белка, только у Т4-гипертиреоидных животных найдено незначительное снижение его концентрации в моче. Однако значения стандартизованной экскреции белка были достоверно ниже в группах крыс, получавших Т3 и Т4: соответственно, на 34,4% и 41,7% ($p < 0,05$). В табл. 2 представлены результаты исследования кислотовыделительной функции почек. Величины рН мочи, экскреции титруемых кислот и аммиака, а также общих кислот остаются неизменными при введении экзогенных тиреоидных гормонов. В то же время, наблюдается достоверное снижение стандартизованной экскреции аммиака и аммонийного коэффициента в группе крыс, получавших тироксин, соответственно, на 36,5% и 10%. В группе животных, которым назначали трийодтиронин, найдена только тенденция к снижению стандартизованной экскреции аммиака. Таким образом, на 2-е сутки после 7-дневного введения тирокина (суточная доза

100 мкг на 1 кг массы тела) и трийодтиронина (20 мкг на 1 кг массы тела) в условиях 5% водной нагрузки наиболее выраженные изменения деятельности почек обнаружены при поступлении в организм экзогенного тирокина. Статистически значимые отклонения в функциональном состоянии почек животных данной группы, в сравнении с контрольными значениями, заключаются в следующем: тенденции к усилению натрийуреза, почти двукратном увеличении концентрации калия в моче и его экскреции, повышении концентрации креатинина в моче и его экскреции, снижении стандартизованной экскреции белка, экскреции аммиака и аммонийного коэффициента. Изменения деятельности почек в группе крыс, получавших трийодтиронин, были менее выражены. Кроме того, имели место некоторые особенности, среди которых следует отметить отсутствие повышения экскреции калия и тенденцию к увеличению показателя стандартизованной экскреции натрия.

ОБСУЖДЕНИЕ

Сдвиги функционального состояния почек крыс, как показали наблюдения, носят более выраженный характер в группе животных, получавших тироксин, в сравнении с крысами, которым вводили трийодтиронин. Полученные

Таблица 2

Показатели кислотовыделительной функции почек крыс на 2-е сутки после 7-дневного введения тирокина по 100 мкг на 1 кг массы тела и трийодтиронина по 20 мкг на 1 кг массы тела ($\bar{X} \pm m$)

Исследуемые показатели	Контроль (n=7)	Введение тирокина (n=10)	Введение трийодтиронина (n=9)
рН мочи, ед.	6,06±0,07	6,05±0,11	6,02±0,06
Экскреция титруемых кислот, мкмоль/2 ч	33,1±3,6	42,8±4,6	36,7±3,6
Экскреция аммиака, мкмоль/2 ч	71,3±5,1	72,0±4,8	67,9±6,1
Экскреция активных ионов водорода, нмоль/2 ч	3,5±0,7	4,4±0,9	3,2±0,4
Экскреция титруемых кислот (мкмоль/2 ч), стандартизованная по экскреции креатинина (мкмоль/2ч) на 100 г массы тела	7,7±0,8	6,6±0,6	7,3±0,7
Экскреция аммиака (мкмоль/2 ч), стандартизованная по экскреции креатинина (мкмоль/2ч) на 100 г массы тела	17,1±2,0	11,2±0,8 $p < 0,01$	13,4±1,1
Экскреция общих кислот, (мкмоль/2 ч)	104,3±8,0	114,9±8,9	104,4±9,1
Аммонийный коэффициент, %	68,6±1,6	62,7±1,4 $p < 0,05$	65,3±1,8

Примечание. n — число наблюдений; p — показатель достоверности отличий в сравнении с контрольной группой животных.

нами результаты позволяют сделать вывод о том, что гипертиреотическое состояние, вызванное экзогенным тироксином, сопровождается изменениями со стороны процессов фильтрации, канальцевой реабсорбции и секреции. Статистически достоверное повышение экскреции креатинина у крыс после введения тироксина позволяет говорить об усилении фильтрации. Функциональное состояние почек животных оценивали в условиях водного диуреза, следовательно, основной причиной более высокой концентрации креатинина в моче может быть стимуляция проксимальной реабсорбции. Такое рассуждение косвенно подтверждается отсутствием различий показателей относительного и абсолютного диуреза, хотя величина экскреции креатинина существенно выше у гипертиреотических животных. Напомним также, что у крыс, получавших в течение 7 дней тироксин, при суточной дозе 100 мкг на 1 кг массы тела выявлено закономерное снижение концентрации белка в моче и его экскреции. Как известно, реабсорбция белка протекает наиболее интенсивно именно в проксимальном отделе нефрона [8, 9]. Поскольку концентрация натрия в люменальной жидкости, поступающей в дистальный отдел нефрона в условиях водного диуреза, когда стенка дистального отдела практически непроницаема для воды, соответствует концентрации натрия в плазме крови [14], то, следовательно, дальнейшее понижение концентрации натрия в канальцевой жидкости полностью обусловлено работой дистальных механизмов реабсорбции данного катиона. Дистальный транспорт характеризуются, как высоко градиентный, но обладающий меньшей емкостью. Поэтому «перегрузка» дистальных механизмов реабсорбции натрия может привести к повышению его концентрации в конечной моче. Косвенным подтверждением стимуляции дистальных натрий-сберегающих механизмов является повышение концентрации калия в моче. Тем не менее, достоверного снижения натрий-калиевого коэффициента мочи не отмечается, что, вероятнее всего, обусловлено одновременным ростом концентрации натрия в конечной моче. Одной из возможных причин повышения натрийуреза может быть деэнергизация нефроцитов в условиях гипертиреотического состояния организма [3].

Со стороны кислотовыделительной функции почек при использовании данных доз тиреоидных гормонов не выявлено значительных изменений. Однако на фоне неизменных вели-

чин pH мочи и экскреции общих кислот отмечено достоверное снижение экскреции аммиака и, как следствие, уменьшение показателя аммонийного коэффициента при введении крысам тироксина.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. При введении крысам экзогенных тироксина и трийодтиронина наблюдаются изменения ионорегулирующей и кислотовыделительной деятельности почек.

2. Экзогенный тироксин вызывает более значительные изменения функционального состояния почек: как клубочковой фильтрации, так и канальцевой реабсорбции.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Алешин Б.В., Губский В.И. Гипоталамус и щитовидная железа.—М.: Медицина, 1983.—184 с.
2. Верещагина Г.В., Трапкова А.А., Кашулина А.П. Взаимодействие трийодтиронина с ядерно-рецепторным комплексом клетки — ключевое звено физиологического контроля жизнедеятельности организма // Успехи современной биологии.—1991.—Т. 111, вып. 1.—С. 59–72.
3. Гоженко А.И. Энергетическое обеспечение основных почечных функций и процессов в норме и при повреждении почек: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.—Черновцы, 1987.—368 с.
4. Жалко-Титаренко В.Ф. Водно-электролитный обмен и кислотно-основное состояние в норме и при патологии.—Киев: Здоровье, 1989.—198 с.
5. Михеева А.И., Богодарова И.А. К методике определения общего белка в моче на ФЭК-Н-56 // Лаб. дело.—1969.—№ 7.—С. 441–442.
6. Москалев Ю.И. Минеральный обмен.—М.: Медицина, 1985.—288 с.
7. Наточин Ю.В. Физиология почки. Формулы и расчеты.—Л.: Наука, 1974.—68 с.
8. Ратнер М.Я., Серов В.В., Томилина Н.А. Ренальные дисфункции.—М.: Медицина, 1977.—296 с.
9. Роговой Ю.Е. Механизм развития тубуло-интерстициальных повреждений: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.—Черновцы, 2000.—381 с.
10. Рябов С.И., Кожевников А.Д. Почки и обмен веществ.—Л.: Наука, 1980.—168 с.
11. Рябов С.И., Наточин Ю.В., Бондаренко Б.Б. Диагностика болезней почек.—Л.: Медицина, 1979.—256 с.
12. Смит Д., ДеФронцо Р.А. Инсулин, глюкагон и тиреоидные гормоны // Почечная эндокринология: Пер. с англ.—М.: Медицина, 1987.—С. 527–551.
13. Туракулов Я.Х., Ташходжаев Т.П., Артыкбаева Г.М. Активность конверсии тироксина в печени и почках крыс // Пробл. эндокринологии.—1991.—Т. 39, № 4.—С. 44–46.
14. Шюк О. Функциональное исследование почек.—Прага: Авиценум, 1981.—463 с.

Поступила в редакцию 03.05.2001 г.

© В.Н.Спиридонов, 2001
УДК 616.61-008.64-036.12-085.38-073.27-036.8

В.Н.Спиридонов

РАСЧЕТ ВЫЖИВАЕМОСТИ В ОТДЕЛЕНИИ ГЕМОДИАЛИЗА

V.N.Spiridonov

SURVIVAL ANALYSIS IN A HEMODIALYSIS DEPARTMENT

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

Ключевые слова: гемодиализ, выживаемость.

Key words: hemodialysis, survival.

Одной из оценок эффективности проводимого гемодиализного лечения хронической почечной недостаточности (ХПН) является расчет выживаемости больных. Определение выживаемости затруднено двумя обстоятельствами. Во-первых, наблюдение начинается при разной продолжительности основного заболевания и на разных уровнях развития процесса. Во-вторых, при длительном наблюдении создается группа больных, «исчезнувших из-под наблюдения». Эти трудности удается невелировать при вычислении показателей выживаемости методом построения таблиц дожития (статистический, динамический или актуаральный метод). Этот метод в настоящее время является лучшим методом оценки эффективности лечения по сроку жизни леченных больных. Если все больные умерли, то данные таблицы дожития полностью совпадают с показателями выживаемости, вычисленными прямым методом как отношение выживших больных к общему числу леченных в определенный промежуток времени. Для определения выживаемости больных на гемодиализе применяется расчет таблиц дожития так называемым «интервальным методом». Применение этого метода для диализных больных вызывает ряд затруднений по сравнению с другими группами больных. Прежде всего необходимо сформировать группу больных за несколько лет (не менее 5), так как имеются больные, длительно получающие лечение и больные относительно недавно взятые на гемодиализ. Учитывая ежегодную динамику больных (поступление новых больных, смерть от сопутствующих заболеваний, перевод на трансплантацию и в другие отделения), формирование группы наблюдаемых больных представляет определенные трудности. Для расчета выживаемости больных на гемодиализе предлагается так называемый «моментный» метод расчета таблиц до-

жития, который имеет ряд положительных моментов. Проведенный анализ расчета актуаральной выживаемости интервальным и моментным методом показал, что для расчета выживаемости диализных больных более предпочтителен моментный метод построения таблиц дожития. Моментный метод подразумевает оценку эффекта лечения в определенные «моменты» времени, в каждый из которых наступил только один неблагоприятный исход (в данном случае смерть больного).

Моментный метод более точен, чем интервальный. Хотя при небольших интервалах и значительном числе наблюдений (более 50) оба метода расчета таблиц дожития дают практически одинаковые результаты. Важным преимуществом моментного метода является возможность его применения при малом числе наблюдений и сравнительная простота расчета [1].

Если расположить больных в порядке увеличения продолжительности времени (x) прожитого ими до смерти или срока наблюдения для продолжающих наблюдаться, т. е. так, что $x_1 \leq x_2 \leq x_3 \dots \leq x_n$, то оценка эффекта (L_{xk}) производится на каждый K-й временной точке, в которой была смерть, по формуле:

$$L_{xk} = \prod_{i=1}^{i=k} \frac{(N_{xi} - n_{xi})}{(N_{xi} - n_{xi} + 1)},$$

где $\prod$ — знак произведения; N_{xi} — число больных, наблюдаемых к x_i -му моменту времени; n_{xi} — число умерших в x_i -й момент времени.

Важно, что лиц, продолжающих наблюдаться (K-интервалов между смертями тому назад), вычитают из числа наблюдений при расчете следующего показателя [$L_{x(k+1)}$], а умершие относятся к текущему моменту.

Практически расчет выполняется достаточно просто. На умершего больного заводят лист

бумаги с фамилией больного и точной датой его смерти.

Из документальных данных для всех оставшихся больных (компьютерная база данных) рассчитывается длительность их лечения в неделях на момент смерти умершего. В дальнейший расчет берут больных, длительность диализного лечения которых больше, чем у умершего больного. Если ведется диализный журнал, в котором ежедневно регистрируются больные с порядковым номером диализа, то расчет упрощается.

Лист заполняется фамилиями всех больных с их порядковыми номерами диализов, которые они получали в ближайшие два дня до смерти больного. Формируем группу больных, чей номер диализа превышает номер последнего диализа у умершего больного. Они составят группу больных, продолжающих получать лечение (N_x). Разделив порядковый номер диализа на три (при режиме три диализа в неделю), получим длительность диализного лечения в неделях. И так для каждого умершего больного.

Для наглядности произведем расчет таблицы дожития на основании данных годовых отчетов отделения хронического гемодиализа СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова за 1999–2000 г. Так как в 2000 г. в отделении умерли только 2 больных, пришлось объединить два года наблюдения. Все необходимые данные получены из «диализного» журнала, в котором регистрируется дата, фамилия больного и порядковый номер очередного сеанса гемодиализа. По длительности диализного лечения умершие расположились в следующем порядке:

- 1) Л-ов — 33 нед; 2) М-ов — 36 нед;
- 3) Ла-в — 39 нед; 4) И-ов — 230 нед;
- 5) Х-к — 373 нед; 6) О-н — 457 нед;
- 7) В-ов — 573 нед.

После смерти первого больного продолжали получать гемодиализ в течение 33 нед или более 73 человека. В момент смерти второго больного — 72 человека, для третьего умершего больного — 70, для четвертого — 46, для пятого — 24, для шестого — 19, для седьмого — 14 и 13 больных имели продолжительность диализного лечения более 573 нед.

На основании полученных данных в табл. 1 рассчитывается выживаемость (L_x , %) для отделения гемодиализа.

Из таблицы видно, что в течение 573 нед (более 11 лет) лечилось гемодиализом 79% больных.

Расчет средней ошибки табличных показателей выживаемости, определяемые по моментному методу, выполняется по формуле:

$$m_x = l_x \times \sqrt{\sum 1/(N_x - n_x) \times (N_x - n_x + 1)}.$$

Полученные данные представлены в табл. 2.

Объединяя данные табл. 1 и 2, можно заключить, что на диализном лечении более 11 лет (573 нед) находились $79,0 \pm 10,6\%$ больных.

По данным таблиц дожития возможно рассчитать среднюю продолжительность жизни больных на гемодиализе и ее дисперсию, которая может служить интегральным показателем длительности жизни больных для каждого конкретного отделения гемодиализа.

Средняя продолжительность жизни при моментном вычислении таблицы дожития определяется по формуле:

$$l_x^0 = \frac{\sum_{i=0}^i l(x_{i+1} - x_i)}{100}.$$

Дисперсия средней продолжительности жизни при моментном методе расчета определяется по формуле:

$$\sigma_{l_x^0}^2 = \frac{n}{n-1} \sum \frac{A_j^2}{(N_x - n_x) \times (N_x - n_x + 1)},$$

$$\text{где } A_j = \sum \frac{l_x(x_{j+1} - x_j)}{100}.$$

Расчет средней продолжительности жизни и ее дисперсии представлен в табл. 3.

Необходимо обратить внимание на вычисление A_j , которое начинается с последней строки: $A_7 = 316/100 = 3,2$; $A_6 = 98,7 + 3,2 = 101,9$; $A_5 = A_6 + 75,5 = 177,4$; $A_4 = A_5 + 135,1 = 312,5$ и т. д.

Таблица 1

Расчет выживаемости в отделении хронического гемодиализа СПбГМУ в 1999–2000 гг.

X	N_x	n_x	$N_x - n_x$	$p = \frac{N_x - n_x}{N_x - n_x + 1}$	L_x (%)
33	73	1	72	$72/73 = 0,9863$	98,63
36	72	1	71	$0,9863 \cdot 71/72 = 0,9726$	97,26
39	70	1	69	$0,9726 \cdot 69/70 = 0,9587$	95,87
229	46	1	45	$0,9587 \cdot 45/46 = 0,9379$	93,79
373	24	1	23	$0,9379 \cdot 23/24 = 0,8988$	89,88
457	19	1	18	$0,8988 \cdot 18/19 = 0,8515$	85,15
573	14	1	13	$0,8515 \cdot 13/14 = 0,7907$	79,07

Примечание. X — продолжительность диализного лечения в нед; N_x — число больных, продолжающих лечение; n_x — умершие больные; p — вероятность выживания за определенный период; L_x — выживаемость больных, %.

Например, в течение 573 нед (более 11 лет) лечилось гемодиализом 79% больных.

Таблица 2

Расчет средней ошибки табличных показателей выживаемости

X	N _x	n _x	(N _x -n _x)	L	(N _x -n _x)·(N _x -n _x +1)=a _x	1/a _x	Σ1/a _x	$\sqrt{\Sigma 1/a_x}$	±m _x
33	73	1	72	98,63	73·72=5256	0,00019	0,00019	0,0138	1,38
36	72	1	71	97,26	72·71=5112	0,000196	0,000386	0,0196	1,96
39	70	1	69	95,87	70·69=4830	0,000207	0,000593	0,0244	2,44
229	46	1	45	93,79	46·45=2070	0,00048	0,001073	0,0328	3,28
373	24	1	23	89,88	24·23=552	0,00181	0,002883	0,0537	5,37
457	19	1	18	85,15	19·18=342	0,00292	0,00575	0,0758	7,58
573	14	1	13	79,07	14·13=182	0,00549	0,01124	0,1060	10,60
577	8	0	8						

Примечание. X — число недель диализного лечения; N_x — число лечившихся больных; n_x — умерли; L — выживаемость, %; m_x — ошибка выживаемости, %.

Таблица 3

Расчет средней продолжительности жизни больных в отделении гемодиализа и ее дисперсии по таблице дожития, построенной моментным методом

X	Lx	Lx (X _{i+1} -X _i)	A _j	A _j ²	a _x =(N _x -n _x)·(N _x -n _x +1)	A _j ² /a _x
0	100	100·33=3300				
33	98,6	98,6·(36-33)=296	500,6	250600	5256	47,68
36	97,3	97,3·(39-36)=292	497,6	247606	5112	48,44
39	95,9	95,9·(229-39)=18221	494,7	244728	4830	50,67
229	93,8	93,8·(373-229)=13507	312,5	97656	2070	47,18
373	89,9	89,9·(457-373)=7552	177,4	31471	552	57,00
457	85,1	85,1·(573-457)=9872	101,9	10384	342	30,36
573	79,0	79,0·(577-573)=316	3,2	10	182	0,05
577		Σ53356				Σ281,4

$$I_x^0 = 53356/100 = 533,6 \text{ нед} = 10,26 \text{ лет}$$

$$\sigma_{I_x}^0 = \sqrt{281,4 \times \frac{14}{13}} = 16,2 = 0,31 \text{ года}$$

Примечание. X — продолжительность диализного лечения, нед; N_x — число больных, продолжающих лечение; n_x — умершие больные; Lx — выживаемость больных, %.

Таким образом, средняя продолжительность жизни больных в отделении гемодиализа СПбГМУ в 1999–2000 г. составила 10,26±0,31 года.

Средний срок лечения гемодиализом у умерших больных был равен 4,78±0,13 года, т. е. моментный метод расчета выживаемости в отделении гемодиализа (по умершим больным) учитывает длительность лечения всех пациентов.

В заключении для работы на компьютере приводится относительно *простая программа* на Turbo Pascal расчета моментным методом актуальной выживаемости больных.

```

program Serv; {Расчет выживаемости моментным методом}
uses crt;
label met1;
type
  star=array [0..20] of real;
  str = array [0..20] of integer;
var f:text;
  nd, bol, kol:str;
  a, al, ax, anxd, xnd, lx, sax, mx:star;
  dg, dgl, sumx, summ, smm, smml:real;
  i, n:integer;
  G, name_vg:string[10];
  Co:char;
BEGIN

```



```

met1: G:= ' ';
clrscr;
write ('Год исследования');
readln (G);
writeln;
write ('Число умерших больных за год');
readln (n);
writeln;
writeln ('Расположите больных в порядке длительности
их лечения');
for i:=1 to n do
begin
writeln;
writeln ('Больной No', i:2);
write ('Введите номер его последнего диализа');
write;
readln (ND[i]);
nd[i]:= nd[i] div 3;
if nd[i] mod 3=2 then nd[i]:=nd[i]+1;
writeln ('Введите количество больных, которые получа-
ли');
write ('диализ дольше, чем ', i, '-й больной, включая по-
следнего');
readln (bol[i]);
end;
writeln;
write ('Введите наименьший номер диализа следующего
живого больного');
readln (nd[i+1]);
nd[i+1]:=nd[i+1] div 3;
if nd[i+1] mod 3=2 then nd[i+1]:=nd[i+1]+1;
Lx[1]:=(bol[1]-1)/bol[1]*100;
for i:=2 to n do
Lx[i]:=Lx[i-1]*(bol[i]-1)/bol[i];
for i:=1 to n do
begin
kol[i]:= bol[i]*(bol[i]-1);
ax[i]:=1/kol[i];
end;
readln;
sax[1]:=ax[1];
for i:=2 to n do
sax[i]:=sax[i-1]+ax[i];
for i:=1 to n do
mx[i]:=Lx[i]*sqrt (sax[i]);
clrscr;
writeln ('Выживаемость больных в отделении в ', G, 'г. ');
writeln;
for i:=1 to 30 do
write ('-');
writeln;
writeln ('X нед Lx±mx %');
for i:=1 to 30 do
write ('-');
writeln;
writeln;
for i:=1 to n do
writeln (nd[i]:5, Lx[i]:12:2, '±', mx[i]:5:2);
writeln;
writeln ('Таким образом', nd[n]/52:5:2, 'года переживает',
Lx[n]:4:2, '±', mx[n]:2:2, '% больных');
readln;
{Расчет средней продолжительности жизни на диализе и
ее дисперсии}
clrscr;
sumx:=0;
for i:=1 to n do
begin

```

```

anxd[i]:=Lx[i]* (nd[i+1]-nd[i]);
writeln (i:2, Lx[i]:8:2, nd[i]:15, nd[i+1]:15, anxd[i]:20:2);
end;
for i:=1 to n do
sumx:=sumx+anxd[i];
sumx:=sumx+100*nd[1];
dg:=sumx/100;
{средняя длительность в неделях}
dgl:=dg/52; {длительность в годах}
{Расчет дисперсии средней длительности жизни}
xnd[n]:=anxd[n]/100;
for i:=n-1 downto 1 do
xnd[i]:=(anxd[i]/100+xnd[i+1]);
for i:=1 to n do
begin
a[i]:=xnd[i]*xnd[i];
al[i]:=a[i]/(bol[i]* (bol[i]-1));
end;
summ:=0;
for i:=0 to n do
summ:=summ+al[i];
smm:=sqrt (summ*bol[i]/bol[i-1]);
smm1:=smm/52;
writeln;
writeln ('Средняя продолжительность жизни больных на
гемодиализе в ', g, 'г. ');
writeln ('составила ', dg:4:2, '±', smm:4:2, 'нед ');
writeln ('или', dgl:4:2, '±', smm1:4:2, 'лет');
{Запись результатов в отдельный файл}
name_vg:='vg'+g+'.txt';
assign (f, name_vg);
rewrite (f); {создается новый текстовый файл}
writeln (f, n:2);
writeln (f, 'Выживаемость больных в отделении в ', G,
'г. ');
writeln;
for i:=1 to 30 do
write (f, '-');
writeln (f);
writeln (f, 'X нед Lx±mx %');
for i:=1 to 30 do
write (f, '-');
writeln (f);
writeln (f);
for i:=1 to n do
writeln (f, nd[i]:5, Lx[i]:12:2, '±', mx[i]:5:2 );
writeln (f);
writeln (f, 'Таким образом', nd[n]/52:5:2, 'г. переживает',
Lx[n]:4:2, '±', mx[n]:2:2, '% больных');
writeln (f);
writeln (f, 'Средняя продолжительность жизни больных
на гемодиализе в ', g, 'г. ');
writeln (f, 'составила', dg:4:2, '±', smm:4:2, 'нед');
writeln (f, 'или', dgl:4:2, '±', smm1:4:2, 'лет');
close (f);
{запись закончена}
{Не выходя из программы, можно посчитать данные за
другой год}
writeln ('Если продолжаете то <y> — иначе <любая>');
readln (Co);
if Co='y' then goto met1;
END.

```

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Двойрин В.В., Клименков А.А. Методика контрольных клинических испытаний.—М.: Медицина, 1985.—144 с.

Поступила в редакцию 10.05.2001 г.

IX ВСЕРОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ ПО ФИЗИОЛОГИИ
И ПАТОЛОГИИ ПОЧЕК И ВОДНО-СОЛЕВОГО ОБМЕНА
(САНКТ-ПЕТЕРБУРГ, 12–14 СЕНТЯБРЯ 2001 г.)

THE IX ALL-RUSSIA CONFERENCE ON PHYSIOLOGY
AND PATHOLOGY OF KIDNEYS AND WATER-SALT METABOLISM
(ST.PETERSBURG, SEPTEMBER 12–14, 2001)

© Л.Н.Иванова, 2001
УДК 612.015:612.465

Л.Н.Иванова

АКВАПОРИНЫ ПОЧЕК: СТРУКТУРА, ФУНКЦИЯ, РЕГУЛЯЦИЯ

L.I.Ivanova

AQUAPORINES OF THE KIDNEYS: STRUCTURE, FUNCTION, REGULATION

г. Новосибирск, Россия

Введение. Молекулярные механизмы транс-мембранного движения воды долгое время оставались неясными, хотя уже с 1950-х годов на основе биофизического анализа осмотического тока воды через эпителий кожи лягушки и мембрану эритроцитов было сформировано представление о существовании водных пор, пронизывающих липидный бислой [Koefeed, Johnson, Ussing, 1953; Macey, 1970]. Было обнаружено, что в эпителии различных частей нефрона также находятся пути облегченного движения воды: в проксимальных канальцах, характеризующихся высокой проницаемостью, и в собирательных трубках, где водная проницаемость регулируется вазопрессином [Burg, 1972]. Ультраструктурные исследования эпителия собирательных трубок позволили выявить, что увеличение проницаемости, вызванное вазопрессином, сопровождается появлением в апикальной мембране кластеров частиц в результате слияния с мембраной везикул, содержащих агрегаты этих частиц [Ganote et al., 1968; Grantham et al., 1969; Harmanchi et al., 1980]. Предполагалось, что внутримембранные частицы представляют собой селективные водные каналы, обеспечивающие высокую проницаемость эпителия.

Прогресс в изучении молекулярной природы водных каналов был достигнут за последнее десятилетие после открытия в 1988 г. в лаборатории Питера Агри [Denker et al., 1988] внутримембранного белка CHIP-28 (channel-forming integral protein, 28 kDa). В 1991 г. была изолирована кДНК CHIP-28 [Preston, Argre, 1991], и вскоре использование комплекса современных биофизических и молекулярно-биологических методов позволило изучить его структуру, оценить специфическую локализацию и исследовать функциональные свойства [Preston et al., 1992; Fushimi et al., 1993]. CHIP-28 был функционально идентифицирован как белок водных каналов, аквапорин (AQP1). К настоящему времени клонировано семейство аквапоринов (более 10 белков и их разновидности), формирующих водные каналы в

клеточных мембранах у млекопитающих, амфибий, различных беспозвоночных животных, растений и бактерий [Chrispils, Arge, 1994; Knepper, 1994; Verkman et al., 1996]. Нумерация аквапоринов, начиная с CHIP-28—AQP1, связана с последовательностью их идентификации.

Структура аквапоринов. Аквапорины — небольшие гидрофобные трансмембранные белки массой от 26 до 34 kDa [Knepper, 1994; Verkman, Mitra, 2000]. Полипептидная цепь каждого мономера 6 раз пронизывает мембрану. N- и C-терминалы и две петли локализованы в цитоплазме клетки, 3 петли расположены внеклеточно. Биохимические и структурные исследования показали, что в мембране аквапорины формируют гомотетрамеры, при этом каждый мономер образует собственную функциональную водную пору. Предполагается, что тетрамерная структура необходима для стабилизации индивидуальных мономеров. Предсказанный диаметр одиночной поры соответствует диаметру молекулы воды, ~3,8 Å, что обуславливает высокую селективность водных каналов [Zhang et al., 1993]. Сиквенс аквапоринов млекопитающих различного типа показал, что их аминокислотная идентичность лежит в пределах 19–52% [Preston et al., 1994; Shi et al., 1995; Bai et al., 1996]. Соответственно структуре генов, гомологии аминокислотной последовательности и функции в настоящее время выделяют строго специфичные «аквапорины» (AQP1, 2, 4, 5, 6 и 8), проницаемые только для воды, и «акваглицеропорины» (AQP3, 7 и 9), помимо воды, пропускающие глицерин, мочевины и даже более крупные молекулы [Knepper, 1994; Verkman et al., 1996]. Отличительной особенностью акваглицеропоринов является наличие в их молекуле дополнительных 15–20 аминокислот в экстраклеточных петлях С и Е. Специфичность тканевой локализации белков-аквапоринов соответствует их индивидуальной роли в транспорте жидкости через различные типы эпителиальных клеток [Verkman, Mitra, 2000].

Почечные аквапорины. Локализация. В почке млекопитающих и человека экспрессируются по крайней мере 4 типа аквапоринов (AQP1, 2, 3 и 4), где они опосредуют быстрый транспорт воды через высоко проницаемый эпителий и играют ключевую роль в процессе осмотического концентрирования и разведения мочи [Knerper et al., 1996]. AQP1 экспрессируется не только в почке, но в большинстве исследованных органов и тканей. Для проксимальных канальцев и нисходящего колена петли Генле характерен чрезвычайно высокий уровень AQP1. Количественное определение AQP1 в изолированных сегментах почечных канальцев выявило необычайно высокий уровень экспрессии этого белка (более 20 млн копий на клетку в проксимальном канальце и даже более — в нисходящем сегменте петли Генле). Такой экстраординарный уровень хорошо коррелирует с очень высоким коэффициентом водной проницаемости, характерным для этих сегментов нефрона. AQP1 практически не выявлен в тонком и толстом восходящих сегментах петли Генле, слабо проницаемых для воды, в дистальных извитых канальцах и собирательных трубках. Субклеточная иммулокализация AQP1 — апикальная и базолатеральная мембраны [Nielsen et al., 1993; Maeda et al., 1995], что объясняет быстрый водный транспорт через оба барьера, образуемых плазматическими мембранами.

Особую роль в процессе осмотического концентрирования играет система собирательных трубок, водная проницаемость которых регулируется вазопрессинном (VP). В собирательных трубках выявлены 3 типа аквапоринов: AQP2, AQP3 и AQP4. Норзерн-блот анализ экспрессии мРНК AQP2 в различных органах показал, что этот тип AQP синтезируется только в почке [Fushimi et al., 1993]. AQP2 локализован в апикальной мембране и в субмембранных везикулах главных клеток на всем протяжении собирательных трубок [Nielsen et al., 1993; Yamamoto et al., 1995; Kishore et al., 1996]. Такая локализация полностью согласуется с шаттл-гипотезой, соответственно которой агрегаты частиц перемещаются из внутриклеточных везикул в апикальную мембрану путем VP-стимулированного экзоцитоза [Wade et al., 1981]. Челночный процесс перемещения AQP2 продемонстрирован в изолированных канальцах до и после обработки вазопрессинном [Nielsen et al., 1995; Knerper et al., 1996]. Уровень экспрессии AQP2 достигает 12 млн копий на клетку, что коррелирует с высокой проницаемостью эпителия собирательных трубок в присутствии VP [Knerper et al., 1996].

AQP3 экспрессируется не только в почке, но и в других тканях (желудочно-кишечном трак-

те, селезенке) [Ishibashi et al., 1994]. В почке AQP3 выявляется так же, как и AQP2, в главных клетках кортикального и медуллярного сегментов собирательных трубок, с преимущественной локализацией в основании внутренней медуллы. В отличие от AQP2 он локализован в базолатеральных мембранах и практически отсутствует в цитоплазматических везикулах [Echevarria et al., 1994; Ecelbarger et al., 1995; Yamamoto et al., 1995]. AQP3 относится к группе акваглицеропоринов и, помимо воды, проницаем для мочевины [Echevarria et al., 1995; Verkman, Mitra, 2000]. Характерной особенностью AQP3 является его высокая чувствительность к препаратам ртути, при этом блокада проницаемости полностью снимается дитиотриетолом [Echevarria et al., 1994].

В базолатеральных мембранах главных клеток собирательных трубок локализован и AQP4, экспрессирующийся также в мозге, легких и скелетных мышцах [Jung et al., 1994]. В почке область его распространения ограничивается $\frac{2}{3}$ внутренней медуллярной части собирательных трубок. Во внутриклеточных везикулах, как и AQP3, AQP4 выявляется слабо. Хотя AQP3 и AQP4 локализованы в базолатеральной мембране, AQP4 распределен примерно одинаково в латеральном и базальном домене, тогда как AQP3 преобладает в латеральных лабиринтах [Terris et al., 1995]. AQP4 уникален среди других водных каналов, поскольку транспорт воды через него не ингибируется соединениями ртути [Ma et al., 1996]. Водная проницаемость базолатеральных мембран в 4 раза выше, чем апикальной [Flamion, Spring, 1990], что может быть объяснено конституционным присутствием AQP3 и AQP4. В условиях антидиуреза, когда массивные потоки воды идут через клетку, высокая проницаемость аквапоринов базолатеральной мембраны собирательных трубок является необходимым условием предотвращения внутриклеточных компартментов от разведения [Strange, Spring, 1987].

Регуляция системы аквапоринов почки. Соответственно современным представлениям, факторы, способные влиять на концентрирующую функцию почек, проявляют свое действие путем модуляции состояния аквапоринов в собирательных трубках. Вазопрессин (VP) — единственный из известных гормонов, способный быстро повышать водную проницаемость эпителия. Его эффект в изолированных канальцах и *in vivo* начинает проявляться в течение 40 с и достигает максимума к 40–50 мин [Wall et al., 1992]. При длительном водном дефиците у животных и человека уровень VP в крови резко повышен и, соответственно, длительное время сохраняется высокая проницаемость эпителия собирательных трубок.

В регуляции трансэпителиального водного транспорта выделяют 2 независимых механизма, реализующих эффект VP различной длительности на аквапорины:

- быстрая регуляция водной проницаемости (30–40 мин), которая является следствием перемещения AQP2 из внутриклеточных везикул и их встраивания в апикальную мембрану и

- долгосрочная регуляция проницаемости собирательных трубок при ограничении приема воды в результате увеличения биосинтеза AQP2.

Быстрая регуляция проницаемости собирательных трубок, экспрессирующих AQP2, достаточно полно охарактеризована. С использованием количественной иммуно-электронной микроскопии и других методов показано непосредственное влияние VP на перемещение AQP2 из внутриклеточных везикул в плазматическую мембрану. Этот эффект реализуется через V_2 рецепторы и цАМФ-зависимое фосфорилирование аквапорина протеинкиназой A по серину-256 [Knepper et al., 1996; Nishimoto et al., 1999]. Удаление из инкубационной среды гормона или понижение его уровня в крови при водной нагрузке приводит к обратному перемещению AQP2 в везикулы. Встраивание AQP2 в мембрану и его возвращение в субмембранные везикулы являются независимыми процессами и определяются взаимодействием VP с PGE_2 . PGE_2 не влияет на фосфорилирование AQP2 и его встраивание в мембрану, индуцированное VP, но стимулирует эндоцитоз AQP2 и его возвращение в цитоплазматический пул [Fushimi et al., 1997; Zelenina et al., 2000]. 2-дневное введение крысам индометацина приводит к поразительному сдвигу AQP2 из фракции внутриклеточных везикул во фракцию плазматических мембран внутренней медуллы [Ecelbarger et al., 1997]. Пока остается неясным, какие именно мембранные протеины везикул, содержащих AQP2, участвуют в «фиксации», их перемещение и слияние с мембраной и какова роль цАМФ-зависимого фосфорилирования везикулярных белков в этом процессе.

Длительная регуляция AQP2 осуществляется на геномном уровне. У крыс, дегидратированных 24–48-часовой водной депривацией, в собирательных трубках значительно увеличивается уровень мРНК аквапорина 2 и количество белка как в мембране, так и в везикулах [DiGiovanni et al., 1994; Terris et al., 1996; Kishoge et al., 1996]. Сигналом, стимулирующим транскрипцию гена AQP2 в условиях дегидратации, является, очевидно, VP, поскольку повышение содержания мРНК AQP2 наблюдалось при длительном (5 сут) введении гормона крысам Браттлборо, лишенным эндогенного VP, и этот эффект полностью блокировался при од-

новременном введении VP и антагониста рецепторов V_2 [Fujita et al., 1995; Hayashi et al., 1996; Terris et al., 1996]. Долговременный эффект VP на транскрипционном уровне осуществляется так же, как и быстрый эффект благодаря включению аденилатциклазного механизма с V_2 -рецепторов. Образующийся цАМФ в 2–3 раза повышает активность промотора гена AQP2, который содержит как цАМФ-респонсивный элемент (CRE), так и другие cis-элементы (AP сайт и SP1 сайт). Взаимодействие этих элементов приводит к активации промотора гена AQP2 и накоплению белка AQP2 [Hozawa et al., 1996; Matsumura et al., 1997; Yasui et al., 1997]. Водная нагрузка сопровождается быстрым снижением содержания мРНК (на 50% за 20 мин) вследствие деградации [Sasaki et al., 1998]. Таким образом, один и тот же посредник — цАМФ-используется вазопрессинном при осуществлении как краткосрочного, так и долгосрочного эффектов. Другие факторы, модулирующие диурез (гипокалиемия, гиперкальциемия, обструкция уретры и различные лекарственные препараты), очевидно, также реализуют свое действие на проницаемость собирательных трубок через систему аквапоринов, но прямые доказательства получены лишь для лития, который вызывает диурез путем резкого снижения AQP2 в апикальной мембране [Marples et al., 1995].

Регуляция AQP3 менее изучена. Быстрого перемещения AQP3 из везикул в базолатеральную мембрану не установлено. Следы AQP3 в везикулярных структурах скорее всего отражают перемещение белка из аппарата Гольджи в мембрану в процессе биосинтеза [Yamamoto et al., 1994]. В то же время долгосрочная регуляция AQP3 со значительным увеличением количества белка в почечной медулле при водной депривации или при длительном введении VP четко продемонстрирована [Nielsen et al., 1993; Echevarria et al., 1994; Ecelbarger et al., 1995]. Активность промотора гена AQP3 возрастает под влиянием форболовых эфиров, но не цАМФ, однако, индукция экспрессии мРНК AQP3 не столь выражена, как AQP2 [Umenishi et al., 1996]. У крыс Браттлборо инфузия VP вызывала индукцию экспрессии AQP3 так же, как и AQP2. Вероятно, VP активирует не только V_2 , но и V_1 -рецепторы, сопряженные с системой Ca^{2+} — протеинкиназа C. Активация этой системы стимулирует транскрипцию AQP3, вероятно, через AP2-элемент в промоторе гена [Inase et al., 1995]. Таким образом, вазопрессин дает долгосрочный эффект в одних и тех же клетках собирательных трубок через две различные сигнальные системы, стимулируя транскрипцию генов AQP2 и AQP3 и на длительное время повышая

проницаемость для воды апикальной и базолатеральной мембран.

Экспрессия AQP1, локализованного в проксимальных канальцах и нисходящих сегментах петель Генле, и AQP4, колокализованного с AQP3, не изменяется ни при остром, ни при длительном повышении уровня VP в крови.

Аквапорины в развивающейся почке. Известно, что в раннем возрасте почка млекопитающих не чувствительна к VP, и полная компетентность по отношению к этому гормону устанавливается к концу периода молочного вскармливания [Siga, Horster, 1991]. Очевидно, к этому времени должны быть сформированы все звенья внутриклеточных реакций, обеспечивающих физиологическую реакцию на гормон. Установлено, что у крыс в процессе развития возрастает экспрессия гена рецептора вазопрессина типа V_2 , увеличивается число рецепторов, изменяются их свойства [Соленов, Иванова, 1992, 1997; Hirasawa et al., 1994]. Сложный онтогенетический паттерн характерен для экспрессии гена α -субъединицы сопрягающего G_s -белка, рецепторных и каталитических свойств цАМФ-зависимой протеинкиназы [Иванова и др., 1990; Соленов и др., 1991; Зеленина и др., 1994]. Найдены изменения и в конечном звене цепи реакций, индуцируемых VP. Выявлено прогрессирующее нарастание экспрессии гена AQP2, формирующего водные поры в апикальной мембране клеток эпителия собирательных трубок. Количество белка AQP2 также возрастает, но корреляция с активностью гена AQP2 устанавливается лишь к концу периода молочного вскармливания [Solenov et al., 1999]. Процесс транслокации AQP2 из внутриклеточных везикул в мембрану в условиях дегидратации или действия dDaVP проявляется как у взрослых, так и новорожденных крыс, однако, у последних при этом не наблюдается увеличения осмоляльности мочи [Bonilla-Felix, Jiang, 1997], что дает основание прийти к заключению, что хотя экспрессия AQP2 играет значительную роль в развитии концентрирующей функции почек, но это не является главным лимитирующим фактором и необходимо формирование единой консолидированной системы, способной реализовать трансдукцию и реализацию сигнала VP.

Аквапорины и патология водного обмена. Для оценки вклада аквапоринов в патогенез различных нарушений водного обмена в настоящее время используются экспериментальные модели, у которых методом направленного трансгена «выбит» ген аквапорина определенного типа (нокаутные мыши) [Ma et al., 1999; Verkman, 1999]. У таких животных найдены множественные фенотипические отклонения, соответствен-

но, основной функции аквапоринов: дефект концентрирующей функции при нокауте гена AQP3, дефект продукции слюны у AQP5-нокаутов, нарушение водного баланса в мозге при нокауте гена AQP4, крайне низкая водная проницаемость в легочной ткани при нокауте AQP1 и AQP5. Экспрессия аквапорина в ткани в норме еще недостаточна для суждения о его физиологической или патогенетической роли. Например, хотя AQP4 экспрессируется, помимо мозга, почки и легкие, также в париетальных клетках желудка и плазмолемме скелетных мышц, нокаут гена AQP4 не сопровождается дисфункцией этих последних органов [Verkman, 1999].

В отличие от аквапоринов других типов, даже незначительные мутационные нарушения структуры AQP2 у человека и животных фенотипически четко проявляются в виде выраженного нефрогенного несахарного диабета. В 1994 г. впервые была описана редкая форма не сцепленного с X-хромосомой нефрогенного диабета, причиной которого явилась мутация в структуре AQP2 [Deen et al., 1994]. К настоящему времени у больных с нефрогенным диабетом выявлены более 25 мутаций различного типа, в результате которых либо полностью выключается ген AQP2, либо происходит задержка биосинтеза белка на уровне плазматического ретикулума или аппарата Гольджи [Tamarappoo et al., 1994; Deen et al., 1995; Kamsteed et al., 1999]. Приведенные в литературе случаи наследственного нефрогенного диабета были отнесены к аутосомно-рецессивному типу, а обнаруженные при этом мутации в молекуле AQP2 локализованы в разных сайтах и могли быть как одиночными, проявляющимися в гомозиготе, так и компаундами у гетерозигот [Van Lieburg et al., 1994; Bichet et al., 1995; Mulders et al., 1997]. Мутация в гене другого почечного аквапорина (AQP1) может не проявляться столь драматически, как при нарушении AQP2. Описаны 3 исключительно редких случая, когда у фенотипически совершенно здоровых субъектов была выявлена мутация в структуре AQP1, единственным проявлением которой оказалось снижение водной проницаемости эритроцитов [Preston et al., 1994].

Экспрессию AQP2 исследовали во многих экспериментальных моделях. Найдены повышение уровня мРНК AQP2 и содержание белка в почке крыс при циррозе печени, что обуславливало выраженный антидиурез. Введение препаратов лития, гипокалиемия, обструкция мочеточников и низкобелковая диета вызывали развитие полиурии. Оказалось, что в основе этого симптома лежит значительное снижение экспрессии AQP2 [Marples et al., 1995, 1996; Stands et al., 1996].

Экспрессия аквапоринов начинает использоваться в диагностических целях. Иммуногистохимическое выявление AQP2 оказалось необходимым для установления процента клеток, происходящих из собирательных трубок при аутосомно-доминантном поликистозе почек [Hayashi et al., 1997]. Иммуногистохимическое окрашивание AQP1 и AQP2 позволило определить, из какого сегмента нефрона происходит карцинома почек [Kageyama et al., 1996]. Изучается диагностическая ценность недавно обнаруженной экскреции AQP2 с мочой [Rai et al., 1997; Saito et al., 1997].

Значительное внимание уделяется поиску блокаторов аквапоринов для создания фармакологических препаратов, которые найдут применение в клинике для коррекции отека мозга, отека легких, в качестве средств для снижения внутричерепного и внутриглазного давления и т. д. [Verkman, Mitra, 2000]. С этой целью используется комплекс современных молекулярно-биологических методов, применяемых для изучения структуры и функции аквапоринов. Пока известно лишь одно соединение, ингибирующее транспорт воды через большинство аквапоринов. Это — сульфгидрильные производные ртути, но они слишком токсичны для использования *in vivo*.

Заключение. Несмотря на стремительный прогресс в изучении структуры и функции аквапоринов, остаются нерешенными многие вопросы. Мало известно о внутримолекулярных взаимодействиях и механизме проникновения воды через мономер. Неясно, какие особенности структуры определяют проницаемость молекулы акваглицеропорина для мочевины, глицерина и некоторых низкомолекулярных веществ. Необходимы исследования по идентификации взаимодействия как между аквапоринами и другими компонентами мембраны, так и между аквапоринами и цитоплазматическими белками. Хотя фенотипические проявления у нокаутных мышей дали возможность выявить функциональную роль аквапоринов в различных органах, но остаются практически не выясненными механизмы регуляции их биосинтеза, перераспределения и деградации. В то же время, изменение локализации, структуры, свойств и регуляции аквапоринов могут быть ведущими факторами в развитии многих патологических состояний, таких как неонатальная дисфункция легких, гипертония, отек мозга, сахарный диабет и др. Понимание функции и регуляции аквапоринов позволит разработать новые принципы коррекции нарушений водного гомеостаза как у детей, так и у взрослых.

© Ю.В.Наточин, 2001
УДК 612.014.462:[612.46+616.61-092

Ю.В.Наточин

АУТАКОИДЫ В РЕГУЛЯЦИИ ФУНКЦИИ И РАЗВИТИИ ДИСФУНКЦИЙ ПОЧКИ

Yu. V. Natochin

AUTOCOIDS IN THE REGULATION OF FUNCTIONS AND DEVELOPMENT OF RENAL DYSFUNCTIONS

Санкт-Петербург, Россия

Одним из основных постулатов классической физиологии является признание определяющего значения поддержания постоянства физико-химических параметров жидкостей внутренней среды, иными словами, водно-солевого гомеостаза, поскольку от этого зависит нормальное функционирование клеток любой системы организма. В докладе будет дано строгое определение термина гомеостаз, представлены новые данные, позволяющие оценить роль почки в этом процессе, охарактеризована функциональная организация системы регуляции, дефекты которой приводят к дисфункции почки, а компенсаторные возможности систем регуляции способствуют снижению неблагоприятных последствий патологического процесса. Особое внимание предполагается уделить соотношению в поддержании постоянства осмоляльности и ионного состава жидкостей внутренней среды трех основных компонентов системы регуляции — нервной системы, эндокринной системы и аутакоидов, местно образующихся и локально действующих физиологически активных веществ.

ГОМЕОСТАЗ. Во второй половине XIX в. К.Бернар ввел понятие о среде внешней, в которой живет организм, и внутренней среде, которая окружает каждую из клеток организма и предназначена для создания оптимальных условий их существования. В 1929 г. У.Кэннон предложил термин — гомеостаз. В современном понимании и применительно к рассматриваемой теме доклада гомеостаз — постоянство состава и объема жидкостей внутренней среды, что необходимо для оптимальных условий деятельности любой из клеток.

Гомеостаз касается именно внеклеточной жидкости, стабильности условий среды, окружающей клетки, но неприемлемо использование этого термина по отношению к внутриклеточной жидкости. Не может быть гомеостаза

клетки — ее возбуждение, активация, угнетение являются разными формами нормы физиологического состояния и в это время внутри клетки резко меняется концентрация ряда ионов и биологически активных веществ. Примером может быть изменение концентрации ионов кальция: в плазме крови концентрация свободных ионов Са удерживается очень жестко на уровне 1,15 ммоль/л, предел колебаний составляет лишь немногим более 1%. В клетке концентрация Ca^{2+} колеблется в пределах 10^{-7} – 10^{-8} моль, а при действии медиаторов или гормонов она временно может внутри клетки возрасти в десятки раз, поскольку Ca^{2+} относится к числу вторичных посредников в клетке.

В нашей лаборатории были исследованы некоторые физико-химические показатели сыворотки крови здоровых людей в обычных и экстремальных условиях, у пациентов при ряде патологических состояний. Оказалось, что наиболее строго системы регуляции контролируют осмоляльность внеклеточной жидкости, концентрацию в ней свободного Ca^{2+} , pH, более высока вариабельность концентрации ионов Na^+ , K^+ и других веществ. Вариабельность всех этих показателей растет при патологических и экстремальных условиях.

Особое значение поддержания постоянства осмоляльности крови обусловлено тем, что от него зависит объем клеток: растет осмоляльность крови — объем клетки уменьшается, наступает гипоосмия клетки набухают. При гиперосмии через водопроницаемую плазматическую мембрану из клетки оттекает вода во внеклеточную жидкость. Возрастает потребление воды человеком при отсутствии адекватной реакции почки, наступает гипоосмия и вода по водным каналам (аквапоринам) поступает в клетки, они набухают. Изменение объема клеток, естественно, изменяет ход метаболизма в клетке, меняет ее функциональное состояние,

реакцию на регулирующие внеклеточные воздействия.

ВАЗОПРЕССИН И АУТАКОИДЫ. Почки обеспечивают стабильность осмоляльности крови, реагируя на секрецию вазопрессина. Сигнал об осмоляльности крови от осморецепторов передается к нейронам ядер гипоталамической области. При гиперосмии эти нейроны активируются, в кровь человека секретируется аргинин-вазопрессин (антидиуретический гормон — АДГ). В базолатеральных мембранах клеток собирательных трубок имеются рецепторы вазопрессина. После взаимодействия вазопрессина с V_2 -рецепторами мембран в клетке увеличивается концентрация цАМФ, который активирует протеинкиназу А и в люминальную мембрану встраивается аквапорин 2. Итог — увеличение проницаемости клеток канальца для воды, усиление ее всасывания в кровь. Согласно этой общепринятой схеме, осмотический гомеостаз зависит от эффективности осморегулирующего рефлекса и концентрации в крови одного гормона — вазопрессина.

Однако один наш эксперимент поколебал эту схему. Опыты были проведены на изолированном мочевом пузыре лягушки, который участвует в осморегуляции у амфибий наряду с почками, а клетки его эпителия реагируют на АДГ так же, как и клетки эпителия собирательных трубок почек млекопитающих. АДГ увеличивает проницаемость клеток для воды в 50 раз и более. Через некоторое время физиологический раствор, содержащий АДГ, меняли на такой же чистый раствор, но без гормона. Возросшая проницаемость для воды медленно в течение 15–20 мин снижалась. Чтобы ускорить снижение проницаемости для воды, возникло предположение, что надо более энергично отмыть АДГ частыми сменами физиологического раствора. Результаты этих опытов оказались противоположными ожидаемым. Вначале проницаемость для воды стала снижаться, а затем увеличилась до значений, сопоставимых с действием АДГ. Для объяснения этой парадоксальной ситуации возникло предположение, что восстановление водонепроницаемости тоже является регулируемым процессом, клетки выделяют местно действующее физиологически активное вещество, восстанавливающее водонепроницаемость эпителия. Это предположение было проверено в опытах, где АДГ не добавляли, а каждые 10–15 мин сменяли физиологический раствор на свежий. Это привело к увеличению проницаемости для воды, как и после добавления АДГ. Нами было показано, что внутриклеточный молекулярный механизм повышения проницаемости тот же, что при действии АДГ — аккумуляция в клетке цАМФ сопровож-

дается возрастанием проницаемости и в люминальной мембране клетки происходит образование агрегатов внутримембранных частиц. Эти результаты позволили разработать представление о роли аутокоидов в регуляции проницаемости для воды. Биохимическая идентификация веществ, снижающих проницаемость для воды, показала, что клетки выделяют аутокоиды, которые представляют собой эйкозаноиды, в частности простагландин E_2 , E_1 . После добавления простагландинов E_2 , E_1 , $F_{2\alpha}$ к раствору у серозной оболочки проницаемость клеток для воды снижалась до нормальных низких значений.

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ АУТАКОИДОВ. Представленные выше данные показали роль аутокоидов в регуляции водонепроницаемости клеток эпителия осморегулирующих органов. Естественно возникал вопрос о клиническом значении этих результатов. Нами были выполнены исследования в педиатрической и нефрологической клиниках. Одной из частых форм патологии у детей является ночной энурез, которым страдают от 15 до 28 % детей. Одна из гипотез объясняет этот дефект извращенным ритмом секреции вазопрессина — ночью он снижен и в результате наблюдается большой диурез, а из-за дефекта восприятия увеличенного поступления жидкости в мочевой пузырь во время глубокого сна наблюдаются эксцессы в форме энуреза. Наряду с таким вариантом патогенеза существует и иной. Результаты наших исследований показали, что у этих детей снижена реабсорбция ионов в толстом восходящем отделе петли Генле, в результате почка выделяет больше ионов и осмотически связанной с ними воды, это обуславливает увеличение ночного мочеотделения. Снижение всасывания ионов клетками этих канальцев могло быть обусловлено недостаточной секрецией в кровь вазопрессина либо его неэффективным действием, если какие-то факторы препятствуют реакции клетки на гормон, такую роль могла играть избыточная секреция аутокоидов у этих пациентов: была выявлена усиленная секреция в почке простагландина E_2 .

Полученные результаты показали эффективность лечения пациентов с ночным энурезом десмопрессином, хороший результат у части детей наблюдался при их лечении блокаторами простагландинсинтазы, уменьшающими секрецию аутокоидов. Нами была высказана мысль о существовании специальной группы заболеваний аутокоидозов, патогенез которых основан на избыточной (или недостаточной) локальной секреции аутокоидов, что и определяет клиническую картину болезни. С другой стороны, выявлены заболевания, при которых усиление секреции аутокоидов играет компенсаторную роль

и помогает дольше сохранять функциональную эффективность почки. Оказалось, что на конечных стадиях ХПН секреция в почке простагландина E_2 снижает реабсорбцию ионов в толстом восходящем отделе петли Генле, что способствует увеличению диуреза, выделению конечных продуктов обмена и позволяет дольше сохранить жизнь пациентов до диализа.

Важное значение аутокоиды играют в обеспечении различных функций, в частности, в регуляции артериального давления. Вазоконстрикцию вызывают эндотелин, простагландин $F_{2\alpha}$, тромбоксан A_2 , в релаксации участвуют NO, простагландин I_2 , эндотелий гиперполяризующий фактор и др. Эти вещества регулируют тонус сосудов наряду с эфферентными нервами, ангиотензином II, катехоламинами, вазопрессином и т. п. Выявление множественности факторов, которые могут участвовать в регуляции функций почки, регуляции сосудистого тонуса выдвигают проблему взаимозависимости действия веществ на клетку, выбор стратегии лечения в зависимости от сдвига в

деятельности каждой из регулирующих систем для получения желательного результирующего эффекта.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Представленные данные показывают, что в регуляции водного обмена важную роль играют аутокоиды, по-видимому, представляющие собой еще один уровень регуляций кроме нервной и эндокринной систем. В 90-х годах были открыты лептины, образующиеся в клетках белого жира вещества, сигнализирующие о состоянии пищевых депо, регулирующие центр аппетита. В докладе обсуждается вопрос о причинах определяющей роли аутокоидов в процессе эволюции в системах организма, имеющих отношение к воде и еде. Результаты исследований позволили показать значение аутокоидов в регуляции водно-солевого обмена в здоровом организме и при ряде форм патологии у человека.

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

© Коллектив авторов, 2001
УДК 616.61-002-036.12-036.65-092

И.Е.Тареева, И.М.Кутырина, М.Ю.Швецов, Е.Б.Оконова, Е.С.Камышова

АНГИОТЕНЗИН II КАК ФАКТОР ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКИХ НЕФРИТОВ

I.E.Tareeva, I.M.Kutyryna, M.Yu.Shvetsov, E.B.Okonova, E.S.Kamyshova

ANGIOTENSIN II AS A FACTOR OF PROGRESSION OF CHRONIC NEPHRITES

Москва, Россия

Механизмы прогрессирования гломерулонефритов (ГН) — одна из основных проблем современной нефрологии; ее важность определяется частотой заболевания лиц трудоспособного возраста и неуклонным развитием хронической почечной недостаточности (ХПН), а затем и терминальной почечной недостаточности (ТПН), требующей лечения диализом и трансплантацией почки. Целью изучения механизмов прогрессирования является разработка методов торможения прогрессирования, которые позволили бы остановить или хотя бы замедлить развитие ХПН и максимально продлить консервативный додиализный период болезни.

Прогрессирование ГН после воздействия различных начальных факторов определяют следующие процессы: пролиферация мезангиальных клеток, накопление мезангиального матрикса и поражение стенки капилляров клубочка, в первую очередь эндотелия и базальной мембраны (БМ), приводящие через активацию основных медиаторов — трансформирующего фактора роста бета (TGF β), ИЛ-1, ФНО α и ряда других — к склерозу интерстиция и гломерулосклерозу.

Эти достаточно стереотипные процессы могут быть вызваны иммунными и неиммунными механизмами.

Иммунные механизмы играют ведущую роль на начальных этапах болезни; неиммунные механизмы становятся ведущими при снижении функции почек.

Среди неиммунных механизмов прогрессирования основное значение придается гемодинамическим механизмам — артериальной гипертензии и внутриклубочковой гипертензии, метаболическим нарушениям; в последние годы большая роль отводится протеинурии.

Уникальным для заболеваний почек с их особым кровоснабжением является гемодинамический механизм прогрессирования, включающий в себя эффекты системной артериальной

гипертензии (АГ) и внутриклубочковой гипертензии.

Системная АГ повреждает почки двумя путями. С одной стороны, при стойкой АГ в результате хронической перегрузки, деструктивного воздействия гемодинамического фактора, а также пропитывания стенок сосудов плазменными белками в них происходят характерные изменения: гиперплазия интимы, ее гиалиноз и др. В результате деформации и утолщения стенок сосудов уменьшается их просвет, что способствует тромбозам и может привести к ишемии клубочков и развитию диффузного гломерулосклероза.

Второй путь, имеющий место лишь в условиях почечной патологии — нарушение ауторегуляции внутрпочечной гемодинамики, передача системного АД на клубочки. В физиологических условиях почки защищены от влияния системной АГ механизмом ауторегуляции; этот феномен заключается в повышении тонуса приводящей почечной артериолы в ответ на высокое системное АД, за счет чего повышенное АД не передается на клубочки; при этом прегломерулярные артерии и артериолы играют роль защитного барьера. Если склерозированные прегломерулярные сосуды теряют способность к изменению своего тонуса в ответ на повышение системного АД, то оно передается на клубочковые капилляры, способствуя развитию внутрпочечной гипертензии, проявляющейся феноменом гиперфилтрации, повреждающей почки.

Впервые феномен гиперфилтрации был изучен В.Brenner, Т.Hostetter и соавт., которые создали модель гемодинамического прогрессирования нефропатий. В условиях, когда число функционирующих нефронов снижено, оставшиеся начинают работать с повышенной нагрузкой, что обеспечивается сужением выносящей артериолы в результате снижения синтеза вазодилаторов (ПГ, оксида азота) и повыше-

ния синтеза вазоконстрикторов (эндотелина, тромбоспандина). При этом повышение внутриклубочкового давления можно рассматривать как извращенную компенсаторную реакцию, направленную на поддержание депурационной функции почек. Более поздние исследования показали, что эта ситуация может развиваться и у больных с нефропатиями без нарушения функции почек — вследствие патологической активации гормональных факторов. При одновременном наличии системной гипертензии эти эффекты суммируются.

Механизмы повреждающего действия внутриклубочковой гипертензии на почки разнообразны. Гидродинамическое поражение сосудистой стенки клубочка, приводящее к возникновению или усилению протеинурии, увеличение прохождения макромолекул через мезангий и пролиферация мезангиальных клеток — все это приводит к активации макрофагов и моноцитов, экспрессии широкого спектра цитокинов — факторов роста и в конечном счете — к накоплению компонентов внеклеточного матрикса и развитию гломерулосклероза.

Другим важным фактором прогрессирования нефритов является протеинурия. Многие десятилетия протеинурия рассматривалась лишь как маркер тяжести поражения почек. Однако в последние десятилетия клинические и экспериментальные исследования привели к установлению повреждающей роли протеинурии и определили основные механизмы этого повреждения, направленного на каналы и интерстиций. При нарушении проницаемости БМ белки, фильтрующиеся в повышенном количестве, поступают в просвет проксимального канальца, усиленно захватываются путем эндоцитоза клетками канальцевого эпителия и накапливаются в клетках. Перегрузка клеток белками приводит к набуханию и разрушению лизосом, разрывам в канальцевой БМ с выходом в интерстиций лизосомального содержимого, хемоаттрактантов (в том числе привлекающего моноциты белка MCP-1, а также RANTES), остеопонтина, цитокинов, что вызывает местный воспалительный процесс, с активацией макрофагов и фибробластов.

Процессы местного воспаления в определенной степени соответствуют природе того или иного белка. Наиболее токсичны альбумин, липопротеины, комплемент и комплексы трансферрина с железом. Имеются данные, что сама по себе перегрузка канальцевой жидкости альбумином и другими белками может нарушать регуляцию работы канальцевых клеток с выделением ими воспалительных и вазоактивных молекул в интерстиций; при этом значительно повышается синтез эндотелина канальцевыми

клетками. В некоторых экспериментальных моделях при развитии выраженной протеинурии проксимальные канальцы становятся основным местом синтеза эндотелина.

Ключевую роль в развитии системной АГ играет системный ангиотензин II (АII), а в гемодинамических нарушениях в почечных клубочках и вызываемой ими протеинурии имеет значение активация АII, вырабатываемого локально в ткани почки. Кроме того, выявлены и другие, потенциально повреждающие почки, эффекты АII — в том числе прямое действие на мезангиальные клетки, а также прямое (помимо протеинурии) действие на интерстиций — через повышение синтеза TGF β , что ведет, с одной стороны, к отложению патологических коллагенов матрикса (I и IV типа), а с другой — через повышение ингибиторов металлопротеиназ и снижение протеиназ — к уменьшению разрушения компонентов внеклеточного матрикса, и в целом — к его накоплению, т. е. к развитию тубулоинтерстициального склероза.

В связи с такой глобальной ролью активации АII в настоящее время признается, что фармакологическая блокада его эффектов является потенциальным способом защиты почки. Для этого используются ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), блокирующие его внутрипочечный синтез. Напомним, что АПФ переводит ангиотензин I в АII и разрушает обладающий сосудорасширяющим действием брадикинин; соответственно, блокада АПФ резко (хотя и не полностью, так как часть АII образуется под действием химазы и других протеаз) снижает внутрипочечный синтез АII и способствует накоплению в тканях брадикинина. Применяются различные препараты: каптоприл, эналаприл и др.

В многочисленных экспериментальных и клинических исследованиях показано, что эти препараты не только снижают системное АД, но и уменьшают внутриклубочковую гипертензию и гиперфильтрацию и выраженность протеинурии особенно при ограничении приема натрия, а также блокируют факторы роста. И главное, в многолетних многоцентровых плацебо-контролируемых исследованиях (MDRDS, REIN, AIPRI) показано, что длительное применение ингибиторов АПФ (иАПФ) тормозит развитие и прогрессирование ХПН, значимо удлиняя срок жизни больных до диализа. Так, в исследовании AIPRI (больные с исходной СКФ 44,9 мл/мин) длительность жизни до начала диализа больных, получавших беназеприл, превысила на 4 года длительность жизни больных, получавших плацебо. В исследовании REIN у больных с высокой исходной протеинурией

(5, 6 г/сут) и величине СКФ 47,3 мл/мин, получавших рамиприл, ТПН наступила через 6,65 лет, а у получавших плацебо — через 3,06 года, т. е. препарат вдвое удлинит срок диализной жизни больных.

Мы оценили влияние иАПФ на АД, внутриклубочковую гемодинамику, функцию почек и протеинурию более, чем у 200 больных с ХГН. Способность тормозить развитие почечной недостаточности было оценено в рандомизированном исследовании у 52 больных с хроническим ГН на фоне корригированного АД. Для этого 26 больных получали иАПФ и 26 — традиционную гипотензивную терапию (ингибиторы Са, бета-блокаторы и др.). Больные обеих групп в период обследования имели нормальные цифры АД, не отличались по возрасту, длительности заболевания и АГ, выраженности протеинурии. Срок наблюдения составил 44 мес; темп прогрессирования оценивали по времени до удвоения уровня креатинина крови или развития ХПН. За время наблюдения в леченной иАПФ группе удвоение креатинина или ТПН наступили у 5 больных — у 4 с протеинурией, превышающей 3 г/сут и у 1 — с меньшими значениями протеинурии; в контрольной группе — соответственно, у 7 и 3 больных, т. е. в 2 раза чаще.

Лечение иАПФ у части пациентов приводит к побочным явлениям, иногда достаточно серьезным. Первые два — гиперкалиемия и повышение креатинина сыворотки — чаще наблюдаются у больных с уже имеющейся ХПН и у людей пожилого возраста, почему эти две категории относятся к группам риска. Кашель связан с повышением уровня брадикинина, ангионевротический отек — с аллергической реакцией.

Противопоказания к назначению иАПФ включают в себя стеноз обеих почечных артерий, беременность и др.

Стремление уменьшить побочные эффекты и сделать блокаду АП более полной (как мы говорили выше, часть АП образуется из АІ под действием не АПФ, а химазы и других протеаз) привело к разработке другой группы препаратов — блокаторов тканевых рецепторов АП (БРА). Экспериментальные данные и отдельные клинические наблюдения показали, что БРА (лозартан, ирбесартан и др.) влияют на гемодинамику и

протеинурию так же, как иАПФ. Длительных контролируемых исследований, которые позволили бы оценить влияние БРА на прогрессирование нефропатий, пока нет.

Мы провели лечение лозартаном в течение 3–6 мес 13 больным с хроническим ГН, с исходной протеинурией $3,81 \pm 0,92$ г/сут и уровнем креатинина $1,5 \pm 0,2$ мг/дл, сравнив (в рандомизированном проспективном исследовании) результаты с результатами лечения 13 аналогичных больных ингибиторами АПФ. Снижение АД наступило в обеих группах к концу 1 мес лечения и сохранялось в последующие месяцы. Существенное снижение протеинурии у больных, леченных лозартаном, отмечено к 3-му мес терапии (с $3,81 \pm 0,92$ до $2,06 \pm 0,69$ г/сут, $p < 0,05$), и продолжалось до 6 мес. Улучшение внутриклубочковой гемодинамики, оцениваемой по величине почечного функционального резерва (ПФР), отмечено у 4 из 7 больных со сниженным ПФР (при лечении иАПФ — у 4 из 12). Побочного действия препарата не отмечено ни в одном случае.

Таким образом, эта группа препаратов представляется перспективной, хотя широко рекомендовать их пока не стоит — до появления результатов больших исследований. Следует сказать, что противопоказания для назначения БРА таковы же, как для иАПФ.

Упомянем еще об одном аспекте блокады РАС в целом. Имеются указания, что активность АП и, соответственно, скорость прогрессирования ГН связаны с полиморфизмом гена АПФ, а именно — выше у лиц с DD-генотипом. В наших наблюдениях скорость прогрессирования ГН не зависела от генотипа АПФ, однако после 3-месячного лечения иАПФ- и БРА-протеинурия снизилась только у лиц с II- и ID-генотипами; после 6 мес лечения эта разница исчезла.

Таким образом, системный и локально-почечный гормон ангиотензин II можно рассматривать как основной, стержневой фактор прогрессирования почечной недостаточности. Его воздействие осуществляется через изменения системной и внутрисочечной гемодинамики, через влияние на протеинурию и за счет прямых пролиферативного и иммуномодулирующего эффектов.

© Я.Ю.Багров. 2001
УДК 616-005.98-092

Я.Ю.Багров

ОТЕКИ: ПАТОГЕНЕЗ И КЛИНИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ

Ya. Yu. Bagrov

EDEMAS: PATHOGENESIS AND CLINICAL PHYSIOLOGY

Санкт-Петербург, Россия

В споре между каузалистами и кондиционалистами механизмы образования отеков были бы серьезным доводом в пользу последних. Ни один из известных механизмов ретенции натрия и воды и даже их комбинация не приводят однозначно к появлению отеков. Для этого нужен целый комплекс условий, оценить которые позволяет лишь углубленное клиническое наблюдение. Анализ всей совокупности признаков болезни с учетом реакции органов, непосредственно не участвующих в болезни, составляет суть клинической физиологии. При таком подходе исследуют не только механизм развития болезни, но и условия выживания, т. е. способности жить при наличии болезни. Фрагменты понимания механизма образования и стабилизации генерализованных отеков с позиции клинической физиологии излагаются ниже.

Отеки при заболеваниях почек. В этом разделе речь идет прежде всего о нефротическом синдроме (НС). Одним из важнейших достижений в изучении отеков при этом состоянии является выделение экстраренальных и интра-ренальных механизмов их возникновения и стабилизации [3]. Эти механизмы могут функционировать как последовательно, так и одновременно. В первом случае говорят о первичной и вторичной ретенции натрия. Каскад экстраренальных реакций включает симпатическую и ренин-ангиотензиновую системы, альдостерон и вазопрессин. Активация их происходит в результате гиповолемии, связанной с потерей белка и гипоальбунемией. Однако даже полный набор всех необходимых компонентов далеко не всегда завершается развитием отеков. Результат зависит от целого ряда дополнительных условий — состояния сосудистой стенки и интерстиция, скорости кровотока, соотношения альбуминов и глобулинов в плазме крови. Самопроизвольное исчезновение отеков связано либо со снижением активности патологического процесса в почках, либо (чаще!) от акти-

вации натрийуретической системы, главным компонентом которой являются предсердный натрийуретический фактор (ПНФ). Он обладает сосудорасширяющим и натрийуретическим свойством, обусловленным активацией гуанилатциклазы с образованием внутриклеточного посредника циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) [5]. Достаточно частое ускользание почки от действия ПНФ обычно бывает связано с усиленным ферментативным распадом цГМФ. Если патологический процесс в почках продолжается, то ведущую роль в развитии отеков приобретают внутрпочечные механизмы. Они могут быть частично идентичны внепочечным, так как почки обладают собственной симпатической нервной системой и системой образования ангиотензина II [1]. В ретенции натрия и воды могут также участвовать вещества, образующиеся в почках в результате патологических процессов, так называемые ау-такоиды. Это эндотелин I, тромбоксан A₂, простагландин H₂, разнообразные цитокины. Есть в почечной ткани и свои эндогенные натрийуретики — уродилатин, простагландин E₂, оксид азота (NO). Двойную роль играют вещества типа брадикинина. Подавляя реабсорбцию натрия и расширяя сосуды, они усиливают фильтрацию белка. Повышенное прохождение белка через клубочковую мембрану и снижение его содержания в крови способствует гиперфильтрации и нередко увеличению почечного кровотока. Снижение кровотока возникает при отеке паренхимы и нефросклерозе. Важным компонентом внутрпочечных механизмов ретенции натрия является усиленная реабсорбция белка, которая в то же время способствует прогрессированию болезни. Ретенция натрия при НС всегда имеет активный характер, так как при любой степени поражения паренхимы почка в состоянии обеспечить отрицательный баланс натрия. Доказательством этого является отсутствие отеков при ХПН, что в значительной степени определяется появлением в крови

натрийуретических веществ, в частности, эндогенных ингибиторов Na⁺, K-АТФазы [2]. Активация этих так называемых дигиталисоподобных натрийуретиков, обычно пропорциональна убыли количества нефронов. Есть данные об участии в процессе активации натрийуретического фактора ангиотензина II.

Отеки при недостаточности кровообращения. Существенным отличием отеков при недостаточности кровообращения (НК) от нефротических отеков является сохранение нормального количества нефронов при значительно сниженном их кровоснабжении. Почечный кровоток при НК снижен в большей степени, чем клубочковая фильтрация. В результате повышения фильтрационной фракции содержание белка и онкотическое давление в околоканальцевых капиллярах растет, что в сочетании со снижением гидростатического давления создает условия для усиленной реабсорбции в проксимальном канальце. Помимо этих, так называемых физических факторов реабсорбции она испытывает стимулирующее влияние симпатической нервной системы и ангиотензина II. Причинами активации симпатической и ренин-ангиотензиновой систем, а также усиленной секреции альдостерона и вазопрессина являются импульсы с барорецепторов зоны высокого давления. Как и при НС, механизмы ретенции натрия при НК имеют активный характер. Даже усиление реабсорбции в проксимальном канальце, связанное с физическими факторами, обусловлено вазоконстрикцией. Таким образом, усиленная реабсорбция натрия и воды вызвана не самим снижением сердечного выброса и замедлением кровотока, характерного для большинства форм НК, а с механизмами его компенсации. Роль вазопрессина при НК определяется его действием на почечные сосуды, стимуляцией транспорта хлорида натрия в толстой восходящей петле Генле и, возможно, в собирательных трубках. Роль альдостерона в задержке натрия при НК относительно невелика из-за снижения доставки жидкости к дистальному сегменту. Она резко возрастает при слипчивом перикардите и при трикуспидальной недостаточности, приводящих к портальной гипертензии.

Отеки при циррозе печени. Понимание механизмов развития отеков при циррозе печени претерпело, пожалуй, наибольшую эволюцию [4]. Эти механизмы носят исключительно экстраренальный характер. Гиповолемия при циррозе печени возникает лишь на стадии появления асцита и не может объяснить ретенцию натрия в ранние периоды заболевания. В последние годы было показано, что гиповолемия при циррозе печени является относительной и связана не с потерей жидкости, а с неадекватным расширением сосудистого русла в результате усиленного образования NO. В какой мере оно связано с изменениями почечной паренхимы и в какой с портальной гипертензией пока не ясно.

Заключение. Можно прийти к выводу, что, несмотря на значительные различия между механизмами образования отеков при заболеваниях почек, НК и циррозе печени, их объединяет активный характер ретенции натрия. При любом состоянии почек они не теряют способности обеспечивать отрицательный баланс натрия, доказательством чего служит эффективность экзогенных и эндогенных натрийуретиков. Поведение почек при отеках является проявлением их повышенной, а не пониженной функции, цель которой — компенсация нарушений гемодинамики.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Di Bona G.F., Herman P.Y., Sawin L.L. Neural control of renal function edema-forming states // Am. J. Physiol.—1988.—Vol. 254.—P. R1017–R1024.
2. Doris P.A., Bagrov A.Ya. Endogenous sodium pump inhibitors and blood pressure regulation: an update on recent progress // Proc. Soc. Exp. Biol. Med.—1998.—Vol. 218.—P. 156–167.
3. Palmer B.F., Alpern R.Y. Pathogenesis of oedema formation in the nephrotic syndrome // Kidney Int. 1997. Vol. 251. Suppl. 59.—P. S21–S27.
4. Schrier R.W., Arrovo V., Bernardi M. et al. Peripheral arterial vasodilatation hypothesis: a proposal for the water retention in cirrhosis // Hepatology.—1988.—Vol. 8., № 5.—P. 1151–1157.
5. Tulassay T., Rascher W., Lang et al. Atrial natriuretic peptide and other vasoactive hormones in nephrotic syndrome // Kidney Int.—1987.—Vol. 31.—P. 1391–1395.

© А.Н.Шишкин, 2001
УДК 616-003.821-07-037:612.465

А.Н.Шишкин

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ СОПОСТАВЛЕНИЯ И ПРОГНОЗ ПРИ ВТОРИЧНОМ (АА) АМИЛОИДОЗЕ

A.N.Shishkin

CLINICO-MORPHOLOGICAL COMPARISON AND PROGNOSIS IN SECONDARY (AA) AMYLOIDOSIS

Санкт-Петербург, Россия

Амилоидоз — системный процесс, сложное нарушение белкового и углеводного обмена, характеризующееся экстрацеллюлярным отложением особого гликопротеида, различного по своему происхождению. По сути, амилоидоз не является отдельным заболеванием, а термином для описания болезней, которые имеют общую особенность: внеклеточное депонирование патологических нерастворимых фибриллярных белков в органах и тканях.

АА (вторичный вариант амилоидоза) наиболее распространен и наиболее известен врачам. В отличие от первичного, наследственного, и старческого амилоидоза он развивается на фоне какого-либо заболевания. Клинические наблюдения, а также литературные данные свидетельствуют о том, что таким основным заболеванием может быть любое хроническое заболевание, инфекционное, инфекционно-аллергический или опухолевый процесс. Частота амилоидоза в популяции точно не установлена — приводятся лишь единичные данные о возможности поражения от 0,1% до 6,6% населения при анализе аутопсий.

Вопрос о том, при каких заболеваниях развивается амилоидоз, до конца не выяснен, хотя обычно по-прежнему в первую очередь называют туберкулез и ревматоидный артрит. Следует помнить о сохраняющейся возможности образования амилоида при хронических заболеваниях — остеомиелите, бронхоэктатической болезни и других хронических легочных заболеваниях (несмотря на успехи целенаправленного лечения), сифилисе, а также лимфогранулематозе, опухолях паренхимы почки, легкого, неспецифическом язвенном колите, болезнях Крона и Уиппла, затяжном септическом эндокардите и других, более редких заболеваниях (например, при медуллярном раке щитовидной железы). Несомненно, заболеваемость амилоидозом населения различных стран зависит от распространенности названных заболеваний. В настоящее время наиболее частыми причинами развития вторичного ами-

лоидоза являются ревматоидный артрит, хронические заболевания легких, туберкулез, остеомиелит, опухоли.

Нами было проведено клинко-морфологическое исследование 67 пациентов с вторичным амилоидозом. Кроме общепринятых клинко-функциональных методов, у всех пациентов исследовали уровень β_2 -микроглобулина (β_2 -МГ) в крови и моче и проводили прижизненное морфологическое исследование почек с использованием световой и у 18 пациентов — электронной микроскопии. Для гистологической диагностики амилоидоза использовали окраску конго красным с одновременным просмотром препарата в поляризованном свете для выявления двояколучевого преломления. Кроме того, была прослежена судьба 93 человек со вторичным амилоидозом, в среднем, в течение 5,8 лет (медиана — 4,5 года). Анализ выживаемости был выполнен согласно методике S.J.Cutler и F.Ederer.

По нашим данным, более частое развитие амилоида было на фоне хронических неспецифических заболеваний легких (20%), ревматоидного артрита (28%), остеомиелита (ОМ) (15%), опухолевых поражений (9%). У значительного числа больных (28%) причина амилоидоза не была установлена.

Предпринимались различные попытки найти универсальный дифференциально-диагностический признак, который мог быть положен в основу классификации амилоидоза. В 40–50-е годы амилоидоз классифицировали по его органному распределению, в 60–70-е — в основу классификации амилоидоза положен принцип наличия или отсутствия «причинного» фактора. По этой классификации выделяют пять основных групп амилоидоза: идиопатический (первичный), наследственный (генетический), приобретенный (вторичный, реактивный), старческий и локальный. Современная классификация амилоидоза основана на характере белков — предшественников плазмы, которые формируют фибриллярные де-

позиты. Эти плазменные белки разнообразны и не связаны между собой, однако все они образуют амилоид с общей бета-фибриллярной структурой. Выделяют AL-амилоидоз (первичный), AA-амилоидоз (вторичный и при периодической болезни), AF-семейный, AS-старческий, AE-локальный, AN-диализный.

Патогенетический подход в оценке амилоидоза ни в коей мере не отвергает поиск его причин. Если учесть и то обстоятельство, что при обнаружении амилоидоза часто встает вопрос о выборе тактики лечения, то для практического врача рабочей классификацией является деление амилоидоза на первичный, вторичный, наследственный и старческий. Однако, как уже упоминалось, окончательной классификации амилоидоза еще нет. Не до конца определились классификационные группы, это особенно относится к амилоидозу, связанному с диализом, трактуемому некоторыми авторами как самостоятельная разновидность первичного амилоидоза, другими — как вариант вторичного амилоидоза.

Обычно AA-амилоидоз возникает через несколько лет после начала основной болезни. По данным В.В.Серова, у 98% больных от начала основного заболевания до выявления амилоидоза проходит не менее 2 лет и лишь у 2% больных — менее 1 года. Следует, однако, помнить, что длительность течения основного заболевания до развития амилоидоза удается установить далеко не всегда. У большинства больных амилоидоз распознается в поздней стадии заболевания, и нередко больные не помнят начала основной болезни. Каких-либо особенностей в клинической картине или течении амилоидоза в зависимости от характера основного заболевания отметить не удается.

При вторичном амилоидозе амилоид можно найти почти во всех органах и тканях, однако следует отметить преимущественное поражение паренхиматозных органов — селезенки, почек, надпочечников и печени. В зависимости от интенсивности отложения амилоида этих органах выделяют нефропатический, эпинефропатический, гепатопатический и смешанный типы амилоидоза. Нefропатический тип составляет не менее 90% случаев вторичного амилоидоза, т. е. речь идет о преимущественном поражении почек. Этот вариант болезни является наиболее известным. В настоящее время в течении нефропатического амилоидоза различают несколько стадий (форм, периодов). Выделяют четыре стадии течения вторичного амилоидоза нефропатического типа: I — латентную, или скрытую; II — протеинурическую; III — нефротическую и IV — азотемическую.

В латентную (скрытую) стадию амилоидоза нефропатического типа среди клинических проявлений доминирует симптоматика основного заболевания, на фоне которой появляются признаки

поражения почек — непостоянная протеинурия, микрогематурия, лейкоцитурия. Часто наблюдается гепатомегалия, но она обусловлена скорее основным заболеванием, чем амилоидозом. Лабораторные данные малоспецифичны.

Протеинурическая стадия нефропатического амилоидоза по сравнению с предыдущей имеет более четкие клинические признаки. В протеинурической стадии также ярко представлены проявления основного заболевания, однако ведущим признаком становится постоянная протеинурия. Из других проявлений мочевого синдрома следует отметить микрогематурию, цилиндрурию и лейкоцитурию. Морфологической основой клинических проявлений служит амилоидоз гломерул, стромы и сосудов пирамид и интермедиарной зоны в сочетании с гиалиново-капельной и жировой дистрофией эпителия канальцев.

Основным признаком следующей стадии является нефротический синдром, для которого, как известно, характерны высокая протеинурия, гипо- и диспротеинемия, гиперлипидемия и отеки. Протеинурия на этой стадии может достигать высоких цифр — 19–33 г/л. Встречается лейкоцитурия, гематурия, цилиндрурия. Концентрационная функция почек чаще сохранена, у части больных отмечается умеренное снижение скорости клубочковой фильтрации и креатининемия.

В азотемической стадии амилоидоза почек имеет место картина азотемической интоксикации, нередко сочетающейся с гипертонией, отеками, гепатомегалией. Мочевой синдром выражается в значительной протеинурии, резком снижении относительной плотности мочи; азотовыделительная функция почек нарушена. Характерны гипопроteinемия, увеличение α - и β -фракций глобулинов, умеренная гиперлипидемия, анемия, высокая СОЭ и лейкоцитоз. При морфологическом исследовании почек находят выраженный амилоидоз более чем в 75% клубочков, атрофические изменения канальцев и склероз стромы.

По нашим данным, период развития амилоидного поражения почек до возникновения нефротического синдрома (НС) составил $3,4 \pm 0,5$ года. Давность НС до 1 года была у 27 (40,3%) больных, от 1 до 3 лет — у 18 (26,9%), от 3 до 5 лет — у 9 (13,4%) и более 5 лет — у 13 (19,4%). У большинства больных НС при амилоидозе развивался довольно быстро на фоне респираторной вирусной инфекции, рецидива основной болезни, после переохлаждения. У 27% пациентов каких-либо причин быстрого развития НС мы не установили. У большинства больных (74,7%) отмечен полный, развернутый НС. У 45,5% пациентов суточная протеинурия носила селективный характер, у 18,2% — средней степени селективности, у 36,3% — неселективная. Артериальная гипертензия наблюдалась у 22 больных (32,8%). Хрониче-

ская почечная недостаточность выявлена у 26 пациентов (38,6%). Обращало на себя внимание сохранение и даже усугубление всех признаков НС при развитии функциональной недостаточности почек.

При исследовании липидного обмена отмечено наиболее значительное и стабильное повышение уровня триглицеридов — $2,89 \pm 0,63$ ммоль/л по сравнению с контролем ($1,66 \pm 0,04$). Гиперхолестеринемия наблюдалась у 80% больных. Наличие нормального или даже пониженного уровня общего холестерина свидетельствовало о тяжелом и распространенном амилоидозе, как правило, с признаками вовлечения в процесс печени. В целом, уровень холестерина и липидных фракций не отличался от уровня этих показателей при НС другой этиологии (гломерулонефрит, диабетическая нефропатия). У 24 пациентов был изучен уровень диеновых конъюгатов, который составил $3,5 \pm 0,36$ мкмоль/л против $1,3 \pm 0,5$ мкмоль/л в контрольной группе. Наиболее высокий их уровень отмечался при сочетании НС с артериальной гипертензией и при развитии азотемической стадии почечной недостаточности — соответственно, $4,6 \pm 0,54$ мкмоль/л и $5,9 \pm 0,75$ мкмоль/л.

При амилоидозе эпинефропатического типа нередко на фоне протеинурии, а иногда и без предвестников, начинают преобладать симптомы поражения надпочечников: развивается слабость, быстрая утомляемость, резкая адинамия, расстройства со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, понос). Эпинефропатический амилоидоз протекает тяжело и сравнительно быстро заканчивается летально. Но даже тогда, когда амилоидоз надпочечников не ведет к развитию картины аддисоновой болезни, имеется опасность острой недостаточности надпочечников. Любое воздействие (травма, малая хирургическая операция, интеркуррентная инфекция и т. д.) может привести к надпочечниковому кризу и гибели больного. Поэтому диагностика амилоидоза эпинефропатического типа приобретает большое значение.

При вторичном амилоидозе в ряде случаев амилоид в большом количестве откладывается преимущественно в печени. В таких случаях принято говорить о гепатопатическом типе амилоидоза, или об «амилоидозе печени». Как известно, печень довольно часто вовлекается в процесс при амилоидозе, амилоид в печени находят у 60% больных, но при вторичном амилоидозе по сравнению с первичным поражением печени встречается относительно редко. Клиническая симптоматика вторичного амилоидоза гепатопатического типа в отношении признаков поражения печени не имеет каких-либо особенностей. Наиболее характерна гепатомегалия, сочетающаяся с гепатолиенальным синдромом. Гепатомегалия сопровождается болями, чувством тяжести в правом подреберье, желтухой, метеоризмом и др.,

т. е. симптомами, характерными для гепатопатии любой этиологии. Более надежный признак, который позволяет думать о гепатопатическом амилоидозе, — это сочетание поражения печени и почек. По нашим данным, сочетание поражений печени и почек наблюдалось в 65% случаев. Таким образом, клиническая картина вторичного амилоидоза богата симптомами, что связано как с возможностью многообразных проявлений тех заболеваний, при которых развивается амилоидоз, а также с особенностями поражения внутренних органов (прежде всего почек) амилоидом.

Морфологическая картина ткани почки характеризовалась отложением амилоидных масс и воспалительными изменениями интерстициальной ткани.

Поражение амилоидом клубочков сочеталось с его отложением в канальцах в 46,0% наблюдений. Дистрофические поражения канальцев различной степени выраженности выявлялись у всех пациентов. Значительная атрофия эпителия канальцев определялась у 68,6% больных; в 86,0% — определялись различной величины лимфогистиоцитарные инфильтраты, в 20,9% — отек интерстиция, в 62,7% случаев наблюдался корковый и в 47,7% — мозговой интерстициальный склероз. Явления гиалиноза или фиброэластоза артериол отмечены у 68,0% пациентов; периваскулярный склероз — у 36,5%.

При клинико-морфологическом сопоставлении выявлена корреляция между протеинурией нефротического уровня и степенью атрофии канальцев, а также тяжестью интерстициального склероза. Тубулоинтерстициальные изменения различной степени выраженности определялись в 97,0% случаев. Большую частоту тубулоинтерстициального компонента у больных амилоидозом подтверждали данные исследования β_2 -МГ. Было выявлено повышение уровня β_2 -МГ в моче до $1,92 \pm 0,40$ мг/л по сравнению с контролем ($0,12 \pm 0,03$ мг/л), что коррелировало с величиной суточной протеинурии.

В девяти случаях оценку морфологических изменений проводили в динамике. Повышение уровня креатинина коррелировало с увеличением амилоидно-сморщенных клубочков и выраженностью интерстициального фиброза. У 2 больных не отмечалось прогрессирования амилоидных отложений. Клинически у них наблюдалась ремиссия НС.

На возможное нарушение перитубулярного кровотока, приводящее к ишемии клубочков, указывали данные электронно-микроскопического исследования, свидетельствовавшие о сдавлении коллагеновыми волокнами канальцев, расширении цистерн зернистой эндоплазматической сети с потерей рибосом, появлении вакуолей с содержанием вещества средней электронной плотности, по-видимому, белковой природы. Базальные мембраны клубочков в большинстве слу-

чаев были неизменными, но иногда отмечалось их некоторое утолщение. Во всех случаях мы наблюдали различной степени деструкцию малых отростков подоцитов: от их повышенной функциональной активности до сегментарного или тотального слипания педикул. Выявлялись отложения амилоида и в мезангиальной области. О достаточно выраженных и стойких нарушениях микроциркуляции свидетельствовали изменения лимфатических капилляров. При электронной микроскопии биоптатов почек у 10 пациентов с амилоидозом и НС во всех случаях в эндотелиоцитах лимфатических капилляров было резкое расширение цистерн эндоплазматической сети, заполненных фибриллами амилоида. Встречались разрушающиеся эндотелиоциты. Отдельные лимфатические капилляры были коллабированы и сдавлены прорастающими коллагеновыми волокнами.

Не было отмечено корреляций между степенью отложения амилоида в клубочке и полнотой развития НС. По-видимому, в ряде случаев имел место преимущественно подоцитарный механизм развития массивной протеинурии, о чём свидетельствует и достаточно высокий процент селективной протеинурии — 40%.

Данные статистического анализа свидетельствуют также о том, что прогноз амилоидной нефропатии при вторичном характере амилоидоза одинаков у мужчин и у женщин и менее благоприятен в тех случаях, когда она впервые проявляется в возрасте после 30 лет и протекает с клиническими симптомами генерализации амилоидоза, особенно при сочетании нефропатии с диареей и/или гипотонией. В последнем случае средняя продолжительность жизни больных, рассчитанная на основании таблиц дожития, от момента выявления постоянной протеинурии оказалась самой низкой — 4,6 года.

При АА-амилоидозе вторичного характера 5- и 10-летняя выживаемость составляет, по данным разных исследователей, от 80 до 40% и от 45 до 0%, соответственно, и значительно превышает выживаемость при наследственной форме АА-амилоидоза. Как оказалось, ближайший прогноз вторичного амилоидоза (по показателям 5-летней выживаемости) одинаков независимо от типа предрасполагающего заболевания, в то время как отдаленный (10-летняя выживаемость) определяется характером течения предрасполагающего заболевания, существенно улучшаясь при возможности его эффективной терапии и особенно излечения. Подтверждением этому служили, хотя и немногочисленные, примеры регрессии клинических симптомов вторичного амилоидоза (ремиссии НС) после радикального лечения бронхоэктазов, туберкулеза, остеомиелита и опухоли, а также показатели 10-летней выживаемости, которые были явно выше у больных с ремиссией предрасполагающего заболевания по

сравнению с пациентами, у которых амилоидоз протекал на фоне непрерывно рецидивирующих атак предрасполагающего заболевания.

Все параметры, имеющие потенциальное прогностическое значение, были подвергнуты множественному регрессионному анализу для определения статистической значимости каждого в выявлении риска наступления «почечной смерти». Множественный регрессионный анализ показал, что наибольшее прогностическое значение имели следующие показатели: морфологические — фиброэластоз артерий, атрофия канальцев, гиалиноз артериол; клинические — возраст пациента, клубочковая фильтрация, продолжительность нефротического синдрома, уровень гемоглобина крови, β_2 -микроглобулин плазмы. Уровень триглицеридов крови, β_2 -микроглобулин мочи, креатинин крови, периваскулярный склероз, гиалиноз артериол имели тенденцию к наличию связи с наступлением «почечной смерти» у больных с амилоидозом ($0,05 \leq p \leq 0,1$). Суточная потеря белка, мочевины крови, пол пациента не оказывали значимого влияния на прогноз больных с амилоидозом почек.

5-летняя выживаемость в группе больных амилоидозом составила 42%, а 10-летняя — 0.

Анализ причин смерти показывает, что, примерно, у 72% больных основной причиной летального исхода была уремия, лишь в 1 случае смерть наступила вследствие синдрома нарушенного всасывания. В отличие от наследственной формы АЛ-амилоидоза (при которой в 100% случаев причиной смерти является амилоидоз), при вторичном амилоидозе в структуре причин смерти ощутимый удельный вес (28%) составляли причины, не связанные с амилоидозом, такие как прогрессирование подлежащего заболевания или его осложнения. Особенности течения вторичного амилоидоза, продолжительность и прогноз зависят не только от характера основного заболевания и осложнений, а также от особенностей лечебных мероприятий. Так, по данным большинства исследователей, использование глюкокортикостероидов по поводу основного заболевания ускоряет прогрессирование амилоидоза. Наличие опухоли, распространенного лимфогранулематоза также определяют злокачественность течения и плохой прогноз.

Амилоидная нефропатия при вторичном амилоидозе имеет неуклонно прогрессирующее течение, в большинстве случаев с последовательной сменой стадий: протеинурической, НС, ХПН. У 19% больных ХПН наступает непосредственно за протеинурической стадией, минуя стадию НС, однако это не отражается на показателях выживаемости.

Своевременная ранняя диагностика амилоидоза, знание его клинико-морфологических особенностей необходимо для правильного выбора тактики ведения этих пациентов.

© Н.Н.Смирнова, З.В.Светлова. 2001
УДК 616-002.8:616.61-008.6-053.2/5

Н.Н.Смирнова, З.В.Светлова

ФУНКЦИЯ ПОЧЕК ПРИ МУКОВИСЦИДОЗЕ У ДЕТЕЙ

N.N.Smirnova, Z.V.Svetlova

FUNCTION OF THE KIDNEYS IN CHILDREN WITH MUCOVISCIDOSIS

Санкт-Петербург, Россия

Большая распространенность муковисцидоза (МВ), возрастание частоты этого наследственного заболевания в последние годы и тенденция к увеличению продолжительности жизни больных благодаря адекватной терапии стимулируют исследования интимных механизмов патогенеза МВ. В клинической картине этого заболевания преобладают изменения со стороны дыхательной и пищеварительной систем. У небольшой части больных на первый план выступает поражение печени. Изменения структуры и функции почек при МВ изучены значительно меньше.

Открытие специфического белка — трансмембранного муковисцидозного переносчика хлора (ТМПХ), аномальная структура которого из-за генной мутации лежит в основе МВ, послужило практической предпосылкой для изучения механизмов секреции тубулярного эпителия.

Известно, что с мочой выделяется только 1% профильтрованного клубочками хлора. 99% реабсорбируется в разных сегментах нефрона. Наряду с реабсорбцией доказано существование механизмов секреции ионов хлора. В клеточных культурах и в интактных почечных канальцах млекопитающих обнаружены специализированные «хлор-секретирующие» клетки. Несмотря на их малочисленность, эти клетки служат модуляторами интенсивности тубулярной реабсорбции. Секреция иона хлора тесно связана с обработкой ионов гидрокарбоната, натрия, калия и кальция в нефроне. Секреция хлора доказана в нескольких сегментах нефрона почки крысы и кролика, на клеточных культурах почки собаки породы Madin-Darby Canine (МДСК). Блок трансмембранных транспортеров универсален и обеспечивает секрецию хлора в секреторных клетках других тканей, в частности — в легких.

Поскольку процессы трансмембранного переноса хлора и других электролитов в основном энергозависимы, а их интенсивность тесно связана со структурно-функциональным состояни-

ем биомембраны, представляется важным сопоставить показатели парциальных функций нефрона с состоянием системы свободно-радикального окисления у больных с МВ, организм которых существует в условиях хронической прогрессирующей гипоксии. Одним из основных механизмов обработки натрия и калия в почечных канальцах служит мембранный фермент — АТФаза. Известно, что в базолатеральной мембране тубулярного эпителия представлена альфа-1-субъединица энзима. Эндогенным ингибитором альфа-1-Na/K-АТФазы является эндогенный дигиталис-подобный фактор маринобуфагенин (МБГ). МБГ признан «ренальным гликозидом», дающим натрийуретический и вазоконстрикторный эффект.

Комплекс исследований включал определение скорости клубочковой фильтрации (СКФ), определение клиренсов (С) мочевины, натрия, калия, хлора, кальция и фосфора, расчет величин экскретируемых фракций (ЕF) электролитов, определение суточной экскреции титруемых кислот и ионов аммония. Для оценки системы свободно-радикального окисления измеряли: уровень в плазме малонового диальдегида (МДА), концентрацию токоферола, сульфгидрильных групп, суммарную супероксиддисмутазоподобную активность плазмы, а также окислительную активность церулоплазмина. Этот комплекс дает представление о соотношении активности перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы, что характеризует уже реализованные процессы деструкции мембраны при гипоксии и (или) воспалении. Кроме того, мы определили состояние перекисного окисления белков (ПОБ) — спонтанное и Fe^{++} — стимулированное по общепринятым методикам в трех фотометрических диапазонах — 270, 363 и 370 нм. Активность ПОБ — многофункциональный показатель; применительно к условиям гипоксии и воспаления ПОБ дает представление о готовности клеточной мембраны к деструкции.

Концентрацию МБГ в плазме и величину его суточной экскреции с мочой определяли в

лаборатории высокоочищенных биопрепаратов ИЭФ и Б им. И.М.Сеченова РАН (А.Я.Багров и соавт.). Принцип метода этого определения сводится к выделению МБГ-иммунореактивной субстанции методом жидкостной хроматографии с последующим определением способности МБГ ингибировать Na/K-АТФазу, полученную из почки крысы, где, как известно, вырабатывается только альфа-1-изоформа Na/K-АТФазы.

В основную группу обследованных вошли 48 больных с МВ в возрасте от 8 до 18 лет. Большинство больных имели наиболее частую в нашем регионе мутацию ТМПХ — дельта- F-508 . Клинически в основном диагностирована смешанная форма, легкое и среднетяжелое течение МВ. В качестве групп сравнения обследованы 15 практически здоровых детей 10–14 лет, 9 детей — с хроническим пиелонефритом в стадии стойкой ремиссии и 5 детей — с хроническими неспецифическими заболеваниями легких (ХНЗЛ) вне активности воспаления и без признаков дыхательной недостаточности.

При исследовании парциальных функций почек в обычном режиме (без нагрузки) привлекли внимание несколько показателей. У больных с МВ СКФ составила $145,2 \pm 8,05$ мл/мин $1,73 \text{ м}^2$, что достоверно превышает уровень фильтрации как у здоровых детей ($120,6 \pm 8,4$), так и в группах сравнения: у детей с ХНЗЛ — $104,2 \pm 9,05$, при пиелонефрите — $108,7 \pm 8,02$ мл/мин. Клиренс мочевины при МВ составил $84,8 \pm 6,5$ мл/мин. У здоровых он равнялся $62,9 \pm 6,6$, при ХНЗЛ — $61,0 \pm 5,3$, при пиелонефрите — $57,4 \pm 7,3$ мл/мин. Клиренсы натрия, калия и хлора при МВ, в среднем, были несколько выше, чем у здоровых детей, однако статистические различия не достоверны. Клиренс кальция у больных с МВ, в среднем, в 3 раза превышал этот показатель у здоровых ($1,68 \pm 0,11$ и $0,62 \pm 0,07$, соответственно. То же относится к EF_{Ca} : при МВ — $1,23 \pm 0,08$, у здоровых — $0,60 \pm 0,07\%$. Интересно, что в группах сравнения у детей с пиелонефритом и при ХНЗЛ клиренс и экскретируемая фракция кальция также были значительно выше нормы. Определенный интерес представляет соотношение концентраций натрия и

калия в плазме крови, косвенно отражающее минералокортикоидную функцию надпочечников. В группе здоровых детей среднее значение этого показателя равнялось $33,4 \pm 0,608$, у больных с МВ — $12,53 \pm 2,0$, при ХНЗЛ — $18,1 \pm 3,6$, при пиелонефрите — $13,26 \pm 3,35$. Большие колебания этого индекса у детей с хронической патологией можно расценивать как снижение резервной функции надпочечников разной степени.

В системе антиоксидантной защиты при МВ наиболее значимо низкое содержание токоферола — $0,196 \pm 0,007$ против $0,232 \pm 0,006$ у здоровых. Показатели ПОБ демонстрируют высокий уровень спонтанных показателей ($0,093 \pm 0,012$ против $0,058 \pm 0,008$ у здоровых при 270 нм) при снижении реакции на стимуляцию ионами железа ($0,147 \pm 0,011$ против $0,208 \pm 0,015$ у здоровых).

Активность МБГ в плазме крови и уровень его экскреции с мочой у больных с МВ достоверно ниже, чем у здоровых детей и в обеих группах сравнения: МБГ плазмы $0,263 \pm 0,040$, МБГ в суточной моче $0,654 \pm 0,068$ усл. ед., что вдвое ниже соответствующих показателей в других группах.

Предварительный корреляционный анализ между активностью МБГ в моче и другими изученными показателями у здоровых детей не выявил достоверных связей с парциальными функциями нефрона. У больных с МВ достоверные линейные связи выявлены между активностью МБГ в моче и концентрацией креатинина плазмы, реабсорбцией воды, клиренсом натрия, калия и кальция, а также с экскрецией ионов аммония и с содержанием токоферола в крови. Можно предположить, что у больных с МВ блок трансмембранных транспортеров функционально ограничен, максимальная нагрузка приходится на Na/K-АТФазу.

Таким образом, наши данные подтверждают предположение о том, что при МВ почки не остаются интактными. Они выполняют компенсаторную роль в поддержании электролитного баланса организма и при этом сами обнаруживают дефекты в механизмах трансмембранного транспорта.

© Н.Д.Савенкова, 2001
УДК 616.61-008.6-053.2/5

Н.Д.Савенкова

СИНДРОМ ФАНКОНИ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

N.D.Savenkova

THE FANCONI SYNDROME IN CHILDREN

Санкт-Петербург, Россия

Проблема синдрома Фанкони у детей остается актуальной в связи с многообразием причин, особенностями механизма развития и течения его клинико-лабораторного симптомокомплекса при наследственных и приобретенных заболеваниях, серьезным прогнозом.

Синдром Фанкони характеризуется клинико-лабораторным симптомокомплексом, включающим гипофосфатемический рахит с гипокальциемией, фосфатурией, кальцийурией, проксимальный канальцевый гиперхлоремический метаболический ацидоз II типа с гипокалиемией, глюкозурию, гипераминоацидурию.

История вопроса, терминология. Заболевание впервые описано де Тони (1933), Дебре (1934), Фанкони (1936). В литературе используется следующая терминология: синдром де Тони-Дебре-Фанкони, глюко-амино-фосфат-диабет, глюкофосфатаминовый диабет, почечный нанизм с витамин-D-резистентным рахитом, но чаще — синдром Фанкони.

Для обозначения изменений костной системы, определяемых при синдроме Фанкони, применяется терминология: рахитоподобная остеопатия, рахитоподобный синдром, рахит гипофосфатемический с гипокальциемией, витамин-D-резистентный рахит, вторичный рахит.

Этиология. Выделяют наследственные и приобретенные варианты синдрома Фанкони [Вельтишев Ю.Е., Барашнев Ю.И., 1988; Наточин Ю.В., 1997; Foreman J., Segal S., 1987; Chesney R.W., 1989].

Этиология синдрома Фанкони (по R.W.Chesney, 1989)

- Наследственный
- Идиопатический (аутосомно-рецессивный, аутосомно-доминантный, X-сцепленный)
- Цистиноз (аутосомно-рецессивный)
- Болезнь Вильсона (аутосомно-рецессивный)
- Синдром Lowe — окулоцереброренальный (X-сцепленный рецессивный)
- Галактоземия (аутосомно-рецессивный)
- Тирозинемия (аутосомно-рецессивный)

Наследственная фруктозная интолерантность (аутосомно-рецессивный)

Нефронофтиз-медуллярная кистозная болезнь (аутосомно-рецессивный, аутосомно-доминантный)

Приобретенный

Отравление солями тяжелых металлов (свинец, кадмий, ртуть, уран)

Лекарственный (антибиотики: тетрациклин, гентамицин, цефалоспорины, стрептомицин)

Химикаты (молеиновая кислота, лизол, нитрофураны)

Злокачественные опухоли (множественная миелома)

Гиперпаратиреозидизм, дефицит витамина D

Почечные болезни

Нефротический синдром (в том числе фокально-склерозирующий гломерулонефрит)

Почечная трансплантация

Балканская нефропатия

Кроме указанных заболеваний, синдром Фанкони встречается при амилоидозе, синдромах Sjogren, Fanconi-Bickel, Cytochrome C-oxidase deficiency.

Патогенез. Синдром Фанкони — генерализованная проксимальная тубулопатия. При синдроме Фанкони установлено нарушение функции почечных проксимальных канальцев, характеризующееся недостаточной реабсорбцией аминокислот, глюкозы, фосфатов и бикарбонатов.

Механизм развития синдрома Фанкони различен при каждом заболевании, его обуславливающим. Синдром Фанкони при накоплении цистина в клетках проксимальных канальцев почек при цистинозе имеет иной патогенез, чем при синдроме Лоу, нефронофтизе Фанкони, приеме нефротоксичных антибиотиков, нефротическом синдроме.

Различные дефекты метаболизма клеток и транспорта в клеточных мембранах, ферментных систем проксимальных канальцев почек приводят к синдрому Фанкони у детей [Нато-

чин Ю.В., 1982, 1991; Вельтишев Ю.Е., 1989; Morris A. et al, 1995].

Синдром Фанкони возникает вследствие недостаточности митохондриальных ферментов тканевого дыхания, структурно-функциональных митохондриальных нарушений, так называемая митохондриальная дисфункция при проксимальной тубулопатии [Вельтишев Ю.Е.; Темин П.А., 1998; Клембовский А.И., 2000; Niaudet P. et al, 1994; Morris A. et al, 1995].

Клиника. Различают полный и неполный симптомокомплекс синдрома Фанкони у детей. Полный клиничко-лабораторный симптомокомплекс синдрома Фанкони у детей характеризуется: D-резистентным гипофосфатемическим рахитом с гипокальциемией, повышением активности щелочной фосфатазы, фосфатурией, кальцийурией, при котором выражены X-образная деформация нижних конечностей, деформация грудной клетки, черепа; проксимальным канальцевым гиперхлоремическим метаболическим ацидозом с гипокалиемией — II типа; гипераминоацидурией (всех классов); глюкозурией.

При неполном симптомокомплексе вначале отсутствуют глюкозурия или аминокислотурия, но присоединяются в дальнейшем течении заболевания.

При синдроме Фанкони рахит гипофосфатемический с гипокальциемией, фосфатурией и кальцийурией протекает в условиях выраженного почечного канальцевого метаболического ацидоза, что определяет тяжелые костные деформации, задержку роста.

У детей с синдромом Фанкони диагностируют полиурию, полидипсию, повышение температуры тела, обусловленное метаболическим ацидозом, отставание в психомоторном развитии, задержку роста, остеопороз. Дети предъявляют жалобы на боли в костях, возможны переломы костей.

Особенности синдрома Фанкони при наследственных заболеваниях у детей. *Болезнь де Тони-Дебре-Фанкони.* Идиопатический синдром Фанкони, болезнь де Тони-Дебре-Фанкони (с аутосомно-рецессивным, аутосомно-доминантным или X-сцепленным типом наследования) проявляется симптомами, характерными для синдрома Фанкони.

Первые проявления заболевания отмечают в конце первого или начале второго года жизни ребенка в виде задержки психомоторного развития, гипотрофии, необъяснимых подъемов температуры тела, полиурии, полидипсии, эпизодов обезвоживания, мышечной гипотонии, рахитоподобной остеопатии, резистентной к лечению витамином D. Гипофосфатемический рахит с гипокальциемией и повышением актив-

ности щелочной фосфатазы, диагностируемый у детей в конце первого или в начале второго года жизни, резистентен к витамину D. С возрастом ребенка рахитические деформации костей скелета, остеопороз прогрессируют, приводя к костной инвалидизации. Течение заболевания — прогрессирующее с исходом в хроническую почечную недостаточность (ХПН) уже к 10–14 годам.

Синдром Фанкони при галактоземии. Галактоземия характеризуется врожденным нарушением обмена углеводов, при котором вследствие дефицита галактозо-1-фосфат-уридилтрансферазы нарушено превращение галактозо-1-фосфата в глюкозо-1-фосфат. Заболевание проявляется у новорожденных после приема молока. Ведущие симптомы: рвота, анорексия, диарея, гипотрофия, гипогликемия, гепатомегалия, спленомегалия, желтуха, в последующем катаракта, ведущая к слепоте. При отсутствии лечения у младенцев возникает летальный исход вследствие печеночной недостаточности, инфекционных осложнений (сепсис).

Диагностически значимо обнаружение в моче галактозы и отсутствие активности галактозо-1-фосфат-уридилтрансферазы в эритроцитах. Поражение почек соответствует таковому при синдроме Фанкони с галактозурией.

Лечение, предусматривающее перевод ребенка на безмолочное вскармливание заменителями молока, улучшает прогноз.

Синдром Фанкони при наследственной фруктозной интолерантности. Причина заболевания заключается в дефиците ферментов фруктозо-1-монофосфат-альдозазы и фруктозо-1,6-дифосфат-альдозазы, в результате чего возникает блок в обмене фруктозы. После введения в рацион грудного ребенка фруктовых соков или овощей, подслащенных молочных смесей появляются рвота, диарея, гипогликемия, сонливость. Развитие синдрома Фанкони (ацидоз, гипофосфатемия, аминокислотурия), гиперурикемии наблюдали через несколько минут после употребления фруктозосодержащей диеты [Chesney R.W., 1989].

При обследовании детей с непереносимостью фруктозы выявляют: гипогликемию, фруктоземию, фруктозурию, аминокислотурию (повышение молочной и пировиноградной кислот), протеинурию, лактацидемию, метаболический ацидоз, гиперурикемию, сахар в кале.

С лечебной целью назначают диету с исключением продуктов, содержащих фруктозу (сахар, мед, яблоки, груши, арбуз, морковь).

Прогноз благоприятный при своевременном введении фруктозоисключающей диеты.

Синдром Фанкони при тирозинемии. При тирозинемии основной дефект заключается в де-

фиците оксидазы-р-гидроксифенилпировиноградной кислоты, приводящий к тирозинемии и тирозинурии. Заболевание проявляется в первые месяцы жизни. Различают острую и хроническую форму. Синдром Фанкони (витамин D резистентный рахит, метаболический ацидоз, генерализованная гипераминоацидурия, глюкозурия) с тирозинемией, тирозинурией, гипогликемией диагностируют при хронической форме заболевания.

В связи с развитием цирроза печени и синдрома Фанкони прогноз неблагоприятный.

Синдром Фанкони при нефропатическом цистинозе. Цистиноз — аутомно-рецессивное заболевание. Цистиноз характеризуется высокой внутриклеточной концентрацией аминокислоты цистина, аккумулирующегося преимущественно в лизосомах клеток, в результате транспортировка цистина от лизосом до цитоплазмы нарушается. Цистиноз — одна из наиболее частых наследственных причин синдрома Фанкони. Патогенез тубулярного дефекта, характерного для синдрома Фанкони, M. Baum (1998) объясняет следующим образом. Накопление цистина в клетках проксимальных канальцев приводит к низкой внутриклеточной концентрации фосфата, что определяет критическую роль в уменьшении внутриклеточной АТФ и дыхательной дисфункции. M. Baum (1998) полагает, что при цистинозе строго ограничена продукция АТФ клетками проксимальных канальцев почек. При внутриклеточном накоплении цистина в проксимальных канальцах нарушается реабсорбция глюкозы, аминокислот, фосфатов, бикарбонатов.

В первые 6–8 мес жизни ребенка цистиноз протекает бессимптомно. У детей раннего возраста диагностируют гипофосфатемический рахит с гипокальциемией, резистентный к витамину D, фосфатурию, кальцийурию, глюкозурию, гипераминоацидурию, проксимальный канальцевый гиперхлоремический метаболический ацидоз с гипокалиемией (II типа).

Дети с синдромом Фанкони при цистинозе отстают в росте и развитии. Медулярный нефрокальциноз, цистин-уролитиаз характерны для цистиноза. Поражение почек при цистинозе проявляется симптомокомплексом синдрома Фанкони в сочетании с тубулоинтерстициальной нефропатией (лейкоцитурия, гематурия, протеинурия) и цистин-уролитиазом. У детей с цистинозом обнаруживают кристаллы цистина в радужной оболочке, роговице, лейкоцитах крови. При биопсии выявляют внутри- и внеклеточные отложения кристаллов цистина в тубулоинтерстициальной ткани почек, печени, селезенке, ЖКТ, лимфоузлах, костном мозге. Детям при цистинозе в диете ограничивают

белковые продукты, богатые серосодержащими аминокислотами. M. Baum (1998) считает, что лечение пациентов гормоном роста увеличивает транспорт фосфатов в канальцах, следовательно, устраняет угрозу уменьшения внутриклеточной АТФ и дыхательную дисфункцию.

Прогноз серьезный вследствие развития цистин-уролитиаза и прогрессирования синдрома Фанкони и тубулоинтерстициальной нефропатии в ХПН уже к 10–12 годам жизни ребенка.

Синдром Фанкони при окулоцереброренальном синдроме Lowe. Синдром Лоу (Lowe) характеризуется поражением почек (синдром Фанкони), центральной нервной системы (генерализованная мышечная гипотония, метаболическая энцефалопатия, умственная отсталость), глаз (катаракта, глаукома, косоглазие, нистагм, микрофтальмия, экзофтальмия, сужение зрачка). Заболевание наследуется X-сцепленно рецессивно. Ген синдрома Lowe кодирует протеин, который высоко гомологичен инозитной полифосфат-5-фосфатазе [Attree O. et al, 1992]. Предполагается, что синдром Lowe является врожденным нарушением метаболизма инозитного фосфата.

Клиника. Почечные симптомы обусловлены проксимальной канальцевой тубулопатией и соответствуют таковым при синдроме Фанкони. Вспышки гнева, эпизоды гипертермии, одышки и шумного ацидотического дыхания, которые ассоциируются с некомпенсированным метаболическим ацидозом, генерализованная мышечная гипотония, умственная отсталость, тяжелый гипофосфатемический рахит с гипокальциемией, резистентный к витамину D₃, изменения глаз, приводящие к слепоте, определяют фенотип больного ребенка с окулоцереброренальным синдромом. Глюкозурия при синдроме Фанкони, обусловленном синдромом Лоу, может быть непостоянной, а гипераминоацидурия генерализованной (всех классов).

Прогноз заболевания неблагоприятный. Летальный исход в детском возрасте возможен в результате прогрессирующей почечной недостаточности, ацидемической комы с отеком легких, мозга, инфекционных осложнений.

Синдром Фанкони при синдроме Fanconi-Bickel. Синдром Fanconi-Bickel описан G. Fanconi, H. Bickel в 1949 г., характеризуется гепатомегалией, нефромегалией, накоплением гликогена в гепатоцитах и клетках проксимальных канальцев почек, проявляется гипогликемией, галактозной интолерантностью, ренальным синдромом Фанкони. Доказано аутомно-рецессивное наследование. Прогноз заболевания неблагоприятный, вследствие прогрессирования гепаторенального синдрома.

Синдром Фанкони при болезни Вильсона-Коновалова. Болезнь Вильсона-Коновалова (гепатолентикулярная дегенерация), в основе которой лежит повреждение печени, почечных канальцев, базальных ганглиев в результате нарушения в организме метаболизма меди (нарушение синтеза белка церулоплазмينا — переносчика меди). Заболевание начинается у детей в 10–12 лет. Отложение меди в почечных канальцах ведет к развитию синдрома Фанкони, прогрессирующего в ХПН. Диагностируют биохимические признаки поражения печени (подострая или хроническая печеночная недостаточность), деструктивное поражение головного мозга (снижение интеллекта, дизартрия, хореоатетозные движения, ригидность мышц). Прогноз серьезный.

Нефронофтиз Фанкони — медуллярная кистозная болезнь, кистозная тубулоинтерстициальная нефропатия со вторичным пери- и интрагломерулярным склерозом. Первые признаки заболевания диагностируют к 3–5 годам в виде полиурии, полидипсии, отставания физического развития, анемии и синдрома Фанкони. Заболевание медленно прогрессирует в ХПН в детском возрасте.

Неонатальный синдром Фанкони и лактатацидоз вследствие дефицита комплекса III дыхательной цепи (цитохром С оксидазы). J. Biervliet и соавт. (1977) описаны митохондриальная миопатия в ассоциации с лактацидемией, синдромом Фанкони и доказан дефект митохондриального энергетического метаболизма, который заключается в дефиците цитохром С оксидазы [Foreman J., Segal S., 1987].

A. Morris и соавт. (1995) продемонстрировали наблюдение 3 пациентов с неонатальным синдромом Фанкони и лактатацидозом вследствие дефицита комплекса III дыхательной цепи.

Митохондриальная дисфункция играет роль при ряде наследственных синдромов Фанкони, протекающих с метаболическим ацидозом и лактатацидозом (повышение молочной и пировиноградной кислот в крови), гипогликемией, снижением карнитина, антиоксидантной активности. Диагностически значимыми являются результаты биопсии скелетной мышцы и почки.

Приведенные данные показывают гетерогенность наследственного синдрома Фанкони, течение и исход которого различны.

Лечение синдрома Фанкони. Трудности лечения синдрома Фанкони связаны с отсутствием специфической патогенетической терапии ряда наследственных заболеваний, лежащих в его основе.

Целесообразно соблюдение диеты с ограничением мясных продуктов, введение продуктов,

богатых калием, фосфором, кальцием. Для пациентов с галактоземией, тирозинемией, фруктозной интолерантностью важное значение имеет соблюдение диеты. Детям не следует ограничивать прием жидкости.

С целью коррекции метаболического ацидоза используют 4% или 2% раствор натрия гидрокарбоната (из расчета 3–5 мл/кг в сутки, либо показатель $BE \times \frac{1}{3}$ массы тела), суточную дозу делят на 4 и вводят каждые 6 ч внутривенно, ректально или через рот, а также цитратные смеси (раствор Шоля, блемарен, уралит, магурлит), щелочные минеральные воды, которые позволяют снизить дозу натрия гидрокарбоната.

Наблюдаемые нами у пациентов с синдромом Фанкони эпизоды гипертермии, шумного ацидотического дыхания, обусловленные метаболическим ацидозом, быстро купировались внутривенным или ректальным введением натрия гидрокарбоната.

В терапии гипофосфатемического рахита с гипокальциемией применяют фосфатный буфер (смесь Олбрайта или Жоли), препараты кальция и витамина D_3 , а также комбинированные препараты, содержащие кальций, фосфор и витамин D_3 и его активные метаболиты (среди которых оксидевит — 1- α -оксивитамин D_3 , альфакальцидиол — 1- α -гидроксивитамин D_3 , кальцитриол 1,25 дигидроксивитамин D_3). Терапию проводят под контролем содержания кальция, фосфора, щелочной фосфатазы в крови, кальция, фосфора в суточной моче.

Для лечения остеопороза при синдроме Фанкони, наряду с препаратами кальция, фосфора и витамина D_3 , привлекает внимание кальцитонин лосося (миакальцик) для интраназального или парентерального введения, который ингибирует резорбцию костной ткани, увеличивает минеральную плотность кости, снижает костные боли и частоту переломов. Однако сообщений о применении кальцитонина лосося при синдроме Фанкони нам не встретилось. Мы применяли кальцитонин лосося в комбинации с препаратами кальция, фосфора и витамина D_3 , пациентам с гипофосфатемическим рахитом и гипокальциемией (фосфат диабете) и почечным канальцевым метаболическим ацидозом I типа (синдроме Батлера-Олбрайта) с положительным эффектом. Исследования терапевтической эффективности и безопасности кальцитонина лосося (как компонента сочетанной терапии) при синдроме Фанкони у детей должны быть продолжены.

В последние годы детям с наследственным синдромом Фанкони назначают гормон роста. Как считают D. Wilsson (1989), M. Baum (1998),

раннее введение гормона роста пациентам с наследственным синдромом Фанкони предотвращает транспортный дефект фосфатов в проксимальном канальце и прогрессирование костных деформаций.

При синдроме Фанкони у пациентов с цистин-уролитиазом и нефрокальцинозом используют оральный и локальный хемолитиаз, коротковолновую литотрипсию. Оральный хемолитиаз осуществляется с помощью D-пеницилламина и препарата Thiola, локальный хемолитиаз — методом чрескожной нефростомии, вводя в зону обнаружения конкрементов растворы N-ацетилцистеина или Thiola с последующим чрескожным удалением частиц [De Temple R., 1989].

Детям с галактоземией назначают оротовую кислоту для улучшения обмена галактозы.

При развитии ХПН у детей с синдромом Фанкони проводят гемодиализ и трансплантацию почки.

Учитывая патогенетическую роль митохондриальных дисфункций при синдроме Фанкони у детей, в настоящее время проводится медикаментозная коррекция кофакторами ферментных реакций энергетического обмена (карнитин, никотинамид, рибофлавин), переносчиками электронов дыхательной цепи митохондрий (коэнзим Q, янтарная кислота, цитохром C), антиоксидантами (витамины E, C), димефосфоном, снижающим лактат ацидоз [Вельтишев Ю.Е., Юрева Э.М., 1998; Николаева Е.А., 1999; Клембовский А.И., 2000].

Разумная тактика лечения синдрома Фанкони различной этиологии улучшает прогноз и продлевает жизнь обреченных детей.

© К.М.Сергеева, Т.Е.Заячникова, 2001
УДК 612.61-07-053.2/.5:616.379-008.64-055.26/.28

К.М.Сергеева, Т.Е.Заячникова

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ, РОЖДЕННЫХ ОТ МАТЕРЕЙ, БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

K.M.Sergeeva, T.E.Zayachnikova

THE FUNCTIONAL STATE OF THE KIDNEYS IN CHILDREN BORN FROM MOTHERS WITH DIABETES MELLITUS

Санкт-Петербург, Россия

Проведено исследование функции почек у 60 детей в возрасте от 3 до 15 лет, родившихся у матерей, страдающих сахарным диабетом инсулинзависимым (I типа) и у 14 — инсулиннезависимым (II типа). Группу сравнения составили 22 ребенка от 15 матерей, больных хроническим гломерулонефритом (ХГН), верифицированным морфологическим исследованием биоптата почки. Контрольную группу составили 22 пациента в возрасте от 7 до 15 лет, больных сахарным диабетом I типа.

Оценку функционального состояния почек проводили методом радиоизотопной ренографии (РРГ). При анализе ренограмм использовали вычисления эмпирических параметров ($T_{\text{макс.}}$, $T_{1/2 \text{ макс.}}$) и расчетных показателей (секреторная мощность, общая концентрационная способность, минутная секреция, минутная экскреция) по методу Kueger R.P. и Winter C.C. Определение скорости клубочковой фильтрации, реабсорбируемой фракции воды, концентрации креатинина, мочевины, ионов натрия, калия, хлора и неорганических фосфатов в крови и моче проведено с использованием стандартных методик. На основании полученных данных биохимического исследования, проведен расчет параметров парциальных почечных функций по методу Ю.В.Наточина. Рассчитаны показатели клиренса мочевины, натрия, калия, хлора и фосфатов; фракционной экскреции ионов натрия, калия, хлора; дистальной реабсорбции натрия, хлора; дистальной секреции калия и канальцевой реабсорбции неорганических фосфатов.

Статистическую обработку материалов проводили с использованием пакета прикладных программ многофакторного линейного регрессионного анализа (пакет SSP фирмы IBM).

Сопоставление результатов ультразвуковой нефрометрии показало достоверное повышение

относительных размеров почек у детей, рожденных женщинами, больными диабетом, по сравнению с таковыми в двух других группах. Так, объем почек относительно массы тела у них составил для правой почки — $1,85 \pm 0,05$, для левой — $1,92 \pm 0,05$ против аналогичных данных у детей от матерей, больных ХГН и составивших $1,57 \pm 0,07$ и $1,77 \pm 0,07$ ($p < 0,01$), у детей, страдающих диабетом I типа — $1,55 \pm 0,1$ и $1,76 \pm 0,1$, соответственно. Наибольшие размеры почек ($\text{см}^3/\text{кг}$ массы тела) отмечены у детей при инсулиннезависимом диабете матери: $2,1 \pm 0,12$ — для правой и $2,11 \pm 0,11$ — для левой почки против $1,85 \pm 0,05$ и $1,92 \pm 0,06$ при инсулинзависимом. Видимо, увеличение объема почек, расцениваемое как критерий диабетической фетопатии, сохраняется и в постнатальном периоде у детей от матерей, больных диабетом. Гипертрофия почек в данной группе детей, возможно, является результатом структурной перестройки почки в антенатальном и постнатальном периоде под влиянием изменений почечной гемодинамики, нарушения функционального равновесия между мезангиальными структурами и капиллярами клубочков в ответ на метаболические, гормональные и микроциркуляторные нарушения, наблюдающиеся при сахарном диабете матери. Обнаружены прямые значимые корреляционные зависимости относительных объемов почек детей от инсулинзависимой формы диабета матери ($r=0,6$, $p < 0,05$), а также ожирения матери ($r=0,45$) и заболевания ее острым пиелонефритом во время беременности, что расценено как дополнительные факторы риска гипертрофии почек у детей данной группы.

Анализ результатов радиоизотопной ренографии показал наличие функциональных изменений почти у половины пациентов от матерей, больных сахарным диабетом (47,1%), что, примерно, соответствует таковым в группе де-

тей, больных диабетом (45,5%), и значительно превосходит данные у детей от матерей с хроническим гломерулонефритом, у которых изменения на ренограммах фиксировались в 15,8%. В двух первых группах отмечались однотипные изменения на ренограммах. Так, нарушения секреторного сегмента составили у детей от матерей с диабетом и у детей, больных диабетом, 45% и 20%, соответственно, в то время как у детей от матерей, больных ХГН, обнаружены исключительно нарушения экскреторно-транспортного сегмента кривой РРГ. Средние значения $T_{\text{макс}}$ в основной группе составили $3,6 \pm 0,1$ для правой почки и $3,6 \pm 0,08$ — для левой, против данных в группе детей от матерей с гломерулонефритом, составивших $2,9 \pm 0,2$ и $3,0 \pm 0,2$, соответственно ($p < 0,05$), и у детей, больных диабетом — $2,5 \pm 0,2$ и $3,8 \pm 0,5$. Значения $T_{1/2 \text{ макс}}$ у детей от матерей с диабетом также достоверно выше, чем у детей от матерей с ХГН ($7,4 \pm 0,5$ — для правой и $7,4 \pm 0,4$ — для левой почки против $5,9 \pm 0,5$ и $4,9 \pm 0,6$, соответственно; $p < 0,05$) и сопоставимо с таковыми в группе детей, больных диабетом ($7,2 \pm 0,8$ и $6,8 \pm 0,7$; $p < 0,05$). Результаты корреляционного анализа показали наличие достоверных зависимостей величины $T_{\text{макс}}$ и $T_{1/2 \text{ макс}}$ от заболевания матери сахарным диабетом I типа ($r = 0,6 - 0,9$), а также $T_{1/2 \text{ макс}}$ от дозы инсулина во время беременности матери ($r = 0,9$, $p < 0,01$). Обнаружены отрицательные корреляционные связи между величиной $T_{\text{макс}}$ и заболеванием матери ХГН.

Выявлен широкий спектр корреляционных зависимостей расчетных показателей ренограмм, характеризующих отдельные функции почек. Наиболее значимыми из них являются прямая связь показателя минутной секреции с наличием сахарного диабета I типа у матери, связь показателя минутной экскреции с диабетом II типа у матери и диабетической фетопатией у ребенка в периоде новорожденности и ожирения в постнатальном периоде; обратная зависимость показателя общей концентрационной способности от относительных объемов почек у детей, рожденных женщинами, больными сахарным диабетом. Можно заключить, что имеют место различия в патогенезе почечного дизэмбриогенеза, обусловленного разными типами сахарного диабета матери во время беременности, что находит выражение в неоднородности функциональных изменений на ренограммах потомства женщин, больных диабетом I и II типов.

При анализе парциальных функций почек у детей исследуемых групп обнаружено, что величина минутного диуреза и скорость клубочковой фильтрации в группе детей от матерей, больных диабетом, достоверно выше таковых у

детей от матерей с ХГН и составляет $0,67 \pm 0,03$ и $117,9 \pm 6,5$ мл/(мин · $1,73 \text{ м}^2$) против $0,5 \pm 0,05$ и $107,7 \pm 9,9$ ($p < 0,01$ и $p < 0,05$, соответственно). Сопоставление аналогичных показателей у детей, больных сахарным диабетом I типа, показало достоверные отличия минутного диуреза, который составил у последних $0,98 \pm 0,08$ ($p < 0,01$), в то время как скорость клубочковой фильтрации достоверно не отличалась у пациентов этих групп ($118,6 \pm 16,4$, $p > 0,05$). Следует отметить прямую корреляционную зависимость показателя клубочковой фильтрации от относительных размеров почек у обследованных детей ($r = 0,46$, $p < 0,05$).

Реабсорбируемая фракция воды у детей от матерей, больных диабетом, составила $99,2 \pm 0,05\%$, что достоверно не отличается от таковой у детей, рожденных женщинами с ХГН ($99,3 \pm 0,06\%$, $p > 0,05$), и превышает значение показателя у больных диабетом детей ($98,8 \pm 1,2\%$, $p < 0,05$). Из широкого спектра корреляционных связей реабсорбируемой фракции воды следует выделить обратную зависимость от объема левой почки и $T_{\text{макс}}$ левой почки, по данным ренографии ($r = 0,3 - 0,6$, $p < 0,05$). Данный факт можно объяснить более сложным эмбриогенезом левой почечной вены, который значительно чаще подвержен изменениям под влиянием неблагоприятных факторов антенатального развития (Н.А.Лопаткин, А.В.Людско) и, следовательно, является косвенным признаком влияния сахарного диабета матери на эмбриогенез плода.

Оценку параметров внутрипочечных процессов проводили в условиях физиологического водно-питьевого режима, что не позволило точно установить топику поражения различных отделов нефрона, которая достигается при максимальном водном диурезе. Однако получены данные, позволяющие утверждать о наличии у детей обследуемой группы тубулярной дисфункции, выражающейся в нарушении почечного транспорта отдельных веществ. Отмечено статистически достоверное снижение экскреции натрия с мочой, снижение клиренса натрия, повышение фракционной экскреции и дистальной реабсорбции натрия в группе детей, рожденных женщинами, больными сахарным диабетом, при сопоставлении аналогичных показателей в группе детей от матерей с ХГН. Описанные изменения в первой группе детей имели общие тенденции с таковыми у больных диабетом детей, что объясняется единством повреждающего влияния метаболических нарушений, свойственных сахарному диабету, на канальцевый аппарат почек у пациентов этих групп.

Аналогичные тенденции отмечаются при анализе показателей транспорта хлоридов и

фосфатов в нефроне. Обнаружено снижение экскреции хлора и неорганических фосфатов, снижение клиренса и дистальной экскреции хлоридов, повышение клиренса фосфатов и экскретируемой фракции хлора, снижение показателя канальцевой реабсорбции фосфатов у детей от матерей, больных диабетом, при сопоставлении данных показателей в группе детей от матерей, больных гломерулонефритом ($p < 0,05$). Показатели транспорта хлора и фосфатов у детей первой группы были сопоставимы с таковыми у пациентов, больных сахарным диабетом.

Несколько отличаются особенности «обработки» ионов калия в нефроне. Так, экскреция калия с мочой снижена у детей основной группы по сравнению с данными в группах сравнения ($p < 0,05$); клиренс, фракционная экскреция и дистальная секреция калия были достоверно выше аналогичных показателей у детей, рожденных от матерей с ХГН ($p < 0,05$). Можно предположить, что хронический гломерулонефрит матери, являясь неблагоприятным фактором почечного эмбриогенеза, приводит к возникновению тубулярной дисфункции, которая выражается в нарушении транспорта калия.

Результаты анализа корреляционных взаимоотношений между показателями парциальных функций почек у детей от матерей, больных сахарным диабетом, показали, что величина клиренса эндогенного креатинина находится в прямой достоверной зависимости от величин реабсорбируемой фракции воды ($r = 0,83$), дистальной секреции калия ($r = 0,45$), клиренса натрия ($r = 0,5$) и канальцевой реабсорбции фосфатов ($r = 0,47$), а также в обратной корреляционной зависимости от экскретируемой фракции калия ($r = -0,58$) и дистальной реабсорбции натрия ($r = -0,39$). Выявлены прямые значимые корреляционные зависимости показателя клиренса натрия от дистальной секреции калия ($r = 0,92$), экскретируемой фракции ($r = 0,64$) и дистальной реабсорбции натрия ($r = 0,63$), от канальцевой реабсорбции фосфатов ($r = 0,43$), а также — отрицательная корреляционная зависимость от дистальной реабсорбции хлора ($r = -0,81$). Обнаружено, что величина дистальной реабсорбции натрия находится в прямой корреляционной зависимости от дистальной реабсорбции хлора ($r = 0,53$) и в обратной — от реабсорбируемой фракции воды ($r = -0,81$). Кроме того, величина экскретируемой фракции натрия коррелирует прямо с экскретируемой фракцией калия ($r = 0,69$) и обратно с дистальной реабсорбцией хлора ($r = -0,72$). Выявлены прямые корреляции показателя дистальной секреции калия с экскретируемой фракцией ка-

лия ($r = 0,47$) и реабсорбцией фосфатов ($r = 0,45$), а также обратные корреляции с дистальной реабсорбцией хлора ($r = -0,86$). Экскретируемая фракция калия имеет отрицательные корреляционные зависимости от канальцевой реабсорбции воды ($r = -0,56$) и реабсорбции фосфатов ($r = -0,3$). Таким образом, при анализе корреляционных зависимостей между парциальными функциями почек у детей от матерей, больных сахарным диабетом, отмечается широкий спектр достоверных связей, отражающих клубочково-канальцевые взаимоотношения у данных пациентов.

По результатам сопоставления показателей парциальных функций почек у детей, рожденных женщинами, больными разными типами сахарного диабета, отмечается статистически достоверная разница между рядом показателей в группе детей от матерей, больных сахарным диабетом II типа, по сравнению с таковыми у детей, рожденных от матерей с сахарным диабетом I типа. Так, показатели клиренса эндогенного креатинина, мочевины, натрия, калия и фосфатов достоверно ниже ($p < 0,05$) у детей от матерей, больных сахарным диабетом II типа, а величины клиренса хлора и реабсорбции фосфатов, напротив, выше в данной группе по сравнению с таковыми у детей, рожденных от матерей с сахарным диабетом I типа ($p < 0,05$). По результатам корреляционного анализа выявлены прямые значимые зависимости между наличием у матери сахарного диабета II типа и дистальной реабсорбцией хлора ($r = 0,46$) и обратные связи со скоростью клубочковой фильтрации ($r = -0,48$), клиренсом натрия ($r = -0,46$) и дистальной реабсорбцией калия ($r = -0,41$). Основываясь на гетерогенности патогенетических механизмов возникновения разных типов сахарного диабета и анализе показателей парциальных функций у детей в зависимости от типа диабета матери во время беременности, можно предположить наличие различий в механизмах повреждающего действия метаболических нарушений при разных типах сахарного диабета матери на нефрогенез плода, которые приводят к разным типам тубулярных дисфункций.

Из представленных в настоящем сообщении результатов исследований очевидно, что изменения ряда показателей парциальных функций, характеризующих интенсивность транспорта натрия, хлора, фосфатов в дистальном и проксимальном отделах нефрона у детей, антенатальный период жизни которых протекает на фоне сахарного диабета матери, имеют общие тенденции с таковыми у больных диабетом детей. Это позволяет предположить единый механизм повреждающего действия метаболических и гормональных нарушений, свойственных са-

харному диабету на канальцевый аппарат почки. Данное предположение согласуется с результатами исследований последних лет (Т.В.Савельева), которые показали факт соответствия фосфолипидного спектра цитомембран эритроцитов у новорожденных с диабетическими фетопатиями таковому у их больных диабетом матерей. Утверждается, что усиление процессов перекисного окисления липидов, обусловленное перенесенными плодом и новорожденным гипоксией и гипогликемией, способствует накоплению лизоформ, что может служить пусковым механизмом развития патологических изменений функциональных систем организма. Общность ответных реакций мембранных структур позволяет предполагать, что модификация липидного спектра происходит не только в эритроцитах, но и других клетках органов и систем организма, в частности в мембранах клеток почечных канальцев, приводя к их нестабильности.

Полученные данные, на основании анализа парциальных функций почек, позволяют предположить отличия патогенеза почечных дисплазий у детей при разных типах диабета матери, что соответствует положению о гетерогенности патогенетических механизмов сахарного диабета. Показано, что у детей, рожденных от матерей с диабетом I типа, в большей степени нарушен транспорт хлоридов и фосфатов, а у детей от матерей с диабетом II типа — нарушен транспорт натрия и калия.

Специфичность повреждающего действия диабета матери на тубулярный аппарат почек плода подтверждается однотипностью канальцевых дисфункций у обследуемой группы пациентов с таковыми у детей, больных сахарным диабетом, и наличием достоверных отличий параметров парциальных функций почек у детей, генетически предрасположенных к нефропатиям в силу заболевания матери хроническим гломерулонефритом.

1. ФИЗИОЛОГИЯ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ПАТОЛОГИЯ ПОЧЕК

1. Р.И.Айзман

АДАПТАЦИЯ МЫШЕЙ С ДЕФЕКТОМ CHIF
К ВЫСОКОКАЛИЕВОЙ ДИЕТЕ

г. Новосибирск, Россия; г. Реховот, Израиль

R.I.Aizman

ADAPTATION OF MICE WITH CHIF DEFECT
TO HIGH-POTASSIUM DIET

Предыдущие исследования Н.Гарты и соавт. (1996–2000) позволили высказать предположение, что выделенный из клеток собирательных трубок нефрона и поверхностных эпителиоцитов толстого кишечника трансмембранный белок, названный CHIF (corticosteroid hormone induced factor), стимулирует секрецию калия. В этой связи представляло интерес оценить адаптивные возможности мышей с наличием (К) и отсутствием (О) CHIF к высококалийной диете.

Были поставлены хронические эксперименты в метаболических условиях на мышах обеих групп при нормальной калиевой диете (46 мэкв/100 г массы тела) — 7 сут с последующим переходом на высококалийную диету (449 мэкв/100 г массы тела) — в течение 10 сут. До начала эксперимента животные на протяжении недели адаптировались к метаболическим клеткам и характеру питания.

При нормальной калиевой диете существенных отличий в гидро- и ионовыделительной функциях почек у К- и О-мышей не выявлено. Можно отметить лишь некоторое уменьшение у О-животных экскреции жидкости и электролитов (в среднем, на 8–15%) от принятого количества. После переключения на высококалийную диету О-мыши, по сравнению с К, значительно увеличили потребление воды (с $26,6 \pm 1,0$ до $39,2 \pm 2,7$ мл/100 г массы) и пищи (с $4,8 \pm 0,2$ до $5,8 \pm 0,1$ г/100 г массы). Параллельно происходило достоверное увеличение диуреза [с $0,74 \pm 0,04$ до $1,23 \pm 0,11$ мл/(100 г · ч)], скорости клубочковой фильтрации [с $6,7 \pm 0,1$ до $8,1 \pm 0,1$ мл/(100 г · ч)] и снижение реабсорбции жидкости (с $88,9 \pm 0,5$ до $84,3 \pm 1,5\%$). Транспорт осмотически свободной жидкости в обеих группах животных изменялся в одинаковой степени по сравнению с нормальной диетой. Существенно возростала экскреция натрия и калия и их экскретируемые фракции после перехода на высококалийную диету. У О-животных это происходило в значительной степени также благодаря повышению фильтрационной загрузки нефрона, поскольку экскретируемые фракции ионов не различались. Тем не менее, уровень выведения ионов в процентах от потребляемого количества с пищей был достоверно ниже у О-животных по сравнению с К (для калия: $80,5 \pm 2,1\%$ и $95,0 \pm 2,8\%$). Ионно-осмотические показатели плазмы крови оставались в пределах нормы у обеих групп животных.

Анализ тканевого содержания воды и электролитов показал, что у К-мышей в мышцах достоверно возростало содержание жидкости и калия, тогда как у О-животных отмечалось уменьшение содержания тканевой воды и отсутствие накопления калия.

Направленность изменений почечных и тканевых процессов, вероятно, способствовала поддержанию калиевого гомеостаза в крови.

Можно высказать предположение, что в условиях дефекта собирательных трубок (отсутствие CHIF) регуляция гомеостаза калия в почках перемещается к проксимальным сегментам нефрона, особенно активируя клубочковые процессы. Это подтверждает гипотезу Л.А.Орбели о включении в гомеостатические реакции эволюционно более древних механизмов при нарушении эволюционно более молодых регуляторных систем.

2. Р.И.Айзман

РЕГУЛЯЦИЯ ТРАНСПОРТА КАЛИЯ В ПОЧКАХ
И ТОЛСТОМ КИШЕЧНИКЕ МЛЕКОПИТАЮЩИХ
С ПОМОЩЬЮ КОРТИКОСТЕРОИД-ИНДУЦИРУЕМОГО
ФАКТОРА (CHIF)

г. Новосибирск, Россия; г. Реховот, Израиль

R.I.Aizman

REGULATION OF POTASSIUM TRANSPORT IN THE KIDNEYS
AND LARGE INTESTINE OF MAMMALS WITH THE HELP
OF CORTICOSTEROID-INDUCED FACTOR (CHIF)

Экскреция калия почками и желудочно-кишечным трактом определяется уровнем секреции и реабсорбции катиона в дистальных сегментах нефрона и толстого кишечника. Именно в этих структурах (в собирательных трубках нефрона и в поверхностных эпителиоцитах толстого кишечника) был выделен трансмембранный белок, названный CHIF (corticosteroid hormone induced factor) [Garty H. et al., 1996]. Вначале предполагалось, что он является калиевым каналом, обеспечивая секрецию катиона. Однако позднее было установлено, что CHIF расположен на базальной мембране этих клеток и связан с Na,K-АТФазой [Garty H. et al., 1999]. Это позволило выдвинуть гипотезу о роли CHIF в регуляции калий-секреторного насоса.

Для проверки этого предположения были поставлены острые эксперименты на изолированных клетках собирательных трубок и эпителиоцитах толстого кишечника мышей с наличием (К) и отсутствием (О) CHIF.

Изучался оуабаин-чувствительный транспорт ^{86}Rb как модель Na,K-АТФазного переноса калия, специфическая активность насоса (по гидролизу [^{32}P] АТФ) и его экспрессия в этих клетках (методом Western blot).

Показано, что у К-животных оуабаин-чувствительный захват ^{86}Rb клетками достоверно выше, чем у О-мышей (таблица).

Оуабаин-чувствительный транспорт ^{86}Rb ,
 $\bar{X} \pm m$ (нмоль/(мин · мг сухой ткани))

Клетки	К	О	P
Нефроциты собирательных трубок	$89,2 \pm 8,7$	$28,5 \pm 2,9$	$<0,001$
Эпителиоциты толстого кишечника	$126,1 \pm 12,8$	$71,4 \pm 7,3$	$<0,01$

В пределах физиологической концентрации калия (до 10 ммоль/л) специфическая активность Na,K-АТФазы в указанных клетках К-животных была также достоверно выше, чем у О [соответственно, $0,41 \pm 0,05$ и $0,29 \pm 0,04$ мкмоль/(мин · мг белка), $p < 0,05$], а полумаксимум активности, рассчитанный по уравнению Хилла ($K_{0,5}$), на $0,84 \pm 0,05$ ммоль/л ниже. Экспрессия α - и β -субъединиц Na,K-АТФазы в исследуемых клетках К- и О-животных была практически одинакова, что свидетельствует об отсутствии влияния CHIF на синтез белка.

Полученные результаты позволяют заключить, что CHIF может стимулировать активность Na,K-АТФазы в основных калий-экскреторных органах, обеспечивая повышение секреции катиона почками и кишечником.

3. А.В.Аладышев, В.М.Брюханов, И.В.Смирнов

ВЛИЯНИЕ НЕКОТОРЫХ «ПЕТЛЕВЫХ» ДИУРЕТИКОВ НА
ТРАНСПОРТНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ СЛЕПОЙ КИШКИ КРЫС
г. Барнаул, Россия

A.V.Aladyshev, V.M.Bryukhanov, I.V.Smirnov

THE INFLUENCE OF CERTAIN «LOOP» DIURETICS ON
TRANSPORT CHARACTERISTICS OF THE BLIND GUT IN RATS

Известно, что мочегонные препараты изменяют не только транспорт жидкости, ионов, органических веществ в нефроне, но и обладают выраженным экстраренальным свойством. В частности, ранее в нашей лаборатории было показано, что фуросемид и этакриновая кислота в значительной степени изменяют процессы транспорта ионов и воды в пролиаеэмом эпителии тонкого кишечника. Несмотря на то, что эти препараты относятся к одной фармакологической группе, так называемых «петлевых» диуретиков, вызываемые ими изменения в транспорте ионов и воды в различных участках тонкого кишечника не всегда были одинаковы.

В настоящей работе нами изучено влияние фуросемида и этакриновой кислоты на транспорт воды, ионов и глюкозы в плотном эпителии слепой кишки крыс в условиях *in vitro*. Изолированную слепую кишку белых беспородных крыс (массой 190–270 г) промывали Кребс-бикарбонатным раствором и заполняли 3 мл этого же раствора, содержащего фуросемид ($2 \cdot 10^{-3}$ моль/л), этакриновую кислоту (10^{-4} моль/л), либо не содержащего препарата (контроль), и помещали в пробирку с подогреваемым и оксигенируемым Кребс-бикарбонатным раствором. Через 30 мин измеряли количество жидкости в слепой кишке и определяли концентрацию натрия, калия, хлоридов, глюкозы, а также измеряли осмолярность. Зная исходные и конечные показатели концентрации веществ, рассчитывали величины результирующих транспортных потоков.

В контрольных опытах наблюдался результирующий мукозно-серозно направленный поток жидкости ($6,11 \pm 0,085$ мкл/мин), натрия ($1,16 \pm 0,250$ мкмоль/мин), глюкозы ($0,15 \pm 0,019$ мкмоль/мин) и отсутствовал транспорт калия ($-0,10 \pm 0,014$ мкмоль/мин) и хлоридов ($-0,03 \pm 0,340$ мкмоль/мин). Осмолярность раствора составила $242,8 \pm 4,49$ ммоль/л. Фуросемид не вызывал достоверных изменений транспорта жидкости, ионов и глюкозы, тогда как этакриновая кислота существенно изменяла показатели транспорта. Результирующий мукозно-серозный поток жидкости замедлялся до $1,11 \pm 0,748$ мкл/мин ($p < 0,05$). При этом скорость транспорта ионов составила: натрия $-0,63 \pm 0,123$ мкмоль/мин ($p < 0,001$), калия $-0,19 \pm 0,016$ мкмоль/мин ($p < 0,001$), хлоридов $-1,31 \pm 0,407$ мкмоль/мин ($p < 0,05$). Транспорт глюкозы в слепой кишке под действием этакриновой кислоты не изменялся ($0,16 \pm 0,026$ мкмоль/мин), а осмолярность в просвете достоверно увеличивалась до $256,8 \pm 3,46$ ммоль/л ($p < 0,05$).

Полученные нами результаты свидетельствуют о существенных различиях в эффектах фуросемида и этакриновой кислоты на транспорт жидкости и ионов в слепой кишке крыс.

4. А.А.Ахмедханова, Г.Г.Мусалов, Т.С.Сулаквелидзе
ОБ ИЗМЕНЕНИИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОБМЕННЫХ ПРОЦЕССОВ
И ФУНКЦИИ ПОЧЕК У СПИНАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ

г. Махачкала, Россия

A.A.Akhmedkhanova, G.G.Musalov, T.S.Sulakvelidze

ON CHANGES OF THE INDICES OF METABOLIC
PROCESSES AND RENAL FUNCTIONS IN SPINAL ANIMALS

Приведены результаты хронических экспериментов на беспородных животных (35 собак, 22 крысы) с полной поперечной перерезкой спинного мозга (ПППСМ) на уровне

VII–VIII грудных сегментов. ПППСМ — грубая травма, вызывающая нарушение, в частности, и функции поддержания водно-солевого гомеостаза, в значительной степени зависимой от органов, рефлекторная регуляция деятельности которых замыкается в сегментах спинного мозга (СМ), расположенных на уровне или ниже места его травмы. Данные литературы и, в частности, сотрудников нашей кафедры (ряд диссертационных работ) показывают, что спинальный шок и далее — посттравматическая болезнь СМ — это фазово-развивающийся патологический процесс с резко выраженными индивидуальными особенностями, основу которого составляет сложное сочетание изменений влияний ЦНС и сопряженных с ними трофических расстройств в органах. Действительно, настоящие исследования выявили уже в день перерезки СМ у части крыс и собак анурию. Объем мочеотделения восстанавливался до исходной величины лишь на 5–6-е сутки, а в периоды 8–9 и далее 12–15 сут наблюдалась полиурия. Смены фаз повторялись. Объем выведенной мочи не всегда соотносился с характером обмена воды. Так, в динамике после перерезки СМ у крыс выявлялась тенденция к общей дегидратации при снижении объемов общей и внеклеточной воды ($p < 0,001$), незначительным увеличением объема внутриклеточного пространства. Сдвиги в почечной экскреции воды и распределении ее в организме происходили на фоне периодически развивающихся видимых отеков задних лап, увеличения (в отдельные сроки) массы тела. На фоне фазных сдвигов водно-солевого баланса изменялись парциальные функции почек. Водные нагрузки в желудок и водно-солевые в вену легко вызывали отеки. В периоды олигурии уменьшалась клубочковая фильтрация, отсутствовала синхронность в ее показателях и уровнях эффективного почечного плазмотока, в то же время возрастала реабсорбция воды и электролитов ($p < 0,01$). При компенсаторном росте относительного притока крови к функционирующей ткани нефрона в отдельные периоды выявлялись «провалы» в способности секретировать ПАГ (нередко снижение в 4–5 раз в сравнении с интактными животными). И все же клиническое состояние большинства спинальных собак ($n=31$) изменялось не столь резко, как у 4 животных (при общности условий содержания). У них снижалась масса тела, выявлялись многочисленные трофические язвы на коже задних и даже передних лап, хвоста, вокруг желудочных и мочевых фистул. На 45-е сутки после травмы вскрытие и морфологические исследования показали, что почки и надпочечники названных 4 собак — почти без патологии, а архитектура печени резко нарушена. Именно состояние печени явно усугубило выраженность трофических расстройств и на их фоне — нарушение водно-солевого обмена.

5. А.Ф.Баженова, С.В.Романова

ВЛИЯНИЕ ЭТАНОЛА НА ВОДНО-СОЛЕВОЙ ОБМЕН
У БЕЛЫХ КРЫС В ОНТОГЕНЕЗЕ

г. Иваново, Россия

A.F.Bazhenova, S.V.Romanova

THE INFLUENCE OF ETHANOL ON THE WATER-SALT
METABOLISM IN ALBINO RATS IN ONTOGENESIS

Содержание ионов и регуляция их под действием ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в онтогенезе млекопитающих изучена подробно [Длоуга И., Кршечек И., Наточин Ю.В., 1981, Вельтишев Ю.Е., 1983, Зеленина М.Н., Зеленин С.М., 1995, Solomon et al., 1977, и др.]. Интерес к вопросам антенатальной интоксикации обусловлен чрезвычайно высокой чувствительностью эмбриона и плода к действию разного рода патогенных факторов, в том числе и алкоголя. Проблема влияния алкоголизма родителей, в особенности матери, на пре- и постнатальное развитие потомства не может быть решенной, поскольку многие полученные сведения

противоречивы и дискуссионны, а некоторые вопросы еще не изучены. Недостаточно сведений о состоянии водно-солевого гомеостаза потомства, родившегося от родителей, хронически употреблявших этанол.

Исследования проводились на белых лабораторных крысах в возрасте 20, 40 и 60 дней постнатального периода. Родителям этих крыс внутрижелудочно вводили в течение 30 дней 40% этанол в количестве 0,3 мл на 100 г массы тела. Самки крыс получали этанол в период беременности и в течение 20-дневного периода молочного вскармливания. У крыс определяли содержание ионов натрия и калия в крови, сердце, печени, почках, головном мозгу и красных мышечных волокнах.

Показано, что алкоголь вызывает: а) увеличение осмолальности и содержания ионов натрия и калия в сыворотке крови; б) увеличение содержания ионов натрия в печени и ионов калия в головном мозгу; в) снижение ионов натрия и калия в почках и красных мышечных волокнах; г) снижение ионов натрия в головном мозге и сердце.

Таким образом, алкоголь, получаемый во время внутриутробного развития и в ранний постнатальный период, оказывает дезинтегрирующее влияние на водно-солевой обмен, нарушая соотношение ионов в жизненно важных органах, и вызывает нарушение гомеостаза в организме.

6. Я.Ю.Багров, Н.Б.Манусова

ОСОБЕННОСТИ ПЕРЕДАЧИ СИГНАЛА С РЕЦЕПТОРОВ АРГИНИН-ВАЗОПРЕССИНА (АВП), РАСПОЛОЖЕННЫХ НА АПИКАЛЬНОЙ ПОВЕРХНОСТИ ЭПИТЕЛИЯ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ ЛЯГУШКИ *RANA TEMPORARIA*

Санкт-Петербург, Россия

Ya. Yu. Bagrov, N. B. Manusova

CHARACTERISICS OF SIGNAL TRANSMISSION FROM ARGININ-VASOPRESSIN RECEPTORS LOCATED ON THE APICAL SURFACE OF THE URINARY BLADDER EPITHELIUM IN THE FROG *RANA TEMPORARIA*

За десять лет изучения рецепторов АВП, расположенных на апикальной поверхности АДГ-чувствительного эпителия, выявились существенные противоречия, касающиеся как типа рецептора АВП, так и характера передачи сигнала. Существуют данные об участии в этом процессе рецепторов V_1 и V_2 , однако, характер их взаимодействия неясен. В наших предшествующих работах было показано, что гидросмотический эффект добавления АВП к мукозной поверхности мочевого пузыря лягушки угнетается блокаторами рецепторов V_1 , но воспроизводился агонистом рецепторов V_2 десмопрессином и активатором аденилатциклазы форсколином. В настоящем исследовании, выполненном также на лягушках *R. temporaria* в осенне-зимний период, было обнаружено, что вторичный посредник передачи сигнала от рецепторов V_2 циклический аденозинмонофосфат (СлсАМР, 10^{-4} моль), добавленный к мукозной поверхности мочевого пузыря, соответствующей апикальной поверхности эпителия, не обладая собственной гидросмотической активностью, достоверно угнетает осмотический поток воды, стимулированный десмопрессином (10^{-5} моль). В то же время СлсАМР потенцирует гидросмотический эффект добавленных к той же поверхности аргинин-вазопрессина (10^{-6} моль) и форсколина (10^{-6} моль). Обнаруженный характер действия СлсАМР свидетельствует о его взаимодействии с рецепторами типа V_2 . По-видимому, эффект СлсАМР осуществляется через аденозиновые рецепторы, поскольку предварительная инкубация пузырей с аденозином (10^{-6} моль), добавленным также с мукозной стороны, снимает тормозящее действие СлсАМР на гидросмотический эффект десмопрессина. Обсуждается вопрос о существовании на апикальной мембране собственных рецепторов циклического аденозинмонофосфата. Получен-

ные данные свидетельствуют об особом характере передачи сигнала с рецепторов АВП на апикальной мембране. По-видимому, эти рецепторы существенно отличаются от рецепторов АВП на базолатеральной мембране и не укладываются строго в категорию V_1 и V_2 .

7. В.В.Барабанова, О.Н.Береснева, С.Г.Чефу, В.М.Берестовицкая

ВЛИЯНИЕ КАРФЕДОНА НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ СИСТЕМУ КРЫС С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ (ХПН)

Санкт-Петербург, Россия

V. V. Barabanova, O. N. Beresneva, S. G. Chifu, V. M. Berestovitskaya

EFFECTS OF CARFEDON ON THE CARDIOVASCULAR SYSTEM OF RATS WITH EXPERIMENTAL CHRONIC RENAL FAILURE

Многочисленные работы последних лет свидетельствуют о существенной роли клеточной мембраны в обеспечении гомеостаза кальция и токсическом действии данного иона при увеличении его содержания в клетке. В связи с этим очевиден интерес к факторам, способным оказывать восстанавливающее действие при нарушении клеточного метаболизма кальция. Мы полагаем, что к числу таких факторов относятся производные ГАМК — фенибут и карфедон, способные оказывать гиперполяризующее действие на мембраны. Карфедон, наряду с выраженным антигипертензивным и антигипоксическим действием, улучшает почечное и мозговое кровообращение.

На крысах линии Вистар (интактных; $n=11$) и подвергнутых удалению $5/6$ массы почки ($n=10$) исследовали влияние карфедона: 1) на авторитмическую сократительную активность воротной вены (ВВ) в изометрическом режиме; 2) на механическую активность миокарда в режиме с физиологической последовательностью механических нагрузок, имитирующих работу интактного сердца.

У животных через 1 $1/2$ мес после нефрэктомии отмечается снижение функциональной активности ВВ и скорости релаксации миокарда по сравнению с контролем. Карфедон в концентрации 5×10^{-6} моль вызывал увеличение общей амплитуды фазно-тонических сокращений ВВ (в среднем, на 20%), выполняемой веной работы (на 25%), сократимости миокарда и скорости релаксации при всех конечно-систолических длинах.

Мы полагаем, что карфедон в исследуемой концентрации способен оказывать регулирующее действие на клеточные мембраны возбудимых тканей, в частности, гладкомышечные клетки сосудов и миокард у животных с определенным уровнем уремии (мочевина крови: 12,3–18,7 ммоль/л).

8. Т.А.Барабанова, С.К.Чурина

МЕХАНИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ МИОКАРДА КРЫС И ДЕФИЦИТ МИНЕРАЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ В ПИТЬЕВОЙ ВОДЕ

Санкт-Петербург, Россия

T. A. Barabanova, S. K. Churina

MECHANICAL ACTIVITY OF THE RAT'S MYOCARDIUM AND DEFICIENCY OF MINERAL SUBSTANCES IN DRINKING WATER

Ионизированные минералы питьевой воды имеют высокие показатели физиологической адекватности, биологической доступности и всасывания. Благодаря этому относительно небольшие концентрации вносимых в «мягкую» питьевую воду минеральных веществ могут давать выраженный физиологический эффект и в большей степени компенсировать минеральную недостаточность. В работах последних лет отмечается важная роль кальция и магния питьевой воды при формировании критической массы костного ске-

лета и цитоскелета, для уровня артериального давления и распространенности гипертонической болезни, а также для состояния сократительного миокарда, стромы и клапанных структур сердца. Настоящая работа посвящена исследованию механических свойств и ритмоинотропии миокарда у животных с дефицитом минеральных веществ в водном пуле суточного рациона.

Опыты выполнены на крысах-самцах линии Вистар в возрасте 24–26 нед. 1-я группа животных ($n=10$) в течение 2-х мес содержали на воде с нормальной концентрацией кальция и магния (120,0 и 45,0 мг/л, соответственно). 2-я группа ($n=10$) получала воду с низким содержанием кальция и магния (8,0 и 3,0 мг/л) — Санкт-Петербургская водопроводная вода. Эксперименты выполнены на тонких папиллярных мышцах правого желудочка сердца в режиме с физиологической последовательностью нагрузок: имитирующей работу интактного сердца. Одновременно регистрировали изменение длины и силы.

При нормальном содержании кальция (120 мг/л) и магния (45 мг/л) в питьевой воде у крыс отмечается увеличение сократимости миокарда на $45,0 \pm 5,3\%$, сопровождающееся замедлением релаксации при всех конечно-систолических длинах по сравнению с параметрами, регистрируемыми у животных 2-й группы (Санкт-Петербургская водопроводная вода). Кроме того, миокард крыс 1-й группы характеризуется ярко выраженной лестницей Боудича и постстимуляционной потенциацией (в среднем, на $35,0 \pm 5,0\%$) в отличие от животных, получавших воду с низким содержанием кальция и магния (2-я группа).

9. О.Н.Береснева

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПЕЧЕНИ КРЫС ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ НАРУШЕНИИ ВОДНО-СОЛЕВОГО ГОМЕОСТАЗА

Санкт-Петербург, Россия

O.N.Beresneva

MORPHO-FUNCTIONAL STATE OF THE LIVER IN RATS UNDER EXPERIMENTAL DISTURBANCE OF WATER-SALT HOMEOSTASIS

В работе использованы крысы-самцы (Вистар) массой 180–230 г, подвергнутые удалению $5/6$ массы почки (хирургическая модель ХПН). Животных забивали на 14-е ($n=9$), 30-е ($n=12$), 60-е ($n=11$) сутки после нефрэктомии (НЭ). Контролем служили интактные крысы ($n=12$). Препараты ткани печени исследовали на светооптическом уровне. Активность фермента щелочная фосфатаза (ЩФ) оценивали количественно прямым фотоэлектрическим способом на цитоспектрофотометре в эндотелии микрососудов печени.

Исследование показало, что уже на 14-е сутки после НЭ в печени животных отмечаются активация клеток Купфера и венозное полнокровие (у 10% крыс). В 20% случаев наблюдается расширение синусоидов, выявляется умеренная белковая зернистая дистрофия, увеличивается количество двуядерных гепатоцитов. Данные изменения в наибольшей степени проявляются на 60-е сутки после НЭ. К этому времени венозное полнокровие регистрируется в печени всех животных. В отдельных случаях отмечен кардиозис. К данным изменениям присоединяются некрозы гепатоцитов, как моноцеллюлярные, так и мелкоочаговые, а местами — сливающиеся. В таких участках выявляется макрофагальная реакция. В перипортальных зонах к 30–60-м суткам после НЭ на фоне умеренного фиброза определяется выраженная лимфомоноцитарная инфильтрация.

Активность ЩФ в эндотелии микрососудов печени повышалась на 14- и 30-е сутки эксперимента (на 31,8% и 18,8%, соответственно) по сравнению с контролем. На 60-е сутки она снижалась (в среднем, на 33,4%). Это свидетельствует об изменении активности трансэндотелиального

транспорта в микрососудах печени при прогрессировании экспериментальной ХПН.

В целом, результаты показали, что после удаления массы функционирующих нефронов у животных происходит изменение морфофункционального состояния печени.

10. О.Н.Береснева, М.М.Парастаева

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ ВОРОТНОЙ ВЕНЫ КРЫС С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ХПН, ПОЛУЧАВШИХ СОЕВЫЙ ИЗОЛЯТ SUPRO 760

Санкт-Петербург, Россия

O.N.Beresneva, M.M.Parastaeva

FUNCTIONAL ACTIVITY OF THE PORTAL VEIN IN RATS WITH EXPERIMENTAL CHRONIC RENAL FAILURE RECEIVING SOY-BEAN ISOLATE SUPRO 760

Соевый белок SUPRO 760 содержит почти все незаменимые аминокислоты и практически свободен от микроэлементов (калия, натрия, фосфора). Он в меньшей степени, чем животный белок, вызывает гиперфильтрацию и может оказывать положительное влияние на поддержание остаточной функции почек. В последние годы рекомендован врачами-диетологами определенному кругу больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН).

Задачей настоящей работы являлось исследование действия соевого белка в диете на авторитмическую сократительную активность воротной вены (ВВ) крыс линии Вистар с экспериментальной ХПН I степени. Были исследованы следующие группы крыс (массой 190–230 г): 1) интактные животные ($n=12$); 2) крысы с резекцией $5/6$ почечной ткани ($n=10$) — хирургическая модель ХПН; 3) крысы с экспериментальной ХПН I степени, получавшие ежедневно в течение 5 нед SUPRO 760 в качестве белкового заменителя в диете ($n=8$).

Исследование авторитмической сократительной активности ВВ крыс с ХПН I степени (через 1 мес после нефрэктомии), не получавших соевый белок (мочевина крови $13,9 \pm 2,5$ ммоль/л), показало резкое увеличение общей амплитуды фазотонических сокращений (в среднем, на 50%) и выполняемой веной работы (на 90%), по сравнению с интактными животными. Это изменение функциональной активности ВВ обусловлено увеличением входа ионов кальция в миоциты. У животных, получавших после нефрэктомии (НЭ) соевый белок, общая амплитуда фазотонических сокращений практически не отличается от параметров, отмеченных у интактных крыс, тогда как выполняемая веной работа возрастает, как и у животных, не получавших SUPRO 760. Проведенные нами ранее исследования показали, что у крыс через 2 мес после НЭ наступает резкое снижение сократительной активности ВВ вследствие перегрузки миоцитов ионами кальция. Не исключено, что использование соевого белка в диете крыс с ХПН замедляет развитие II фазы изменений сократительной активности ВВ, т. е. ее снижение.

11. Л.В.Бибеева, Г.А.Дзахова, Л.А.Акоева, Л.А.Гиреева, Л.А.Калоева

ВЛИЯНИЕ АЦЕТАТА СВИНЦА НА НЕКОТОРЫЕ МОРФО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПОЧЕК

г. Владикавказ, Россия

L.V.Bibaeva, G.A.Dzakhova, L.A.Akoeva, L.A.Gireeva, L.A.Kaloeva

EFFECTS OF LEAD ACETATE ON CERTAIN MORPHO-FUNCTIONAL CHARACTERISTICS OF THE KIDNEYS

Интерес к изучению влияния свинца на человека и животных, в силу его значительной распространенности в окружающей нас среде и способности накапливаться при

постоянном попадании в организм даже в небольших количествах, является весьма закономерным.

Исследование влияния свинца на почки, как одного из органов-мишеней, явилось причиной настоящей экспериментальной работы. Опыты проводились на половозрелых крысах линии Wistar, разделённых на две группы — контрольную и экспериментальную. Модель хронической интоксикации свинцом на крысах создавалась ежедневным введением им через зонд в желудок в течение 2 нед ацетата свинца в дозе 20 мг/кг массы. По окончании эксперимента животных декапитировали. Содержание свинца в крови и ткани одной почки, после соответствующей предварительной подготовки, определяли методом переменноточковой полярографии. Другую почку с помощью световой микроскопией исследовали морфологически.

2-недельная интоксикация крыс ацетатом свинца вызвала у них увеличение уровня свинца в крови в 2 раза. Содержание свинца в ткани почек повысилось в 12 раз и составило $11,36 \pm 1,59$ мкг/100 г сухой массы против $0,9 \pm 0,12$ — в контроле. Одновременно морфологически отмечалось значительное увеличение кровенаполнения сосудистых клубочков коркового слоя и расширение сосудистой сети мозгового вещества почки. Со стороны канальцевого аппарата почки также наблюдались выраженные изменения, проявляющиеся в виде зернистой дистрофии и отдельных участков некроза. Таким образом, интоксикация свинцом и его солями может вызывать поражения почек, способные в дальнейшем приводить к хронической почечной недостаточности.

12. Е.Н.Боровец, Р.И.Айзман

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ КАЛИЯ В ОРГАНИЗМЕ КРЫС РАЗНОГО ВОЗРАСТА ПРИ БЛОКАДЕ АПИКАЛЬНЫХ КАЛИЕВЫХ НАСОСОВ В ЭРИТРОЦИТАХ

г. Новосибирск, Россия

E.N.Borovets, R.I.Aizman

THR DISTRIBUTION OF POTASSIUM IN ORGANISM OF RATS OF DIFFERENT AGE UNDER BLOCADE OF THE APICAL POTASSIUM PUMPS IN ERYTHROCYTES

Известно, что содержание калия в тканях молодых животных выше, чем у взрослых [Айзман Р.И. и др., 1978]. Важную роль в поддержании положительного баланса этого катиона на ранних этапах онтогенеза играют дистальные сегменты нефронов и толстого кишечника, где происходит регуляция экскреции катиона за счет изменения его абсорбции и секреции.

В экспериментах на крысах 2 возрастных групп (1-я — взрослые крысы 5–6 мес — А, 2-я — крысы 20-дневного возраста — Б) изучали транспортные механизмы абсорбции калия в клетках толстого кишечника и распределение катиона в крови и тканевых депо после перфузии *in vivo* дистального отдела толстого кишечника раствором хлорида калия (140 ммоль/л) и люминальной блокады различных калиевых насосов.

Установлено, что в тканях крысят фоновое содержание калия (в ммоль/100 г сухой массы) достоверно выше, чем у взрослых (в кишечной стенке: А — $27,4 \pm 1,7$; Б — $39,9 \pm 1,0$; в скелетных мышцах: А — $28,4 \pm 1,8$; Б — $33,9 \pm 1,1$; $p < 0,01$).

После калиевой нагрузки наблюдается значительный прирост содержания катиона в тканях кишечной стенки и увеличение его концентрации в плазме крови (на $2,1 \pm 0,4$ ммоль/л — у крысят и $1,0 \pm 0,2$ ммоль/л — у взрослых животных). У животных группы А значительно возросло содержание K^+ в скелетных мышцах (на $14 \pm 0,7$ ммоль/100 г сухой массы).

Блокада апикальных насосов омепазолом (H^+ , K^+ -АТФаза) и оубаином (Na-независимая оубаинчувствительная K^+ -АТФаза) вызывала достоверное снижение абсорбции катиона в обеих группах, но у крысят более существенно (оме-

пазол — на 60% — А и 84% — Б; оубаин — на 45% — А и 55% — Б).

При использовании оубаина содержание K^+ у крысят в кишечной стенке снизилось на $3 \pm 0,2$ ммоль/100 г сухой ткани. Омепазол вызывал больший ингибирующий эффект ($5,2 \pm 0,6$ ммоль/100 г сухой массы). В плазме крови крысят концентрация K^+ после нагрузки соответствовала контрольному уровню только после блокады омепазолом.

У животных группы А оубаин и омепазол вызывали достоверное снижение концентрации калия в плазме и уменьшение содержания катиона в скелетных мышцах ($31,8 \pm 2,4$ и $29,8 \pm 0,7$ ммоль/100 г сухой массы). При использовании омепазола ингибирующий эффект у животных обеих возрастных групп был выше.

Значительное уменьшение концентрации K^+ в плазме крови крыс разного возраста и снижение содержания калия в скелетных мышцах у взрослых животных могут указывать на то, что наибольший вклад в абсорбцию катиона в кишечник вносит H^+ , K^+ -АТФаза, активность которой в раннем онтогенезе выше.

13. В.Б.Брин, Л.С.Таболова, К.Д.Салбиев, И.Г.Дзгоев

К ВОПРОСУ О РОЛИ ПРОЛАКТИНА В РЕГУЛЯЦИИ ВОДНО-СОЛЕВОГО ОБМЕНА

г. Владикавказ, Россия

V.B.Brin, L.S.Tabolova, K.D.Salbiev, I.G.Dzhioev

ON THE ROLE OF PROLACTIN IN REGULATION OF WATER-SALT METABOLISM

Целью исследования было изучение влияния экзогенной и эндогенной гиперпролактинемии на выделительную функцию почек и содержание электролитов в крови. Установлено, что парентеральное введение крысам препарата «лактин» (Л) в дозе 9 мг/кг в течение 7 дней вызывало сокращение водного диуреза (D) за счет усиления канальцевой реабсорбции (R) воды, активацию R и уменьшение экскреции натрия (ENa), повышение экскреции калия (ЕК). В плазме крови крыс повышался уровень вазопрессина, альдостерона и кальцитонина. Экскреция с мочой магния (ЕМg), кальция (ЕСа) и фосфатов возрастала за счет снижения их канальцевой R.

Эндогенная гиперпролактинемия (ЭнГПР) создавалась ежедневным введением крысам через зонд в желудок галоперидола (Г) в дозе 2 мг/кг массы в течение 22 дней. Водную нагрузку (5% массы тела) вводили через зонд в желудок для исследования функции почек на 1-, 3-, 5-, 7-, 9-, 12-, 15-й и 22-й день введения Г. Установлено, что уже однократное введение Г вызывает снижение D на 1-м часу выведения водной нагрузки. С увеличением продолжительности введения Г степень сокращения D нарастала и, начиная с 12-х суток, D снижался и суммарно за 3 ч опыта. Как и при введении крысам Л, в условиях ЭнГПР сокращение D было обусловлено ростом R воды, очевидно, за счет увеличения уровня вазопрессина в крови. С 7-го дня введения Г имел место отчетливый магниурез, особенно выраженный на 15-е сутки, когда суммарный (за 3 ч) уровень ЕМg был выше контроля в 2,36 раза. Фильтрационный заряд Mg практически не менялся, тогда как относительная RМg с 7-го дня существенно снижалась и, соответственно, возрастала его экскретируемая фракция. ЕСа также повышалась с 9-го дня за счет снижения R иона. Поскольку изменения ЕМg и ЕСа появляются лишь при длительном введении Г, когда, по данным литературы, имеет место вызванная препаратом ЭнГПР, мы склонны относить эти изменения к проявлениям действия пролактина, тем более что в опытах с введением Л отмечен аналогичный эффект. ENa до 9-го дня введения Г оставалась повышенной, а в последующем снижалась, и к 15–22-му дню исследования становилась ниже контроля на 35%. Как прирост, так и сниже-

ние ЕNa были обусловлены изменениями R иона. Начальный рост ЕNa мы склонны расценивать как проявление эффекта самого Г, о чем имеются сведения в литературе, а более позднее снижение экскреции, очевидно, связано с формированием ЭНГПР.

14. В.М.Брюханов, Я.Ф.Зверев, Е.М.Санаров

ВЛИЯНИЕ СБОРА ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТЕНИЙ НА ТЕЧЕНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ПОЧЕЧНОЙ ПАТОЛОГИИ

г. Барнаул, Россия

V.M.Bryukhanov, Ya.F.Zverev, E.M.Sanarov

THE INFLUENCE OF MIXTURES OF MEDICINAL HERBS UPON THE COURSE OF EXPERIMENTAL RENAL PATHOLOGY

Скрининг сборов, включающих представителей богатой лекарственной флоры Алтая, позволил выявить ряд перспективных композиций, обладающих мочегонным, противовоспалительным, противомикробным и иммуномодулирующим свойством. Среди них сбор, включающий бруснику обыкновенную, шиповник коричный, подмаренник настоящий, смородину черную, ромашку аптечную, тысячелистник обыкновенный, череду трехраздельную. Исследовали эффективность сбора в лечении экспериментальных гломеруло- и пиелонефрита у крыс.

В условиях 30-дневного энтерального применения отвар сбора (1 г/кг) значительно облегчал течение экспериментального цитотоксического гломерулонефрита, воспроизводимого по известной методике Масуги, введением крысам нефротоксической сыворотки, полученной от иммунизированных кроликов. Заболевание имеет выраженный аутоиммунный характер, а развивающийся диффузный некротический процесс наиболее близок к клиническим формам тяжелого нефрита человека. Использование сбора существенно облегчало течение заболевания. Это выразилось в уменьшении смертности животных, ослаблении протеинурии и ферментурии, а также в снижении числа случаев тяжелой патологии. В то же время, количество животных, резистентных к действию нефротоксической сыворотки, и число крыс с легкой формой заболевания существенно возрастало.

Калькулезный пиелонефрит вызывали введением в просвет мочевого пузыря крыс культуры протей с прошиванием стенки пузыря лигатурой, вокруг которой у большинства животных (27 из 35) происходило формирование камней. При этом у крыс развивалась тяжелая патология, сопровождавшаяся гибелью 40% животных и выраженной ферментурией. В этих условиях в 1-ю неделю эксперимента применение сбора обеспечило двукратное снижение прироста активности щелочной фосфатазы, γ -глутамилтрансферазы и N-ацил- β -D-глюкозаминидазы в моче. В этот же период средняя масса образовавшихся камней в леченной группе была меньше, чем в контрольной: 10 и 21 мг, соответственно ($p < 0,01$). В более поздние периоды болезни, однако, отмеченные различия нивелировались.

Таким образом, изученный сбор является перспективным в лечении почечной патологии и может быть рекомендован для клинических испытаний.

15. М.В.Булатова

ЙОДУРИЯ И СОДЕРЖАНИЕ ЙОДА В ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЕ ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ ЙОДИДА КАЛИЯ И КОРДАРОНА

г. Самара, Россия

M.V.Bulatova

IODURIA AND CONTENT OF IODINE IN THE THYROID GLAND AFTER ADMINISTRATION OF POTASSIUM IODIDE AND CORDARON

Кордарон — широко применяемый антиаритмический препарат, в состав которого входит органическое соедине-

ние йода в количествах, значительно превышающих физиологические потребности. Имеются сообщения о формировании у ряда лиц патологии щитовидной железы, связанной с изменением обмена йода в этом органе. Целью настоящего исследования было изучение концентрации йода в ткани щитовидной железы и выделения его с мочой у двух групп крыс, получавших органический препарат йода кордарон в сравнении с животными, получавшими неорганический препарат йода калия йодид.

Методы. Крысы первой группы получали кордарон в дозе 6 мг/кг ($n=9$), крысы второй группы ($n=9$) получали калия йодид в дозах, эквивалентных содержанию йода в кордароне. Введение препаратов производили *per os* в течение 21 дня. Результаты были сравнены с контрольной группой животных, не получавших препараты йода ($n=9$). Животных забивали, у них выделяли щитовидную железу, определяли ее массу и концентрацию йода в ней. Концентрация йода в щитовидной железе крыс и концентрация йода в моче определялись колориметрическим церий-арсенитовым методом Sandell-Kolthoff.

Результаты. В группе крыс, получавших кордарон, отмечено достоверное уменьшение массы щитовидной железы до $42,66 \pm 3,57$ мг по сравнению с контролем $71,6 \pm 6,06$ мг ($p < 0,001$), применение эквивалентного количества йода в виде калия йодида привело к некоторому уменьшению массы щитовидной железы, которое, однако, оказалось недостоверным — $60,0 \pm 7,31$ мг ($p > 0,05$). Применение обоих препаратов привело к высокодостоверному повышению концентрации йода в единице массы железы: в группе кордарона — до $4,23 \pm 0,18$ нг/мг ($p < 0,001$), в группе калия йодида — до $2,0 \pm 0,15$ нг/мг ($p < 0,001$) по сравнению с контролем $1,02 \pm 0,17$ нг/мг. Отмечено существенно более интенсивное накопление йода в щитовидной железе у крыс, получавших кордарон, чем получавших калия йодид ($p < 0,001$).

Применение обоих препаратов значительно усилило йодурию в группе животных, получавших калия йодид до $27,4 \pm 3,0$ мкг/дл, в группе, получавших кордарон, — до $120,3 \pm 4,8$ мкг/дл ($p < 0,001$) по сравнению с контролем ($4,8 \pm 0,6$ мкг/дл). Причем различия между обеими группами были высокодостоверны ($p < 0,001$).

Заключение. Применение больших доз йодсодержащих препаратов приводит к уменьшению объема щитовидной железы и возрастанию концентрации йода в ней, а также усилению йодурии. Причем этими свойствами в большей степени обладает кордарон, что можно объяснить его пролонгированным накоплением в щитовидной железе. Полученные результаты свидетельствуют о более выраженном эффекте органических соединений йода, чем неорганических. Это имеет значение для необходимого быстрого насыщения организма йодом и является обоснованием синтеза органических соединений йода на основе кордарона, не обладающих антиаритмической активностью.

16. Н.В.Бучнева, О.Б.Кузьмин

ВЛИЯНИЕ β -АДРЕНОБЛОКАТОРА ПРОПРАНОЛОЛА И ЕГО КОМБИНАЦИИ С ЭНАЛАПРИЛОМ И ЛОСАРТАНОМ НА ИОНРЕГУЛИРУЮЩУЮ ФУНКЦИЮ ПОЧЕК КРЫС

г. Оренбург, Россия

N.V.Buchneva, O.B.Kuzmin

EFFECTS OF β -ADRENOLYTIC PROPRANOLOL AND ITS COMBINATION WITH ENALAPRIL AND LOSARTAN ON THE ION-REGULATING FUNCTION OF KIDNEYS IN RATS

Ингибиторы АПФ и блокаторы AT_1 -ангиотензиновых рецепторов оказывают благоприятное влияние на ионрегулирующую функцию почек при застойной сердечной недостаточности. В последнее время в комплекс препаратов для

ее лечения включены β -адреноблокаторы, которые также могут препятствовать дисфункции почек благодаря подавлению активности почечной ренин-ангиотензиновой системы, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, увеличению продукции предсердного натрийуретического пептида и прямому торможению реабсорбции натрия в дистальных отделах нефрона. Для выяснения их взаимодействия в почках исследована острая реакция почек крыс на β -адреноблокатор пропранолол после краткосрочного назначения им ингибитора АПФ эналаприла и блокатора AT_1 -ангиотензиновых рецепторов лосартана.

Пропранолол (0,25 мг/кг, подкожно) с максимумом эффекта через 1,5 ч после введения вызывал у наркотизированных крыс диуретическую реакцию, которая сопровождалась увеличением выделения почками натрия и калия без существенных сдвигов в клубочковой фильтрации и индексе Na/K мочи. Величина EF_{Na} к этому времени достоверно возросла, указывая на торможение реабсорбции этого иона в почечных канальцах. Предварительное назначение крысам эналаприла (1 мг/кг *per os*, 7 дней) не препятствовало угнетающему действию β -адреноблокатора на транспорт натрия в почках, а, напротив, усиливало его диуретический и натрийуретический эффекты. В этих условиях наблюдалось также ослабление калийуретического действия пропранолола, способствовавшее приросту индекса Na/K мочи. У крыс, получавших предварительно лосартан (3 мг/кг *per os*, 7 дней), инъекция пропранолола сопровождалась артериальной гипотонией со снижением клубочковой фильтрации, которая первоначально ослабляла реакцию почек на препарат. Однако спустя 1,5 ч после его введения отмечалось увеличение EF_{Na} и восстановление уровней диуреза и натрийуреза почти до контрольного уровня с повышением индекса Na/K мочи.

Таким образом, ингибитор АПФ эналаприл способен усиливать диуретическое и натрийуретическое действие пропранолола у наркотизированных крыс, препятствуя одновременно потере калия с мочой. Фактором, ограничивающим благоприятное влияние на ионорегулирующую функцию почек комбинации пропранолола и лосартана, является нарушение блокаторами AT_1 -ангиотензиновых рецепторов ауторегуляции клубочковой фильтрации, приводящее при снижении системного АД к гипоперфузии почек.

17. А.В.Волчков, Р.В.Бабаханян, О.Д.Ягмуров

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПОЧЕК И ПЕЧЕНИ ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ОТРАВЛЕНИЙ НИТРИТОМ НАТРИЯ
Санкт-Петербург, Россия

A.V. Volchkov, R.V. Babakhanyan, O.D. Yagmourov

MORPHOLOGICAL ALTERATIONS TO THE KIDNEYS AND LIVER IN MODELLING POISONING WITH SODIUM NITRITE

В последние годы имеется тенденция возрастания острых отравлений солями азотной кислоты, в частности, нитритами.

При тяжелом отравлении первые симптомы интоксикации появляются через 1–2 ч после приема нитритов. Механизм токсического действия нитритов связывают в основном с окислением гемоглобина в метгемоглобин. Помимо развития состояния гемической гипоксии, вследствие нарушения кислородной емкости крови, определенная роль в механизме токсического действия нитритов отводится образованию свободных радикалов, инициирующих перекисное окисление липидов и оказывающих повреждающее действие на клеточные мембраны.

Целью работы явилось изучение морфологических изменений почек и печени при моделировании отравлений нитритом натрия в эксперименте.

Исследование проводилось на 20 половозрелых крысах обоего пола линии Vistar. Водный раствор нитрита натрия вводили из расчета 100 мг/кг массы (нитрит-ион). Для гистологического исследования кусочки почек и печени забирали непосредственно после наступления летального исхода и фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина. Парафиновые срезы толщиной 5 мкм окрашивали гематоксилин-эозином, по ван Гизону и фуксидином на эластические волокна.

При микроскопическом исследовании почек экспериментальных животных на фоне выраженного полнокровия капиллярной сети клубочков и вен мозгового слоя обнаруживали дистрофию эпителия канальцев с разрушением апикальных отделов цитоплазмы и десквамации клеток в просвет сосудов. Местами набухание клеток эпителия канальцев наблюдалось на фоне выраженной зернистости, а десквамация эпителия канальцев сопровождалась развитием очагов тубулорексиса. В строме органа отмечались отек, разволокнение интерстиция и периваскулярные очаги кровоизлияния.

В печени определялось полнокровие центральных вен и прилегающих к ним синусоидов. Отмечались резко выраженная дистрофия гепатоцитов и дисконфлексация балок, расширение пространств Диссе, отек перипортальных соединительнотканых прослоек. В части эксперимента встречались моноцеллюлярные некрозы гепатоцитов, особенно выраженные в центральных отделах долек, где имелись кровоизлияния.

Таким образом, обнаруженные морфологические изменения свидетельствуют о выраженных структурных перестройках органов детоксикации, а также избирательном воздействии на гистогематический барьер печени и почек нитрита натрия.

18. Н.Д.Воробьева, Г.Д.Аникин, П.Б.Карышев

ДИНАМИКА КАТЕХОЛАМИНОВ В ПОЧКЕ ПРИ ИШЕМИИ И НА ФОНЕ РЕАФЕРОНА

г. Чебоксары, Россия

N.D. Vorobjova, G.D. Anikin, P.B. Karyshev

DYNAMICS OF CATECHOLAMINES IN THE KIDNEY IN ISCHEMIA AND AGAINST THE BACKGROUND OF REAFERON

Известно, что интерфероны, как система в целом, обладают широким спектром биологического действия. На модели почечной ишемии мы решили выяснить, как предварительное введение реаферона будет влиять на развитие патологического процесса. Опыты выполнены на 22 беспородных крысах-самцах массой 180–200 г. У животных, наркотизированных тиопентал-натрием, удаляли правую почку. Ишемию моделировали затягиванием петли на левой почечной ножке в течение 90 мин с последующей реваскуляризацией. Реаферон вводили в дозе 1млн МЕ/кг в сутки в течение 6 дней перед ишемией (12 крыс), у 6 животных ишемию моделировали без предварительного введения реаферона, у 4 крыс удаляли правую почку, но не затягивали петлю на левой почечной ножке (контроль). Почки удаляли через 24 ч и 48 ч после восстановления почечного кровотока под эфирным наркозом. Криостатные срезы почек обрабатывали люминесцентно-гистохимическим методом В.Фалк в модификации Е.М.Крохиной с количественным определением катехоламинов.

Результаты исследования показали, что 90 мин ишемии и 24 ч реваскуляризации сопровождалась полной потерей катехоламинов (отсутствие свечения) в нервных терминалях и выраженным снижением их уровня в других структурах почки. 2-е сутки реваскуляризации не привели к восстановлению уровня свечения катехоламинов в структурах почки. В опытах с предварительным введением реаферона через 24 ч после реваскуляризации и ишемии в нервных волокнах наблюдалась потеря 40% катехоламинов от кон-

трольного уровня. Люминесцентно-гистохимическое исследование других структур почки показало, что уровень свечения катехоламинов в них достоверно не изменился по сравнению с контрольной группой, и был достоверно выше, чем в случаях ишемии без реаферона. Через 48 ч реваскуляризации в той же группе свечение катехоламинов в нервных стволах не выявлялось, в сосудах — уменьшилось на 35% по сравнению с контролем, в канальцах и клубочках изменений по сравнению с ложно оперированными животными не было.

Таким образом, реаферон, введенный перед ишемией, сохранял свечение катехоламинов через 24 ч после восстановления почечного кровотока на уровне свечения здоровой почки и уменьшал его снижение через 48 ч реваскуляризации.

19. Д.М.Газымова, П.Б.Карышев, А.А.Федоров

ИЗМЕНЕНИЯ КАНАЛЬЦЕВ ПРИ ОДНОСТОРОННЕМ
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ГИДРОНЕФРОЗЕ

г. Чебоксары, Россия

D.M.Gazymova, P.B.Karyshev, A.A.Fedorov

ALTERATIONS TO THE TUBULES IN UNILATERAL
EXPERIMENTAL HYDRONEPHROSIS

До настоящего времени значительной проблемой остается выбор тактики лечения при тяжелой гидронефротической трансформации, поскольку при обычных гистологических исследованиях, вследствие очагового характера изменений, нередко создается впечатление о сохранении малоизмененных участков почечной ткани. Это создает иллюзию возможности восстановления функции почки после нормализации уродинамики.

Определяли кислую, щелочную фосфатазы (КФ, ЩФ), сукцинатдегидрогеназу (СДГ), НАДН в канальцах собак (42) и крыс (84) на 1-, 3-, 7-, 14-е сутки, 1-, 2-й и 3-й месяцы обструкции.

После кратковременного в 1–3-е сутки повышения концентрации ферментов установили прогрессирующее снижение активности всех перечисленных ферментов в эпителии канальцев и однонаправленность изменений у обоих видов животных. Выраженность последних была выше у крыс, что мы связываем с большей тяжестью поражения вследствие развившегося у всех животных гнойного пиелонефрита. У собак последний осложнил обструкцию в 43% случаев. Гистологическая картина при исследовании концентрации всех ферментов в пораженной почке носила выраженный очаговый характер. И на крайних сроках исследования оставались единичные активно функционирующие канальцы. Выделяли высокоактивные, среднеактивные, слабоактивные и неактивные канальцы (на примере КФ, соответственно, 0,431 усл. ед., 0,304 усл. ед., 0,155 усл. ед., соответственно). Количество канальцев с высокой и умеренной активностью уже к 14-му дню обструкции составляло менее 50%, а к концу 2-го месяца ни по одному ферменту не превышало 10%.

Сопоставление полученных данных с ранее установленным фактом развития необратимого поражения почки через 2 мес острой полной обструкции мочеточника с потерей возможности восстановления функции после деблокирования позволяет предложить данный маркер в ряду других методов при определении органосохраняющей или органорезервирующей тактики. Наличие достаточного количества активных канальцев (более 10%) свидетельствует о сохранении потенциальной возможности восстановления в некотором объеме функций гидронефротически измененной почки после деблокирования. Количество функционирующих канальцев менее 10% свидетельствует о необратимом изменении почечной паренхимы и необходимости нефрэктомии.

**20. Р.Э.Гарунова, П.О.Гасанова, Г.Г.Мусалов,
Т.С.Сулаквелидзе**

КОЛИЧЕСТВЕННАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИЗМЕНЕНИЙ
ВЫДЕЛИТЕЛЬНОЙ И КОНЦЕНТРАЦИОННОЙ
СПОСОБНОСТИ ПОЧЕК У СПИНАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ

г. Махачкала, Россия

*R.E.Garunova, P.O.Gasanova, G.G.Musalov,
T.S.Sulakvelidze*

QUANTITATIVE CHARACTERISTICS OF CHANGES
IN THE EXCRETION AND CONCENTRATION CAPACITY
OF THE KIDNEYS IN SPINAL ANIMALS

Известно, что выделительная и концентрационная способности почек являются взаимозависимыми и взаимообусловленными, уровень которых определяется состоянием клубочкового аппарата, сосудистой, интерстициальной и канальцевой систем почек. Однако оцениваются они в клинической практике и экспериментальных исследованиях, как правило, разными путями. Учитывая положительные свойства d-ксилозы и возможность точного определения ее при малых концентрациях (микрометод П.О.Гасановой, И.А.Шамова, 1987), мы разработали способ диагностики функциональной способности почек, позволяющий одним исследованием судить о выделительной и концентрационной способности (приоритетная справка на изобретение от 17.08.2000 г.). Принцип методики основан на том, что концентрация d-ксилозы в крови в данный промежуток времени пропорциональна экскреции ее с мочой. Падение плазматической концентрации (ПК) носит экспоненциальный характер, и эта зависимость является постоянной при нормальной функции почек. В условиях патологии происходит изменение скорости падения ПК в зависимости от тяжести патологического процесса. При этом скорость экскреции уменьшается, период полувыведения d-ксилозы удлиняется, длительно выявляется ксилотемия, уменьшается количество выделенной за определенный промежуток времени d-ксилозы с мочой. В настоящей работе мы дали количественную характеристику таким изменениям. Исследования проводились на собаках (n=9) в три этапа: контрольный период, на фоне введения тиопентала-натрия (40 мг/кг) и после полной поперечной перерезки спинного мозга (ПППСМ) на уровне Th_{VII}–Th_{VIII}. Раствор d-ксилозы (20%) вводили внутривенно одномоментно, затем определяли концентрацию ее в крови через 5 мин и концентрацию в моче, собранной за первые 2 одночасовых промежутка с момента инъекции. О функциональном состоянии почек судили по общему анализу мочи, креатинину, мочеине крови и пробе Реберга. Найденно, что в контрольный период клиренс эндогенного креатинина (C_{cr}) равен $82,5 \pm 4,2$ мл/мин, креатинин крови — $86,3 \pm 7,1$ мкмоль/л, мочеина — $6,2 \pm 0,6$ ммоль/л. За 2 ч выделялось 60–70% d-ксилозы от введенной дозы, концентрационный индекс (КИ) — $36,4 \pm 4,2$. На фоне наркоза — креатинин крови $94,5 \pm 8,5$ мкмоль/л, мочеина — $6,9 \pm 0,7$ ммоль/л, $C_{cr} = 75,3 \pm 5,2$ мл/мин. За 2 ч выделялось 39–46% от всей дозы, и КИ составлял $20,5 \pm 2,4$. На 10-й день данные — на уровне контрольных. После ПППСМ: $C_{cr} = 65,4 \pm 5,2$ мл/мин, креатинин крови — $145 \pm 17,2$ мкмоль/л, мочеина — $8,5$ ммоль/л. За 2 ч выделялось 29–36% от введенной дозы d-ксилозы, КИ — $20,5 \pm 3,1$. На 10-й день мы не выявили восстановления выделительной и концентрационной способности почек, что отражает суть патологического процесса у спинальных животных.

21. А.Д.Герасев, С.Н.Луканина, Г.А.Святаш,
Р.И.Айзман

ВЛИЯНИЕ ПРИРОДНЫХ ЦЕОЛИТОВ НА ТРАНСПОРТ
ЭЛЕКТРОЛИТОВ В ТОНКОМ И ТОЛСТОМ КИШЕЧНИКЕ КРЫС
И ИХ ЭКСКРЕЦИЮ ПОЧКАМИ ПРИ ГИПЕРГИДРАТАЦИИ

г. Новосибирск, Россия

A.D.Gerasev, S.N.Lukanina, G.A.Svyatash, R.I.Aizman

EFFECTS OF NATURAL ZEOLITES ON TRANSPORT
OF ELECTROLYTES IN THE SMALL AND LARGE INTESTINE
OF RATS AND THEIR EXCRETION BY KIDNEYS
IN HYPERHYDRATION

В последние годы показано наличие выраженных нарушений макро- и микроэлементарного баланса организма человека в связи с экологическими ситуациями и изменением состава потребляемой пищи [Мезенцева Н.Г., Мичурина О.Н., 1999]. В качестве пищевых добавок, рекомендуемых для профилактики и лечения, в настоящее время широко применяются природные цеолиты. Поскольку в организме цеолиты выполняют роль регуляторов и стимуляторов обменных процессов [Белицкий И.А., Панин Л.Е., 1990], вызывало интерес исследовать их влияние на транспортные процессы в различных отделах кишечника и на функции почек.

С этой целью были проведены две серии экспериментов на взрослых самцах крыс линии Вистар. Все животные подразделялись на 2 группы: контрольную (К) и опытную (О). В корм крыс опытной группы добавляли измельченный цеолит Шивиртуйского месторождения (5% от массы корма). Исследование транспортных процессов в кишечной стенке проводили *in vivo* в остром эксперименте на 7-е сутки приема цеолитов методом перфузии водой изолированных участков тонкого и дистального отдела толстого кишечника, сохраняя их кровоснабжение и иннервацию. Функции почек изучали в метаболических условиях на 7-е сутки после начала приема цеолитов в ответ на пероральное введение водной нагрузки в расчете 5 мл/100 г массы тела.

Установлено, что в тонком и толстом кишечнике крыс при перфузии преобладает процесс секреции ионов натрия и калия. В тонком кишечнике у животных опытной группы количество электролитов в собираемом перфузате достоверно выше, чем у контрольных. Так, у О оно составило в мкмоль/1 г сухой массы: для Na — $312,83 \pm 25,09$; для K — $16,57 \pm 3,12$, в контрольной группе: $149,97 \pm 15,53$ и $8,14 \pm 1,03$, соответственно. В толстом кишечнике секреция катионов у крыс опытной группы значительно снижалась и составляла: Na — $37 \pm 10,73$, K — $5,91 \pm 2,26$, у контрольных животных: Na — $84,46 \pm 8,66$, K — $12,13 \pm 2,25$.

Для оценки влияния цеолита на распределение ионов в организме и их концентрацию в плазме крови были проанализированы образцы различных тканей и ионоосмотические показатели плазмы крови. Оказалось, что достоверных отличий между группами в содержании электролитов в тканях печени, тонкого и толстого кишечника, скелетной мышцы бедра, а также в плазме крови не обнаружено.

При анализе функций почек достоверных различий между группами О и К также не выявлено. Так, уровень диуреза в контрольной и опытной группах составил, соответственно: $1,38 \pm 0,15$ и $1,19 \pm 0,05$ мл/ч · 100 г; экскреции Na: $10,4 \pm 1,9$ и $6,3 \pm 2,0$ мкмоль/ч · 100 г; экскреции K: $7,19 \pm 1,9$ и $3,36 \pm 0,62$ мкмоль/ч · 100 г; EF_{Na} : $0,29 \pm 0,03$ и $0,27 \pm 0,06\%$; EF_K : $6,33 \pm 1,8$ и $4,1 \pm 0,07\%$.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что природные цеолиты, вероятно, стимулируют процессы секреции ионов (или снижают их реабсорбцию) в тонком кишечнике и вызывают противоположный эффект в толстом кишечнике, существенно не влияя на распределение катионов в тканях и их экскрецию почками в условиях гипергидратации.

22. А.Д.Герасев, Г.А.Святаш, С.Н.Луканина

РЕАКЦИЯ ПОЧЕК КРЫС НА ВОДНО-НАТРИЕВУЮ НАГРУЗКУ
ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ЦЕОЛИТОВОЙ ДИЕТЫ

г. Новосибирск, Россия

A.D.Gerasev, G.A.Svyatash, S.N.Lukanina

REACTION OF THE RATS' KIDNEYS UPON WATER-SODIUM
LOADING WHEN USING A ZEOLITE DIET

Для изучения влияния природных цеолитов на функцию почек проведены хронические эксперименты на крысах линии Wistar в условиях солевой нагрузки. В течение 7 сут экспериментальные животные ($n=8$) получали стандартный корм с добавкой порошкообразного цеолита Шивиртуйского месторождения из расчета 5% от массы корма. Контрольные крысы ($n=8$) получали тот же корм без цеолитов. После сбора фоновой пробы мочи крысам перорально вводили 5% раствор NaCl в объеме 5% от массы тела. Пробы мочи собирали каждый час в течение 3 ч. В конце эксперимента у каждого животного под эфирным наркозом забирали пробы крови из нижней полой вены. В пробах мочи и плазмы определяли концентрацию креатинина по цветной реакции Яффе («Sprekol», $\lambda=490$ нм), концентрацию натрия и калия методом пламенной фотометрии («FLAPHO-4»), осмолярность — методом криоскопии («MT-2»), концентрацию мочевины — по цветной реакции («Sprekol», $\lambda=434$ нм). Парциальные функции почек рассчитывали по общепринятым формулам.

Анализ фоновых проб мочи и плазмы не выявил достоверных отличий функций почек и ионоосмотических показателей крови между группами. После введения водно-натриевой нагрузки процент выведения жидкости за 3 ч эксперимента у опытной группы оказался ниже контрольной ($38,6 \pm 5,9$ и $71,4 \pm 7,0\%$, соответственно). Величина диуретической реакции у опытных животных была также достоверно ниже (средний диурез за 3 ч составлял, соответственно, $1,0 \pm 0,1$ и $1,8 \pm 0,2$ мл/100 г · ч), что было обусловлено более высоким уровнем относительной реабсорбции жидкости ($97,1 \pm 0,4$ и $93,8 \pm 0,8\%$). Скорость клубочковой фильтрации достоверно не различалась. Средний уровень экскреции натрия (в мкмоль/100 г · ч) у опытных животных составил 340 ± 58 , тогда как в контрольной группе — 627 ± 81 . Аналогичная динамика наблюдалась в экскреции калия: 105 ± 13 и 152 ± 15 мкмоль/100 г · ч. Сниженный ионоурез в экспериментальной группе был связан с достоверно более высоким уровнем реабсорбции катионов (EF_{Na} — $7,4 \pm 1,2$ и $15,9 \pm 2,3\%$; EF_K — $79,6 \pm 5,6$ и $119,06 \pm 12,1\%$).

Следовательно, цеолиты оказывают влияние на водно-электролитный обмен, обеспечивая перераспределение суммарной экскреции ионов между почками и желудочно-кишечным трактом, что особенно важно в условиях почечной недостаточности.

23. Л.С.Горозжанин

РЕФЛЕКТОРНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ СИНТЕЗА ЭРИТРОПОЭТИНА
ПОЧКОЙ

г. Иваново, Россия

L.S.Gorozhanin

REFLECTORY REGULATION OF ERYTHROPOIETIN
SYNTHESIS BY THE KIDNEY

Почка является основным органом выработки гормона, стимулирующего пролиферацию и созревание эритробластных клеток. Большинство исследователей не наблюдали отличий в гипоксической эритропоэтической реакции животных с поврежденной симпатической иннервацией на различных уровнях: разрушение ядер гипоталамуса, перерезка спинного мозга, денервация почек. Вместе с тем имеются отдельные указания на ослабление этой реакции у

оперированных таким образом животных. То же касается и исследований на животных с денервированными каротидными синусами. Способность почки повышать синтез и выход эритропоэтина в кровь проявляется и при непосредственном гипоксическом воздействии на орган, в том числе изолированный. Все это позволило утвердиться представлению о независимости эритропоэтинпродуцирующей функции почки от нервной системы.

По данным нашей лаборатории [Л.С.Горожанин, Ю.В.Николаенков], характер эритропоэтической реакции на прерывистую гипоксию (ежедневные 2-часовые «подъемы» в барокамере на «высоту» 8000 м) у собак с денервированными каротидными синусами зависит от длительности воздействия. У здоровых животных стимуляция эритропоэза проявляется уже после трех «подъемов» и отчетливо выражена после шести. У оперированных собак эта реакция только начинает проявляться после шести «подъемов». При продолжении гипоксического воздействия она не отличается от таковой у здоровых животных.

На основании данных литературы и результатов проведенных нами экспериментов, мы пришли к заключению, что эритропоэтинпродуцирующая функция почки контролируется рефлекторным механизмом, представленным следующими звеньями: хеморецепторы каротидных синусов, синусные нервы, задний отдел гипоталамуса, спинной мозг, симпатические нервы. Этот механизм обеспечивает быстроту стимуляции указанной функции. Тем самым он определяет достаточно выраженную величину эритропоэтической реакции в ранние сроки действия недостатка кислорода.

24. Т.Р.Гришина

РЕГУЛЯЦИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ И ВОДНО-СОЛЕВОГО ГОМЕОСТАЗА У КРЫС МИНЕРАЛЬНЫМИ ДОБАВКАМИ В НОРМЕ И ПРИ ГИПЕРТЕНЗИИ

г. Иваново, Россия

T.R.Grishina

REGULATION OF ARTERIAL PRESSURE AND WATER-SALT HOMEOSTASIS IN RATS WITH THE HELP MINERAL SUPPLEMENTS IN HEALTH AND IN HYPERTENSION

Одним из актуальных направлений профилактики и лечения артериальной гипертензии (АГ) является ограничение потребления натрия хлорида. Для улучшения переносимости гипонатриевых диет разработан заменитель поваренной соли — гипосол [Бранчевский Л.Л., Гришина Т.Р., а. с. № 1375237]. Цель данного исследования — сравнительный анализ влияния гипосола на артериальное давление (АД) и водно-солевой гомеостаз нормо- и гипертензивных крыс.

Эксперименты выполнены на взрослых беспородных крысах — интактных и с моделью вазоренальной гипертензии (ВРГ). Животные в течение 1–2 мес получали натрия хлорид, санасол или гипосол в виде 1% раствора для свободного питья. АД измеряли реографическим методом в хвостовой артерии крыс. Концентрации натрия и калия в крови и моче определяли методом пламенной фотометрии, ренина и альдостерона — радиоиммунологическим методом. Для определения водных пространств организма использовали метод разведения индикаторов.

Повышенное потребление поваренной соли приводит к достоверному повышению АД у нормотензивных крыс, в то время как безнатриевый санасол и, что особенно важно, натрийсодержащий гипосол не вызывают колебаний АД и сводят риск развития солевой гипертензии к минимуму. В эксперименте на двух моделях АГ выявлена антигипертензивная активность саносола и гипосола, показана более высокая эффективность последнего.

Изучение динамики выведения воды и электролитов у нормотензивных крыс выявило отсутствие увеличения экс-

креции натрия в ответ на солевую нагрузку и повышение концентрации натрия в плазме, что является важным признаком его ретенции в организме. У крыс с ВРГ на солевой диете наблюдалась натрийуретическая реакция, сопровождавшаяся усилением выведения калия. Сопоставление поступления натрия с его выведением показало, что через почки экскретируется лишь треть натриевой нагрузки. Систематическая потеря калия ведет к его дефициту, что имеет не меньшее, чем задержка натрия, значение в развитии гипертензии. Наряду с этим наблюдалось увеличение активности ренина и уровня альдостерона в крови, имела место внеклеточная гипергидратация при уменьшении объема циркулирующей крови. У нормо- и гипертензивных крыс, получавших санасол, отмечались непостоянная калийуретическая реакция и выраженное повышение натрийуреза, повлекшие за собой развитие опасных сдвигов гомеостаза — гиперкалиемию и гипонатриемию. Изучение функции почек нормо- и гипертензивных крыс, получавших гипосол, показало увеличение выведения натрия и калия с мочой, которое соответствовало их поступлению с питьевой жидкостью, что позволило избежать водно-электролитных нарушений и активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

25. И.Г.Дзюев, Ф.С.Дзугоева, Б.Н.Кабоева, Л.Р.Беликова

НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПОЧЕК ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ТОКСИЧЕСКОМ ВОЗДЕЙСТВИИ АЗОТСОДЕРЖАЩИМИ СОЕДИНЕНИЯМИ И СВИНЦОМ

г. Владикавказ, Россия

I.G.Dzhioev, F.S.Dzugoeva, B.N.Kaboeva, L.R.Belikova

CERTAIN CHARACTERISTICS OF THE KIDNEYS UNDER EXPERIMENTAL TOXIC EXPOSURE TO NITROGEN-CONTAINING COMPOUNDS AND LEAD

Негативное воздействие экологически неблагоприятных факторов окружающей среды на организм человека и животных возрастает с каждым годом. Особое место, в силу своей большой распространенности, среди них получили азотсодержащие соединения и соли свинца.

Нами проведены исследования функционального состояния почек и некоторых биохимических показателей крови на фоне интоксикации высокими дозами нитрита (20 мг/кг) и нитрата (2000 мг/кг) натрия и умеренными дозами ацетата свинца (20 мг/кг) на крысах линии Wistar. Соответствующие растворы солей вводились ежедневно через зонд в желудок в течение 1 нед (нитрит и нитрат натрия) и 2 нед (ацетат свинца). В опытах на животных с интоксикацией определяли содержание мочевины и эндогенного креатинина в моче, рассчитывали их экскрецию, клубочковую фильтрацию и канальцевую реабсорбцию воды. В плазме крови определяли концентрацию креатинина и мочевины, активность ренина и аминотрансфераз, а в крови — содержание метгемоглобина и свинца.

У животных, получавших азотсодержащие соединения, отмечалось выраженное торможение диуреза, обусловленное значительным статистически достоверным снижением клубочковой фильтрации, хотя канальцевая реабсорбция воды обнаруживала тенденцию к понижению. Это приводило к повышению концентрации креатинина и мочевины в плазме крови более чем в 2 раза. Одновременно нарастает в крови содержание метгемоглобина, который создает условия для гипоксии тканей. Очевидно, страдает и функциональное состояние печени, так как активность трансаминаз увеличивается в 2 раза. В другом варианте исследований 2-недельная интоксикация свинцом вызвала увеличение его содержания в крови до 80.9 ± 11.1 мг/100 мл. При этом активность ренина плазмы крови статистически достоверно увеличилась ($p < 0.05$). Таким образом, интоксикация азотсодержа-

щими соединениями и ионами тяжелых металлов (свинцом) может приводить к нарушению парциальных функций почек, а также к повреждению гепатоцитов и изменению системного кровообращения, показателем чего была развившаяся гипертензия у крыс со свинцовым отравлением.

26. Ф.С.Дзугоева, А.Е.Гурина

ИЗМЕНЕНИЕ СОСТОЯНИЯ И РЕАКТИВНОСТИ МЕМБРАН ЭРИТРОЦИТОВ И КЛЕТОК ПОЧЕЧНОЙ ТКАНИ ПРИ АЛЛОКСАНОВОМ ДИАБЕТЕ

г. Владикавказ, Россия

F.S.Dzugoeva, A.E.Gurina

CHANGE IN THE STATE AND REACTIVITY OF MEMBRANES OF ERYTHROCYTES AND RENAL TISSUE CELLS IN ALLOXAN DIABETES

В реализации регулирующего влияния инсулина на функциональное состояние почек важную роль играет реактивность клеток почечных канальцев. Связывающая способность инсулиновых рецепторов (ИР) определяется их количеством, сродством к гормону, зависящим от физико-химических свойств цитоплазматических мембран (ЦМ) клеток почечных канальцев. Нарушение инсулинрецепторного взаимодействия (ИРВ) может быть важным звеном в цепи метаболических изменений, приводящих к диабетической нефропатии.

Целью исследования было изучение физико-химических свойств ЦМ клеток почечной ткани (ПТ) и эритроцитов (Эр), инсулинсвязывающей активности (ИСА) и состояния Na, K-АТФазы. Для реализации цели при аллоксановом диабете (АД) изучалось перекисное окисление липидов (ПОЛ), ИСА, активность Na, K-АТФазы Эр и ПТ, а также корреляционная взаимосвязь между этими показателями. В условиях инсулиновой недостаточности отмечена активация ПОЛ в мембранах клеток ПТ и Эр, наблюдается повышение концентрации МДА в клетках коркового (на 62,2%) и мозгового (на 39,9%) вещества ПТ. Изучение ИРВ в Эр и клетках ПТ показало снижение процента связывания инсулина с собственными рецепторами у крыс с АД, что зависело от тяжести диабета: при легкой степени тяжести ИСА уменьшается на 55%, средней — на 41,68%, при тяжелой — в 2,7 раза ($p < 0,001$). Однако в мозговом веществе ПТ при средней степени тяжести АД выявлена гетерогенность в изменении ИСА. Связывающие характеристики сопоставлялись с интегральными показателями структурных свойств липидного матрикса — жидкостью и экспонированием белков. Показано, что изменение спектра липидов в микроокружении рецептора влияет на его конформацию и доступность для регуляторных белков, в частности инсулина. Это приводит к нарушению активности Na, K-АТФазы в клетках коркового и мозгового вещества почек (соответственно, на 31,8 и 46,1%, $p < 0,001$). Снижение активности энзима прямо коррелирует с ослаблением ИСА ($t=0,73$; $p < 0,05$). Это способствует угнетению канальцевой реабсорбции натрия и повышению экскреции с мочой натрия и калия.

27. С.И.Доломатов, В.С.Калистратова, О.В.Клыков, И.А.Кузьменко

НЕФРОТОКСИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ РАЗЛИЧНЫХ КОЛИЧЕСТВ АКТИВНОСТИ ^{131}I ПРИ ПОСТУПЛЕНИИ В ОРГАНИЗМ БЕЛЫХ КРЫС

г. Одесса, Украина; Москва, Россия

S.I.Dolomatov, V.S.Kalistratova, O.V.Klykov, I.A.Kuzmenko

A NEPHROTOXIC EFFECT OF DIFFERENT LEVELS OF ^{131}I ACTIVITY ON THE WHITE RATS' ORGANISM

Анализ деятельности почек в условиях радиационного воздействия является актуальным в связи с тем, что почки

ответственны за поддержание ряда жизненно важных констант внутренней среды организма. Выбор в пользу изотопов йода сделан с учетом того, что через почки экскретируется не менее 70% неорганического йода. Функциональное состояние почек изучали у беспородных крыс-самцов с массой тела, в среднем, 120 г. Животным внутривенно на физиологическом растворе вводили по 2 ($n=39$) или 25 ($n=10$) МБк/кг. Контрольной группе животных ($n=8$) вводили физиологический раствор, не содержащий изотопа. Водную нагрузку (5% от массы тела) осуществляли на 7-е сутки после введения ^{131}I , и в полученной за 2 ч моче анализировали содержание натрия, калия, общих кислот, pH и белка. Установлено, что при введении крысам ^{131}I отмечается тенденция к закономерному усилению натрийуреза и достоверному увеличению калийуреза: в 2 раза у крыс, получавших ^{131}I в количестве 2 МБк/кг и в 2,4 раза — 25 МБк/кг. При этом у облученных животных отмечено достоверное снижение экскреции креатинина в 1,8 и 1,6 раза, соответственно. Анализ кислотовыделительной функции почек выявил достоверное увеличение pH мочи под действием ионизирующих излучений, а также достоверный рост экскреции общих кислот. При этом усиление экскреции аммония было более значимым в группе крыс, получавших 2 МБк/кг ^{131}I (69%), а титруемых кислот — 25 МБк/кг (в 4,3 раза). Полученные данные свидетельствуют о том, что ^{131}I при поступлении в организм вызывает негативное влияние на гомеостатические механизмы почки. Под действием радиоiodа у животных происходит снижение экскреции креатинина, нарушение реабсорбции натрия, усиление экскреции титруемых кислот и аммиака, возрастает экскреция калия. Степень выраженности большинства названных изменений определяется количеством введенной активности изотопа.

28. Л.А.Дунаева, С.Ю.Штрыголь

ВЛИЯНИЕ ВЫСОКИХ ДОЗ ФЕТАНОЛА НА АКТИВНОСТЬ РЕНИНА ПЛАЗМЫ И КОНЦЕНТРАЦИЮ АЛЬДОСТЕРОНА В КРОВИ

г. Иваново, Россия

L.A.Dunaeva, S.Yu.Shtrygol

EFFECT OF HIGH DOSES OF PHETANOL ON ACTIVITY OF PLASMA RENIN AND CONCENTRATION OF ALDOSTERONE IN BLOOD

Фетанол по химическому строению и фармакологическому действию близок к мезатону. Оба препарата принято считать селективными агонистами α_1 -адренорецепторов. Однако ряд ренальных (уменьшение натрий- и гидроуреза), кардиоваскулярных (кардиотоническое действие, снижение общего периферического сопротивления сосудов) и метаболических (гипергликемия) эффектов этих препаратов указывает на их способность с увеличением дозы возбуждать β -адренорецепторы [Бранчевский Л.Л., Филинова З.С., 1986; Дунаева Л.А., Филинова З.С., 1990; Штрыголь С.Ю. и др., 1992]. Работа посвящена дальнейшему изучению выявленных ранее β -адреномиметических свойств фетанола. Исследовано влияние высокой дозы препарата (10 мг/кг) на активность ренина плазмы (АРП) и концентрацию альдостерона в крови.

Эксперименты выполнены на 3 группах самцов белых крыс. Первая группа служила контролем. Крысам второй группы внутримышечно вводили 10 мг/кг фетанола, животным третьей группы — фентоламин в дозе 1,5 мг/кг и через 15 мин — фетанол. В пробах крови, взятых через 20 мин после инъекции адреномиметика (в контроле — изотонического раствора NaCl), радиоиммунологическим методом определяли АРП и уровень альдостерона с использованием стандартных наборов SB-REN-2 и SB-ALDO-2 (Франция).

У крыс второй группы после введения фетанола АРП возросла в 2 раза [$12,7 \pm 2,4$ нг/(мл · ч) при $6,1 \pm 1,2$ нг/(мл · ч)

в контроле, $p < 0,05$] и почти не отличалась от АРП животных третьей группы, получивших фетанол на фоне α -адреноблокатора фентоламина [$11,0 \pm 2,1$ нг/(мл · ч)]. Аналогично изменялся уровень альдостерона в плазме крови. Во второй группе он увеличился более чем в 7 раз (689 ± 130 пг/мл против 93 ± 23 пг/мл в контроле, $p < 0,02$) и не имел статистически значимых различий с показателем крыс третьей группы (897 ± 109 пг/мл).

Таким образом, блокада α -адренорецепторов фентоламином не предотвращает повышение АРП и гиперальдостеронемии, вызываемые фетанолом. Эти эффекты свидетельствуют о β -адреномиметической активности препарата. Полученные результаты являются еще одним подтверждением отсутствия у фетанола свойств селективного агониста α_1 -адренорецепторов и наличия способности стимулировать β -адренорецепторы. Данное свойство высоких доз фетанола, очевидно, следует учитывать в клинической практике в связи с возможностью активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, а также неожиданного развития названных выше сдвигов гемодинамики, выделительной функции почек и углеводного обмена.

29. Н.Ю.Жидоморов

ВЛИЯНИЕ ФУРОСЕМИДА НА ВНУТРИПОЧЕЧНУЮ ГЕМОДИНАМИКУ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СОЛЕВОГО РЕЖИМА

г. Иваново, Россия

N. Yu. Zhidomarov

EFFECT OF FUROSEMIDE UPON INTRARENAL HEMODYNAMICS DEPENDING ON THE SALT REGIMEN

Изучено модулирующее влияние солевого режима на реноваскулярные эффекты фуросемида, салуретическое действие которого зависит от минерального состава рациона [Штрыголь С.Ю., 2000]. Опыты выполнены на крысах массой 200–300 г, находившихся на стандартном рационе вивария. Животные были разделены на 3 группы. Первая (контрольная) получала для свободного питья водопроводную воду, вторая и третья — соответственно, 1% растворы NaCl и солезаменителя гипосола, разработанного под руководством проф. Л.Л.Бранчевского. По окончании 1 1/2 мес диетической подготовки измеряли кортикальный и медуллярный кровотоки в почке методом лазерной доплеровской флоуметрии. Результаты регистрировали до и через каждые 5 мин в течение 1 ч после внутривенного введения фуросемида (10 мг/кг).

У животных, получавших воду, кортикальная перфузия увеличилась незначительно и недостоверно. Медуллярный кровоток возрос на 75% с максимумом на 45-й минуте.

При повышенном потреблении NaCl кортикальный кровоток оказался достоверно ниже контрольного уровня как в исходном состоянии, так и при действии фуросемида. В группе с гипосолом фоновые показатели соответствовали контролю, но при введении фуросемида кортикальная перфузия статистически значимо уменьшалась до 80% от исходного уровня.

Фоновые показатели кровотока в мозговом веществе почек у животных, получавших гипосол или гипернатриевый рацион, оказались повышенными по сравнению с контрольными на 70% и 80%, соответственно. Однако после введения фуросемида усиление медуллярной перфузии в этих группах было непостоянным и гораздо менее выраженным, чем в контроле. Следовательно, при этих солевых режимах реноваскулярные эффекты фуросемида нивелировались.

NaCl и особенно гипосол обладают собственным мочегонным свойством и повышают фоновые показатели кровотока в мозговом веществе почек. Однако на их фоне оба соответствующих эффекта фуросемида ослабевают. Одной

из причин этого может быть влияние NaCl на секрецию простагландинов. Количество простагландина E_2 при избыточном потреблении NaCl возрастает [Данн М.Дж., 1987], что может способствовать повышению исходных значений кровотока в мозговом веществе почек. Поскольку влияние фуросемида на почечный кровоток в значительной мере опосредовано увеличением секреции простагландинов, не исключено, что в группе с NaCl оно проявляется слабее вследствие истощения данного механизма.

Таким образом, повышенное потребление поваренной соли снижает кровоток в корковом веществе почек как у интактных крыс, так и при действии фуросемида. На фоне приема NaCl или гипосола медуллярная перфузия в почках выше, чем при обычном солевом режиме, но фуросемид не вызывает ее увеличения и ослабляет свое салуретическое действие.

30. В.Б.Зайцев

УЛЬТРАСТРУКТУРА ЮКСТАГЛОМЕРУЛЯРНЫХ КЛЕТОК В ПОЧКАХ МОРСКИХ КОСТИСТЫХ РЫБ

г. Киров, Россия

V. B. Zaitsev

THE ULTRASTRUCTURE OF JUXTAGLOMERULAR CELLS IN THE KIDNEYS OF SALT-WATER BONY FISH

Данные литературы, основанные на результатах световой микроскопии, о присутствии элементов юкстагломерулярного комплекса в почках низших позвоночных крайне противоречивы. В отдельных работах наличие юкстагломерулярных клеток (юкстагломерулоцитов) в почках всех видов рыб полностью отрицается [Кравчинский, 1958]. В то же время имеются сообщения с описанием морфологии юкстагломерулоцитов в почках костистых пресноводных рыб и об отсутствии этих клеток у морских костистых рыб [Friedman et al., 1942; Kuprianov et al., 1988]. Несмотря на то, что ренин в почках морских рыб выявляется [Nishimura et al., 1970], источник его образования у этих видов рыб остается неясным. Нами при электронно-микроскопическом исследовании почек у типичных представителей морских костистых рыб, различных экологических групп: морской камбалы (*Pleuronectes platessa*) и летучей рыбы (*Exocoetus volitans*), обнаружены клетки, которые можно идентифицировать как юкстагломерулоциты. Клетки располагаются в стенке преимущественно афферентной артериолы вблизи сосудистого полюса почечных клубочков морских рыб. Клетки имеют овальную или полигональную форму, округлое ядро, в цитоплазме наблюдаются типичные клеточные органеллы. Комплекс Гольджи располагается в перинуклеарной зоне и представлен уплощенными цистернами и вакуолями. Митохондрии — мелкие с пластинчатыми кристами, равномерно распределены по всей цитоплазме клеток. Миофиламенты в цитоплазме юкстагломерулоцитов, которые рассматриваются как производные гладких миоцитов стенки артериол почечных клубочков, не обнаружены. Характерной особенностью юкстагломерулоцитов является обилие в их цитоплазме структурно-гетерогенных секреторных гранул. Гранулы находятся в тесном контакте с митохондриями и ядром. Все гранулы ограничены одинарной мембраной, но различаются по своей внутренней структуре. По этому признаку можно выделить три типа гранул. Гранулы первого типа имеют аморфный хлопьевидный матрикс. Второй тип гранул характеризуется крупнозернистым разреженным содержимым. Матрикс третьего типа гранул — гомогенный или мелкозернистый электронноплотный. В просвете артериол и окружающей их интерстициальной ткани отмечаются множественные светлые вакуоли различной величины, которые можно рассматривать как секреторные гранулы юкстагломерулоцитов после элиминации своего содержимого в сосудистое русло и интерстиций. Полиморфизм различных

типов гранул, по-видимому, отражает основные фазы секреторного цикла в образовании юкстагломерулоцитами протеолитического фермента ренина. Следовательно, несмотря на выраженную редукцию клубочковой активности в почках морских костистых рыб, они обладают ренин-продуцирующими юкстагломерулярными клетками, идентичными для почек и других классов позвоночных.

31. Е.В.Зайцева

СТАТИСТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ОРГАНИЗАЦИИ НЕРВНОГО АППАРАТА ПОЧКИ

г. Иваново, Россия

E. V. Zajtseva

STATISTICAL INVESTIGATION OF ORGANIZATION OF THE NERVE SYSTEM OF THE KIDNEY

Необходимость проведения контрольно-верифицирующих исследований при оценке состояния нервного аппарата почек в условиях нормы и патологии требует предварительного параметрического анализа нервного компонента внутриорганного биоаминового обеспечения (ВКБО) интактной почки.

Изучение медиаторов-катехоламинов, через продуцирование которых адренергические нервы реализуют свою специфическую функцию, по методу Тотте — Surgeon с использованием 2% раствора глиоксиловой кислоты проводилось на криостатных срезах почек собак. В качестве основных структур, подлежащих стерео-планиметрическому учету, были выбраны периваскулярные (ПВС) и перитубулярные (ПТС) симпатические нервные сплетения. Информацию о плотности пространственного распределения люминесцирующих нервных волокон этих сплетений собирали на основе сочетания стереологических принципов точечного счета и линейного интегрирования. Средняя плотность пространственного распределения нервных волокон в составе ПВС (у) равнялась $48 \pm 1,17$. Средняя площадь люминесцирующего профиля сосуда (х) равнялась $19,0 \pm 0,59$. Величины коэффициентов вариации ($V_y = 13,31\%$; $V_x = 17,2\%$) указывали на среднее разнообразие признаков. Удельная пространственная плотность ПВС (W_{xy}) равнялась 2,5. Относительная мера разнообразия этого признака ($V_w = 6,4\%$) была слабой. Вычисленное значение коэффициента корреляции ($r_{xy} = 0,945$) позволяло констатировать прямую и сильную связь между признаками. Изменение площади люминесцирующего профиля сосуда на единицу измерения вызывало, в среднем, сопряженное изменение плотности пространственного распределения люминесцирующих нервных волокон в составе ПВС на 1,85 (это изменение прогнозировал коэффициент линейной регрессии R_{xy}). Величина коэффициента регрессии $R_{xy} = 0,48$ говорила о том, что обратное явление идет с меньшей интенсивностью. Средняя плотность пространственного распределения люминесцирующих нервных волокон в составе ПТС (z) составляла $16,8 \pm 1,05$. $V_z = 34,4\%$, что свидетельствовало о средней вариабельности признака. Полученные данные можно использовать для решения вопросов, связанных с динамикой изменений и коопераций составляющих ВКБО почек.

32. Я.Ф.Зверев, В.М.Брюханов, И.Е.Госсен

ЗАВИСИМОСТЬ ДИУРЕТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ФУРОСЕМИДА ОТ ЦИРКАДИАНЫХ БИОРИТМОВ У КРЫС

г.Барнаул, Россия

Ya. F. Zverev, V. M. Bryukhanov, I. E. Gossen

DEPENDENCE OF THE DIURETIC EFFECT OF FUROSEMIDE ON CIRCADIAN RHYTHMS IN RATS

Хронофармакологические исследования лекарственных средств, применяемых в кардиологии, являются весьма ак-

туальными в связи с известными суточными колебаниями, присущими деятельности сердечно-сосудистой системы. При этом важное значение имеет функция почек, роль которых в патогенезе нарушений кровообращения очень велика. В этой связи представляло интерес изучение возможных флюктуаций мочегонного эффекта петлевого диуретика фуросемида в зависимости от циркадианных биоритмов у крыс.

Животные массой 150–200 г были разделены на две группы. Первой — вводили фуросемид в дозе 20 мг/кг внутривенно в 12 ч дня, второй — в 12 ч ночи. У крыс, находившихся в индивидуальных клетках при свободном доступе к воде и пище, измеряли объем выделившейся мочи каждые 6 часов на протяжении суток. В моче определяли содержание натрия, калия и креатинина, служившего мерой клубочковой фильтрации.

Оказалось, что суточный диуретический эффект, вызываемый препаратом после дневного введения, значительно больше, чем у тех же крыс после ночной инъекции: $13,9 \pm 1,22$ и $9,6 \pm 0,93$ мл/сут ($p < 0,05$). Сходный эффект наблюдался и со стороны экскреции натрия (превышение дневного над ночным действием на 25,7%). Суточная экскреция калия и креатинина в обеих группах были примерно одинаковыми.

Анализ суточной динамики позволил выявить весьма неожиданные факты, демонстрирующие отсутствие параллельных изменений прироста мочеотделения и выделения натрия с мочой в обеих группах животных. Так, в первой группе крыс за первые 6 ч выделился 41% от суточного диуреза и 89% суточной экскреции натрия. У второй группы эти показатели составили 56% и 89%, соответственно. Интересно, что в абсолютных цифрах диурез за первые 6 ч у крыс обеих групп практически не различался ($5,7 \pm 0,58$ и $5,4 \pm 0,76$ мл). Дальнейший прирост мочеотделения за каждые последующие 6 ч был примерно одинаковым, но достоверно выше в первой группе: по 2,5–2,9 и по 1,5–1,6 мл.

Таким образом, выявлены существенные различия в диуретическом и натрийуретическом эффектах фуросемида в зависимости от времени введения. Эти различия могут быть обусловлены колебаниями активности симпатической нервной системы, детоксицирующей функции печени, метаболических и митотических процессов в почках, происходящими в течение суток в организме грызунов, ведущих преимущественно «сумеречный» образ жизни.

33. Г.Т.Иванова

ОСОБЕННОСТИ КАЛЬЦИЕВОГО И МАГНИЕВОГО БАЛАНСА И ПИТЬЕВОГО ПОВЕДЕНИЯ КРЫС, ПОЛУЧАВШИХ ВОДУ С МАЛЫМ И НОРМАЛЬНЫМ СОДЕРЖАНИЕМ КАЛЬЦИЯ И МАГНИЯ

Санкт-Петербург, Россия

G. T. Ivanova

CHARACTERISTICS OF CALCIUM AND MAGNESIUM BALANCE AND DRINKING BEHAVIOR OF RATS RECEIVING WATER WITH LITTLE AND NORMAL CONTENT OF CALCIUM AND MAGNESIUM

Недостаток кальция и магния приводит к развитию заболеваний сердечно-сосудистой, опорно-двигательной и выделительной системы. В наиболее биологически доступной форме — в виде ионов — кальций и магний находятся в воде. Целью работы явился сравнительный анализ состояния кальциевого и магниевого баланса и питьевого поведения крыс.

Крысы Wistar, самцы, с 4-недельного возраста в течение 2 мес получали воду с нормальным содержанием кальция (120 мг/л) и магния (45 мг/л) — 1-я группа, с низким со-

держанием кальция (8 мг/л) и магния (3 мг/л) — 2-я группа. Определяли баланс (разность между количеством потребленного и выведенного) кальция и магния. Крысы 2-й группы имели более высокий уровень артериального давления (АД — 130 ± 5 мм рт. ст.) по сравнению с 1-й группой (110 ± 5 мм рт. ст.). Потребление воды с низким содержанием минералов приводило к снижению баланса данных элементов (суточный баланс кальция составил $2,7 \pm 15,6$ мг/сут и $50,8 \pm 11,3$ мг/сут, магния — $2,1 \pm 1,6$ мг/сут и $9,0 \pm 0,8$ мг/сут — для крыс 2-й и 1-й группы, соответственно). Предполагается, что снижение усвоения кальция и магния у крыс 2-й группы является следствием снижения их всасывания в кишечнике и нарушения реабсорбции их в почках.

При одновременном предъявлении воды с нормальным и низким содержанием кальция и магния крысы 2-й группы уже со 2-го дня предпочитали потреблять нормально минерализованную воду, ее объем превышал объем мало-минерализованной на $310 \pm 31\%$ к 5-му дню. Затем эта разница уменьшалась и к 14-му дню исчезала. У крыс 1-й группы предпочтений в выборе воды предложенного состава не выявлено. Предполагается, что у крыс, содержащихся на воде с низким содержанием кальция и магния, недостаточное усвоение этих элементов предопределяет предпочтительный выбор воды с нормальным содержанием минералов, компенсируя недостаток этих элементов в организме.

34. Г.Т.Иванова, С.К.Чурина, Е.И.Тюлькова, И.А.Герасимова

УВЕЛИЧЕНИЕ ПОЧЕЧНОЙ ЭКСКРЕЦИИ КАЛЬЦИЯ КАК СЛЕДСТВИЕ ПОТРЕБЛЕНИЯ ПИТЬЕВОЙ ВОДЫ С НИЗКИМ СОДЕРЖАНИЕМ КАЛЬЦИЯ И МАГНИЯ

Санкт-Петербург, Россия

G.T.Ivanova, S.K.Churina, E.I.Tyulkova, I.A.Gerasimova
ELEVATED RENAL EXCRETION OF CALCIUM AS A RESULT OF CONSUMPTION OF DRINKING WATER WITH LOW CONTENT OF CALCIUM AND MAGNESIUM

Известно, что низкое содержание кальция и магния в питьевой воде даже при достаточном их количестве в пище может вызвать развитие артериальной гипертензии. Целью данной работы было выявить особенности суточного обмена кальция у крыс в зависимости от уровня артериального давления (АД) при содержании животных на воде с низким содержанием кальция и магния.

Крысы Wistar, самцы, были разделены на две группы: первая получала воду с низким содержанием кальция (8 мг/л) и магния (3 мг/л), вторая — с нормальным содержанием кальция (120 мг/л) и магния (45 мг/л). Для оценки суточного обмена кальция крысы, содержащиеся в метаболической камере, получали по 5600 нмоль ^{45}Ca в водном растворе (орально). Через 24 ч крыс забивали и определяли содержание изотопа в тканях и экскрементах.

Выведение ^{45}Ca с мочой зависело от уровня АД: повышенное АД (130 ± 5 мм рт. ст.) сочеталось с повышенным уровнем ^{45}Ca в моче ($1,68 \pm 0,20$ пмоль/мл) — у крыс первой группы по сравнению со второй группой (АД — 110 ± 5 мм рт. ст., ^{45}Ca в моче — $0,99 \pm 0,18$ пмоль/мл). Различия между группами в диурезе и количестве потребленной воды, а также содержания ^{45}Ca в кале отсутствовали. Крысы первой группы отличались повышенным содержанием ^{45}Ca в плазме крови ($1,61 \pm 1,12$ пмоль/мл — первая группа, $0,99 \pm 0,03$ пмоль/мл — вторая группа). Определение содержания ^{45}Ca в тканях показало, что крысы минералдефицитной группы характеризовались повышенной аккумуляцией ^{45}Ca в почках, надпочечниках, селезенке, миокарде, кости, когтях. Отмечена положительная корреляция между количеством ^{45}Ca в кишечной стенке (двенадцатиперстная кишка) и других тканях.

Представленные результаты согласуются с полученными нами ранее экспериментальными и клиническими данными о связи недостаточного количества кальция и магния в питьевой воде с повышенным уровнем АД и развитием отрицательного кальциевого баланса.

35. Н.З.Клюева, Д.В.Рыжов

НИЗКОЕ СОДЕРЖАНИЕ КАЛЬЦИЯ В ДИЕТЕ МОДИФИЦИРУЕТ ПРЕССОРНЫЙ ЭФФЕКТ АДРЕНАЛИНА И АРГИНИН-АНГИОТЕНЗИНА

Санкт-Петербург, Россия

N.Z.Klyueva, D.B.Ryzhov

LOW CONTENT OF CALCIUM IN THE DIET MODIFIES THE PRESSOR EFFECT OF ADRENALINE AND ARGININE-ANGIOTENSIN

В плазме крови спонтанно гипертензивных крыс (SHR) и значительной части больных с эссенциальной гипертензией (АГ) обнаружен новый гипертензивный фактор (ПГФ), экспрессия которого связана с низким уровнем поступления кальция в организм [Pang и др., 1991, Чурина и др., 1995, и др.].

Нами в сотрудничестве с Институтом особо чистых биопрепаратов (Санкт-Петербург) был получен структурный и функциональный синтетический аналог ПГФ, полностью воспроизводящий весь спектр его физиологических эффектов. В опытах на нормотензивных крысах линии WKY мы исследовали прессорный ответ на адреналин и аргинин — ангиотензин на фоне предшествующего введения ПГФ.

Предшествующее внутривенное введение ПГФ потенцирует и пролонгирует прессорный эффект адреналина. В среднем, после введения ПГФ подъем АД возрастал на 120%, а длительность его достигала 60 мин по сравнению с контролем (физиологический раствор). При повторном введении ПГФ наблюдался резко выраженный (до 250%) кратковременный (3–4 мин) подъем АД.

Введение ангиотензина после предшествующего введения ПГФ не вызывало ожидаемого повышения АД. Более того, мы наблюдали значительное и статистически достоверное (в среднем на 28%) снижение АД при повторном введении ПГФ.

Известно, что ПГФ играет ведущую роль в патогенезе кальций-зависимых форм АГ. Полученные нами данные вполне согласуются с представлениями Pang и соавт. [1994], Lewanzchuk и соавт. [1998] о том, что именно низкорениновая натрий-зависимая гипертензия связана с экспрессией ПГФ.

Вероятно, гипертензивный эффект ПГФ, по-видимому, реализуется через модулирующее влияние на адренорецепторы резистивных сосудов и не связано с влиянием на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему.

36. В.А.Козлов, К.П.Маринова, В.В.Захарова

БИОАМИННЫЙ СТАТУС ПОЧКИ ПРИ АЦИДОЗЕ И АЛКАЛОЗЕ

г. Чебоксары, Россия

V.A.Kozlov, K.P.Marinova, V.V.Zakharova

THE STATE OF BIOGENIC AMINES OF THE KIDNEY IN ACIDOSIS AND ALKALOSIS

В экспериментах на 70 крысах-самках, массой от 140 до 200 г, внутрибрюшинная нагрузка $0,1$ н. раствором HCl в объеме 6% от массы тела вызывала ацидоз (рН плазмы снижался от $8,06 \pm 0,14$ до $7,42 \pm 0,17$, $p < 0,05$) и олигоанурию, что приводило к увеличению люминесценции ацетилхолина (АХ) [Козлов В.А., Уфукова А.Ю., Толмачев А.С., патент

№ 2 159 433, приоритет от 27 октября 1999] в первый час наблюдения в клубочках (КЛ) в 3 раза, в мозговом веществе (МВ) почки в 6 раз ($p < 0,01$), а в субкапсулярных канальцах (СКН) в 4 раза на протяжении 3 ч, а также уменьшением люминесценции катехоламинов (КА) и серотонина (СТ) (Фальк-Хилларп) в КЛ в 2 раза ($p < 0,05$) и только СТ в СКН в 1,5 раза ($p < 0,02$), в юктагломерулярных канальцах (ЮКН) уровень СТ возрастал в 2 раза ($p < 0,001$), во всех структурах почки уровень гистамина (ГТ) (Кросс) достоверно снижался ($p < 0,001$). Нагрузка 4% раствором бикарбоната натрия в объеме 6% от массы тела защелачивала мочу (рН возрастал от $6,46 \pm 0,01$ до $9,15 \pm 0,03$, $p < 0,001$) и меньше плазму (от $8,26 \pm 0,11$ до $8,76 \pm 0,09$). Эта реакция вызывала диурез, двукратное увеличение люминесценции КА ко 2-му часу наблюдения в КЛ, СКН и ЮКН ($p < 0,01$). СТ в КЛ увеличивался во 2-й, а ГТ в СКН и СТ в МВ только в 1-й час обсервации ($p < 0,01$). В ИКН уровень СТ был высоким в 1-й и 2-й час, а ГТ — все 4 ч наблюдения ($p < 0,01$). Изменений уровня АХ во всех структурах почки не наблюдалось. Таким образом, разнонаправленные сдвиги кислотно-основного состояния вызывают противоположные изменения уровня почечных биоаминов. Увеличение активности почечной парасимпатической регуляции при ацидозе у крыс сопровождается угнетением катехоламиновой и серотониновой систем регуляции почечных функций. Алкалоз не вызывает долгосрочных изменений как парасимпатической регуляции, так и биоаминного статуса клубочкового аппарата, тогда как канальцевый аппарат реагирует увеличением активности катехоламиновой и серотонинергической регуляции.

37. В.А.Козлов, А.Ю.Уфукова, А.С.Толмачев, П.Б.Карышев

ВЛИЯНИЕ ФАМОТИДИНА НА АКТИВНОСТЬ НЕКОТОРЫХ ПОЧЕЧНЫХ ДЕГИДРОГЕНАЗ ПРИ ВОДНОЙ НАГРУЗКЕ

г. Чебоксары, Россия

V.A. Kozlov, A.Yu. Ufukova, A.S. Tolmachev, P.B. Karyshev

EFFECT OF FAMOTIDINE UPON ACTIVITY OF CERTAIN RENAL DEHYDROGENASES UNDER WATER LOADING

В экспериментах на 50 беспородных белых крысах обоего пола введение водной нагрузки (6% от массы тела внутрибрюшинно, период наблюдения 4 ч) на фоне фамотицина 1 мг/кг внутримышечно, вызывало увеличение активности сукцинатдегидрогеназы (СДГ) в субкапсулярных (СКЛ) и юктагломерулярных (ЮКЛ) клубочках в 1 и 2 час наблюдения ($p < 0,05$), к 3-му часу активность фермента в ЮКЛ снижалась ($p < 0,05$), а к 4-му часу резко возрастала (100% от исходного уровня, $p < 0,05$). Наблюдалось достоверное различие с СКЛ, эти изменения различаются как по отношению к интактной почке, так и к аналогичному временному пункту при водной нагрузке без фамотицина ($p < 0,05$). Если при водной нагрузке без фармакологических влияний происходило не статистическое увеличение активности СДГ, то на фоне фамотицина в 3-й час активность в субкапсулярных канальцах (СКН) увеличивалась ($p < 0,05$), как по отношению к водной нагрузке, так и по отношению к интактной почке. В юктагломерулярных канальцах (ЮКН) активность фермента резко снижалась в 1-й и 4-й час наблюдения ($p < 0,05$), кроме того, в 1-, 3-й и 4-й час наблюдались достоверные различия с СКН ($p < 0,05$). В мозговом веществе (МВ), после снижения активности СДГ в 1-й час ($p < 0,05$), происходило статистическое увеличение активности во 2-й и 4-й час ($p < 0,05$). На фоне фамотицина изменение активности NADH-дегидрогеназы в клубочках было аналогично таковому при водной нагрузке без фамотицина, рост активности, параллельный

диуретическому ответу, наблюдался в 1-, 2-й и 3-й час наблюдения, а к 4-му часу происходил возврат к исходному уровню ($p < 0,05$). В канальцах увеличение активности NADH-дегидрогеназы происходило в субкапсулярной области ($p < 0,05$) в 1-, 2-й и 3-й час наблюдения, а к 4-му часу активность была меньше, чем в интактной почке ($p < 0,05$). В ЮКН во весь период наблюдения активность была сниженной ($p < 0,05$). В МВ в 1-, 2-й и 3-й ч активность фермента была сниженной ($p < 0,05$), а к 4-му часу наблюдался возврат к исходному уровню. Если водная нагрузка уменьшала активность NADPH-дегидрогеназы в клубочках, то на фоне фамотицина ее активность возрастала, особенно в 1-й и 3-й ч наблюдения ($p < 0,05$), а к 4-му часу фермент истощался и его активность была меньше, чем в интактной почке ($p < 0,05$). В канальцах наблюдалась аутентичная реакция. В МВ в 1-й час происходило увеличение активности фермента ($p < 0,05$), а к 4-му часу — снижение ($p < 0,05$).

Таким образом, фамотидин в дозе 1 мг/кг массы у крыс значительно изменяет ответ СДГ-, NADH- и NADPH-дегидрогеназ на водную нагрузку, это предполагает, что регуляция их активности реализуется через H_2 -рецепторы.

38. О.Б.Кузьмин

КЛЕТОЧНЫЕ МЕХАНИЗМЫ СТИМУЛЯЦИИ β -АДРЕНорецепторами ТРАНСПОРТА НАТРИЯ В НЕФРОНЕ

г. Оренбург, Россия

O.B. Kuzmin

CELLULAR MECHANISMS OF β -ADRENORECEPTOR STIMULATION OF SODIUM TRANSPORT IN THE NEPHRON

Симпатико-адренальная система оказывает прямое стимулирующее влияние на реабсорбцию натрия в почках. Этот эффект связан в основном с возбуждением α_1 -адренорецепторов, которые с участием IP_3 и Ca^{2+} -мессенджерной системы увеличивают Na^+/H^+ -ионообмен в мембранах щеточной каемки и повышают активность Na^+ - K^+ -АТФазы, локализованной в базолатеральных мембранах клеток проксимальных канальцев. β_1 -адренорецепторы, экспрессированные преимущественно в клетках дистальных сегментов нефрона, также вовлекаются в формирование этого эффекта, хотя имеют меньшее функциональное значение.

Для выяснения механизма, реализующего их действие в канальцевых клетках, исследовано влияние агонистов и антагонистов β -адренорецепторов на различные звенья трансэпителиального переноса натрия в почке. Установлено, что стимуляция β -адренорецепторов срезов коры почек крыс ведет к увеличению пассивного притока натрия в клетки почечных канальцев и активации локализованного в их базолатеральных мембранах ионного насоса, выкачивающего натрий из клеток в обмен на калий. В опытах на наркотизированных крысах показано, что блокатор Na^+ -каналов триамтерен и ингибитор Na^+ , K^+ -АТФазы строфантин К, в отличие от ингибитора Na^+ , $2Cl^-$, K^+ -симпорта этакриновой кислоты, препятствуют стимулирующему действию агонистов β_1 -адренорецепторов на реабсорбцию натрия в почках. Выявлено также, что агонисты β_1 -адренорецепторов, так же как и цАМФ, при добавлении в инкубационную среду повышают активность Na^+ , K^+ -АТФазы цитоплазматических мембран, выделенных из коркового и, особенно, мозгового слоя почек кроликов.

Сделано заключение, что стимуляция β_1 -адренорецепторами реабсорбции натрия в дистальных отделах нефрона является цАМФ-зависимым процессом, который связан с увеличением проницаемости апикальных Na^+ -каналов и прямой активацией Na^+ , K^+ -АТФазы базолатеральных мембран канальцевых клеток.

39. С.Р.Кушнер, Н.Г.Иглина, А.Л.Маркель, Н.А.Маханова, Р.И.Айзман

ВОДНО-СОЛЕВОЙ СОСТАВ ОРГАНОВ И ТКАНЕЙ КРЫС С НАСЛЕДСТВЕННОЙ, ИНДУЦИРОВАННОЙ СТРЕССОМ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ (НИСАГ)

г. Новосибирск, Россия

S.R.Kushner, N.G.Iglina, A.L.Markel, N.A.Makhanova, R.I.Aizman

THE WATER-SALT COMPOSITION OF ORGANS AND TISSUES OF RATS WITH HEREDITARY, STRESS-INDUCED ARTERIAL HYPERTENSION

Артериальная гипертензия сопровождается выраженными изменениями водно-электролитного гомеостаза [Постнов Ю.В., 1993; Штеренталь И.Ш. и др., 1995, и др.]. С целью выяснения роли наследственных и средовых факторов в возникновении гидроионных нарушений изучался водно-солевой состав некоторых органов и тканей у крыс линии НИСАГ в условиях нормального эмбриогенеза и после трансплантации плодов НИСАГ нормотензивным крысам Вистар на 3–5-й день беременности. Эксперименты проводились на беременных крысах (17–18-й день), плодах (19–20-й день), потомстве в возрасте 1, 7, 14, 30, 60 дней и взрослых животных. Контролем служили крысы линии Вистар соответствующих периодов онтогенеза. Определялось содержание воды (H_2O) (г/г сухого вещества), натрия (Na) и калия (K) (мкмоль/г сухой массы) в образцах головного мозга, печени, почки, сердца, бедренной мышцы, подкожной клетчатки (ПК). У беременных НИСАГ содержание воды во всех образцах не отличалось от контроля, кроме печени и ПК, где этот показатель был достоверно выше. Содержание электролитов также было выше у гипертензивных крыс, за исключением ПК. У плодов содержание воды и натрия не отличалось между двумя группами, и только в головном мозге эти показатели были ниже у НИСАГ (Na: НИСАГ 455 ± 19 ; Вистар — 592 ± 26). Содержание K также было ниже у гипертензивных крыс в почке и сердце. На протяжении всех периодов постнатального онтогенеза у крыс НИСАГ и Вистар отмечалось снижение содержания воды и электролитов, однако интенсивность этих процессов была различна. Так, в течение 30 дней постнатального развития содержание воды, натрия и калия снизилось: у НИСАГ — на 17,6%, 62%, 42%; у Вистар — на 12,4%, 62%, 22%, соответственно. У взрослых НИСАГ отмечалось более высокое содержание воды и натрия в анализируемых органах и тканях при сохранении концентрации электролитов в плазме на уровне контроля. Повышение содержания жидкости в органах НИСАГ отмечалось с 60-го дня; а содержание натрия — уже с 1-го дня постнатального развития (сердце: НИСАГ — 500 ± 64 , Вистар — 270 ± 20 ; печень: 243 ± 27 и 179 ± 18 , соответственно). Трансплантация эмбрионов НИСАГ крысам Вистар приводила к снижению содержания Na и H_2O у 30-дневных гипертензивных крыс по сравнению с НИСАГ, развивавшихся в обычных условиях. Изменения были отмечены в почке, сердце, мышце и печени. При трансплантации эмбрионов Вистар крысам НИСАГ не было выявлено изменений водно-солевого состава исследуемых образцов 30-дневных животных по сравнению с контролем.

Таким образом, в изменении гидроионного состава органов и тканей ведущую роль играют наследственные факторы, тогда как нормальные условия эмбриогенеза обеспечивают демпфирование водно-электролитных сдвигов.

40. В.А.Лавриненко, Т.В.Гувакова, Н.Н.Дубинина
МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ДЕЙСТВИЯ dDAVP НА ПОЧКИ МЫШЕЙ С НЕФРОГЕННЫМ ДИАБЕТОМ

г. Новосибирск, Россия

V.A.Lavrinenko, T.V.Guvakova, N.N.Dubinina

A MORPHO-FUNCTIONAL ANALYSIS OF THE EFFECT OF dDAVP ON KIDNEYS OF MICE WITH NEPHROGENIC DIABETES

Нарушения в синтезе, секреции и рецепции антидиуретического гормона (АДГ) приводят к изменению осмотического концентрирования и развитию несахарного диабета (diabetes insipidus). Одной из форм diabetes insipidus является нефрогенный диабет, характеризующийся отсутствием чувствительности почки к АДГ, причиной которого у мышей является аномальный уровень метаболизма цАМФ вследствие чрезвычайно высокой активности цАМФ-зависимой фосфолиэстеразы [Kusano et al., 1986; Homma et al., 1997]. Поскольку кратковременное введение экзогенного АДГ [Valtin et al., 1985] практически не изменяет осмотического концентрирования у мутантных животных, нами была предпринята попытка исследования реакции почки мышей с нефрогенным диабетом при длительном введении (11 дней) гормона. В настоящей работе изучалась эффективность концентрирующего механизма в сопоставлении с морфологией почек у мышей с нефрогенным диабетом (DI +/+severe) и нормальных мышей линии СВА в условиях длительного воздействия аналога АДГ, не обладающего прессорным свойством — десмопрессина (dDAVP).

Установлено, что для интактных мышей DI +/+severe и гидратированных животных линии СВА характерна выраженная полиурия, низкая осмоляльность экскретируемой мочи (190 ± 20 , 272 ± 27 , соответственно), низкие концентрационные градиенты натрия ($3,17 \pm 0,38$, $3,31 \pm 0,18$) и мочевины ($4,68 \pm 0,74$, $5,08 \pm 0,66$, соответственно). Выявленные структурные особенности сосочка почки свидетельствуют о сниженной функциональной активности эпителиальных клеток собирательных трубок (форма клеток, изменение внутриклеточных органоидов, апикальной мембраны). Подобно крысам Браттлборо с гипоталамическим несахарным диабетом [Тищенко, Иванова, 1985], у мутантных мышей обнаружен парадоксальный эффект — при низкой осмоляльности мочи гистохимически не выявляются интерстициальные гликозаминогликаны (ГАГ), представляющие своеобразный барьер для осмотического тока воды. В то же время в эпителии собирательных трубок обнаруживается β -глюкуронидаза, один из ферментов, гидролизующих ГАГ.

Длительное введение десмопрессина вызывает у всех исследованных животных увеличение эффективности осмотического концентрирования, однако, развивающаяся антидиуретическая реакция у мутантных мышей оказывается сниженной по сравнению с животными СВА. Концентрационный индекс моча/плазма у DI +/+severe достигает всего 3,2, тогда как у СВА величина этого показателя составляет 6,5. Нарастают внутривисцеральные градиенты натрия и мочевины, но степень их изменения у исследованных животных различна. Так, градиент натрия у мутантных мышей достоверно не отличается от соответствующего показателя у мышей СВА ($6,57 \pm 0,28$, $7,10 \pm 0,58$), а градиент мочевины у DI +/+severe возрастает всего до $8,40 \pm 0,33$, тогда как у СВА он достигает $15,12 \pm 1,34$. Антидиуретическая реакция выявляется и на структурном уровне: уплощается эпителий, уплотняется цитоплазматический матрикс, появляются микроворсинки и везикулы. Полученные данные позволяют предположить, что у мышей с нефрогенным диабетом функция противоточно-поворотного обменника не нарушена, но снижена проницаемость эпителиальных клеток собирательных трубок, что является следствием дефекта внутриклеточной трансдукции гормонального сигнала.

41. В.В.Лампатов**ВЛИЯНИЕ ФЕНОБАРБИТАЛА НА СЕКРЕЦИЮ ОМНИПАКА В ПОЧКАХ КРЫС**

г. Барнаул, Россия

*V.V.Lampatov***EFFECT OF PHENOBARBITAL UPON SECRETION OF OMNIPAC IN RATS' KIDNEYS**

Почечная канальцевая секреция — необходимая составная часть процесса элиминации чужеродных веществ из организма.

В детоксикации организма и поддержании его химического постоянства важная роль принадлежит также печени. Ее микросомальные ферменты осуществляют окисление экзогенных чужеродных веществ, способствуя тем самым их удалению из организма.

Хорошо известно, что фенобарбитал, наряду со снотворным действием, обладает способностью значительно повышать активность микросомальных ферментов, особенно при повторных введениях.

Ранее нами было показано, что индукторы микросомальных ферментов снижают экскрецию ионных рентгеноконтрастных веществ верографина и йодамида с мочой у крыс и собак.

Целью настоящей работы явилось изучение влияния фенобарбитала на секреторный почечный транспорт омнипак, являющегося неионным рентгеноконтрастным средством, но имеющего определенное химическое сходство с упомянутыми ионными веществами.

Исследование проведено на белых беспородных крысах массой 150–200 г в условиях острого опыта под нембуталовым наркозом. Животные были разделены на две группы. Первая группа являлась контрольной, второй — вводили фенобарбитал в течение 4 дней в дозе 50 мг/кг. Затем, после 2-дневного перерыва, на 3-й день ставили эксперимент с внутривенной инфузией омнипак. Омнипак в моче и плазме крови обеих групп крыс определяли иодометрическим методом. Скорость клубочковой фильтрации определяли резорциновым методом по инулину. Проведены 8 контрольных опытов и 9 опытов с введением фенобарбитала.

Канальцевая секреция омнипак у интактных животных в контрольных опытах составила $0,47 \pm 0,01$ мкмоль/мин. В опытах с введением фенобарбитала наблюдалось достоверное снижение данного показателя до $0,28 \pm 0,02$ мкмоль/мин ($p < 0,001$). Одновременно со снижением максимального транспорта омнипак в этих опытах наблюдалось достоверное увеличение его плазменной концентрации с $19,9 \pm 1,53$ мг% в контроле до $25,5 \pm 1,14$ мг% ($p < 0,01$) в опытах с введением индуктора. Диурез при этом не претерпевал существенных изменений, а скорость клубочковой фильтрации у индуцированных животных была заметно выше, чем у контрольных.

Таким образом, длительное введение индуктора монооксигеназной системы фенобарбитала приводит к выраженному снижению секреторного почечного транспорта омнипак с мочой у крыс.

42. Л.Н.Ландарь**ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ИНГИБИТОРОВ ТРАНСПОРТА НАТРИЯ С БЛОКАТОРОМ Ca^{2+} -КАНАЛОВ ВЕРАПАМИЛОМ В ПОЧКЕ КРЫСЫ**

г. Оренбург, Россия

*L.N.Landar***THE INTERACTION OF SODIUM TRANSPORT INHIBITORS WITH A BLOCKER OF Ca^{2+} CHANNELS WITH VERAPAMIL IN THE RAT'S KIDNEY**

Антагонисты Ca^{2+} тормозят реабсорбцию в почках и вызывают достаточно выраженную натрийуретическую реак-

цию, которая в основном связана с угнетением $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -ионообменника, локализованного в базолатеральных мембранах клеток почечных канальцев, и, возможно, подавлением активности Ca^{2+} -кальмодулиновой мессенджерной системы, контролирующей проницаемость K^+ -каналов в некоторых сегментах нефрона.

Для оценки механизма канальцевого эффекта блокатора Ca^{2+} -каналов верапамила исследовано его взаимодействие в почке наркотизированных крыс с веществами, избирательно ингибирующими некоторые звенья транспорта натрия в нефроне. Верапамил (0,1 мг/кг, в/в) спустя 90 мин после введения значительно увеличивал диурез, натрийурез и выделение калия без существенных сдвигов в индексе Na/K -мочи. При совместном введении препарата с ингибитором Na^+ , 2Cl^- , K^+ -симпорта в толстом восходящем отделе петли Генле (ТВОПГ) фуросемидом (0,25 мг/кг, в/в) к концу наблюдения отмечено ослабление диуретического и особенно натрийуретического эффекта петлевого диуретика со снижением соотношения Na/K -мочи. Блокатор апикальных Na^+ -каналов триамтерен (3 мг/кг, в/в) почти полностью устранял калийуретическое действие верапамила, но существенно не изменял характер и выраженность возникающей при этом диуретической и натрийуретической реакции. Похожие результаты были получены и при изучении взаимодействия в почках верапамила с ингибитором Na^+ , K^+ -АТФазы строфантоном К (0,1 мг/кг, в/в). При совместном применении этих препаратов наблюдалась суммация их натрийуретического и калийуретического эффектов со снижением индекса Na/K -мочи.

Полученные данные предполагают, что натрийуретическое действие верапамила не зависит от влияния на апикальные Na^+ -каналы и активность Na^+ , K^+ -АТФазы базолатеральных мембран клеток дистальных отделов нефрона. В то же время блокатор Ca^{2+} -каналов препятствует в клетках ТВОПГ формированию канальцевого эффекта петлевых диуретиков, связанному с торможением системы Na^+ , 2Cl^- , K^+ -симпорта.

43. А.А.Лебедев**ДИУРЕТИКИ КАК ФАКТОРЫ, ПРЕДУПРЕЖДАЮЩИЕ НАРУШЕНИЕ АНТИОКСИДАНТНЫХ СИСТЕМ ПРИ ТОКСИЧЕСКОМ ПОВРЕЖДЕНИИ ПОЧЕК**

Самара, Россия

*A.A.Lebedev***DIURETICS AS FACTORS PREVENTING IMPAIRMENT OF ANTIOXIDANT SYSTEMS IN TOXIC LESION OF THE KIDNEYS**

Важнейшими механизмами сохранения функции нефрона при токсическом поражении почек могут быть диуретики, некоторые из которых обладают антиоксидантным свойством [Петренко Н.А., 1992]. Так фуросемид обладает способностью снижать перекисное окисление липидов в опытах *in vitro*. Изучено действие петлевых диуретиков фуросемида и аналога буметанида на процессы перекисного окисления липидов и антиоксидантные системы при экспериментальной почечной недостаточности, вызванной глицеролом. Глицероловая модель почечной недостаточности характеризовалась увеличением перекисного окисления липидов в почке, снижением антиоксидантной защиты, снижалась концентрация селена в ткани почки при сохраненной активности супероксиддисмутазы и каталазы. Введение фуросемида в первые три дня введения глицерола вызывало увеличение натрийуреза и диуреза, при этом падало содержание селена в ткани почек, снижалась активность каталазы. Аналогично действовало и введение аналога буметанида. Поэтому в последующих опытах решено было восстановить потери жидкости, которые наблюдались при действии диуретиков в условиях острой почечной недостаточности, введением изотонического раствора натрия хлорида. Такое введение нормализовало содержание селена в ткани почки и понижало перекисное окисление липидов.

Таким образом, диуретики при токсическом повреждении почек способны восстанавливать активность антиоксидантных систем в условиях замещения потерь жидкости. Очевидно, сохранение тока жидкости по нефрону является важнейшим фактором, сохраняющим функцию почек. Эти механизмы, установленные ранее для действия диуретиков в условиях ишемии почки, очевидно, действуют и при токсическом поражении ее.

44. О.А.Лиманова, С.Ю.Штрыголь, А.В.Садин

ВЛИЯНИЕ СТАНДАРТИЗОВАННОГО ЭКСТРАКТА ГИНГКО БИЛОБА НА ВЫДЕЛИТЕЛЬНУЮ ФУНКЦИЮ И КРОВΟΣНАБЖЕНИЕ ПОЧЕК У КРЫС

г. Иваново, Россия

O.A.Limanova, S.Yu.Shtrygol, A.V.Sadin

EFFECTS OF A STANDARDIZED EXTRACT OF GINKGO BILOBA UPON THE EXCRETORY FUNCTION AND BLOOD SUPPLY OF THE KIDNEYS IN RATS

Препараты реликтового голосеменного растения Гинкго билоба широко применяются в медицине. Они обладают полимодальным свойством. Наиболее изучены нейротропные свойства, определяющие основные показания к назначению. Ренальные эффекты почти не исследованы. Однако с учетом химического состава, включающего ряд флавоноидов, данный аспект фармакологии Гинкго билоба представляется перспективным. Цель настоящей работы — выяснить влияние стандартизованного экстракта Гинкго билоба (СЭГБ) на функциональное состояние и кровоснабжение почек у интактных крыс.

Опыты выполнены на белых беспородных крысах массой 130–180 г. Использовали метод водного диуреза (нагрузка 5% от массы тела через зонд в желудок). Определяли абсолютный и относительный диурез, скорость клубочковой фильтрации по эндогенному креатинину, канальцевую реабсорбцию, ренальную экскрецию натрия и калия, а также содержание обоих электролитов в крови. Под нембуталовым наркозом измеряли кровоток в почечной артерии (ультразвуковая флоуметрия) и в корковом веществе почки (лазер-доплеровская флоуметрия). СЭГБ (KRKA, Словения) вводили в желудок в дозе 2 мг/кг в виде свежеприготовленного водного раствора ежедневно в течение 3–4 дней. Анализ состояния выделительной функции почек и ренальной гемодинамики выполняли через 30 мин после заключительного введения препарата. Контрольные животные вместо СЭГБ получали воду.

СЭГБ достоверно увеличивал экскрецию воды (на 60% к контролю) и натрия (на 64%), тогда как прирост калийуреза был менее значительным (28%). Диуретический эффект обусловлен увеличением скорости клубочковой фильтрации (на 59%) и усилением кровотока в почечной артерии в 2,6 раза. Реабсорбция в канальцах почти не изменялась. На электролитный состав крови СЭГБ не оказывал влияния.

Таким образом, СЭГБ обладает мочегонным свойством и повышает кровоснабжение почек. Это свойство СЭГБ, очевидно, важно при церебральной ишемии. Кроме того, оно может обусловить расширение сферы применения препарата.

45. Н.С.Логвиненко, Л.Н.Иванова

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ БЫСТРОЙ РЕГУЛЯЦИИ АКТИВНОСТИ НАТРИЕВОГО НАСОСА В ДИСТАЛЬНЫХ СЕГМЕНТАХ НЕФРОНА

г. Новосибирск, Россия

N.S.Logvinenko, L.N.Ivanova

MOLECULAR MECHANISMS OF RAPID REGULATION OF ACTIVITY OF THE SODIUM PUMP IN DISTAL SEGMENTS OF THE NEPHRON

Фракция Na^+ , K^+ -АТФазы, локализованная на базолатеральной мембране главных клеток дистальных сегментов,

играет важную роль в поддержании гормон-зависимой регуляции реабсорбции натрия в организме в норме и патологии. Альдостерон, гормон коры надпочечников, является одним из важнейших гормональных регуляторов функции натриевого насоса в этом сегменте нефрона. Задачей данного исследования явилось изучение молекулярных механизмов, лежащих в основе быстрых эффектов гормона, развивающихся в течение первых 10 мин после начала действия гормона. Методом радиолигандного связывания нами показано наличие в почках крыс мембранных рецепторов альдостерона, поведение которых отличается по динамике онтогенеза от классических цитоплазматических минералокортикоидных рецепторов. Показано, что добавление 1 нмоль альдостерона к изолированным дистальным сегментам нефрона в течение 1-й минуты вызывает существенное увеличение флуоресценции флуорохрома Quin2AM, что свидетельствует о внутриклеточном повышении концентрации свободного Ca^{2+} . Известно, что повышение концентрации Ca^{2+} активирует протеинкиназу С, которая фосфорилирует α -субъединицу Na^+ , K^+ -АТФазы и меняет ее активность. В нашем исследовании с использованием флуоресценции эозина было показано, что фосфорилирование в условиях *in vitro* очищенного препарата Na^+ , K^+ -АТФазы почек крыс протеинкиназой С ведет к изменениям в ходе конформационного перехода из формы $\text{E1}(3\text{Na}^+)$ в $\text{E2}(2\text{K}^+)$. На основании проведенного исследования делается предположение об участии альдостерона в быстрой регуляции транспорта ионов в посредством осуществляемой с мембранных рецепторов активации протеинкиназы С и фосфорилирования α -субъединицы натриевого насоса.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ, проект 00-04-49907 и фонда поддержки ведущих школ, грант 00-15-97974.

46. А.В.Лукьянов, Я.В.Бугаев, Э.Г.Потиевский, В.П.Клишевич, Б.А.Рейс, С.В.Василевский

ИЗУЧЕНИЕ МЕХАНИЗМОВ РАЗВИТИЯ ИНФЕКЦИИ МОЧЕВОЙ СИСТЕМЫ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

г. Омск, Россия

A.V.Lukjyanov, Ya.V.Bugaev, E.G.Potievsky, V.P.Klishevich, B.A.Reis, S.V.Vasilevsky

INVESTIGATION OF THE MECHANISMS OF DEVELOPMENT OF INFECTION IN THE URINARY SYSTEM IN EXPERIMENT

Возможность изучения патогенетических механизмов развития инфекции мочевой системы у людей весьма ограничена. Это диктует необходимость переноса клинической ситуации в эксперимент на животных. Нами выполнены экспериментальные исследования на двух видах лабораторных животных (кролики и белые крысы) с использованием микробной взвеси *E. coli* Ca 38 колицинотипа. Моделировали острое и хроническое течение инфекционного процесса. Инфицирование животных проводили 4 путями: трансуретрально в мочевой пузырь, энтерально через желудочный зонд, внутривенно и посредством чрезпочечной пункции в паренхиму левой почки.

Полученные результаты свидетельствуют о зависимости тяжести общих проявлений инфекционного процесса от дозы инфекции и пути введения. Практически постоянно удавалось выделить индикаторную культуру из внутренних органов и биологических жидкостей, но степень обсемененности была различной. Наиболее тяжелые, вплоть до некроза паренхимы, повреждения почки были при чрезкапсулярном пути инфицирования. А при внутривенном заражении животных развивались тяжелые полиорганные поражения, изменения в почках характеризовались преимущественным поражением клубочкового

аппарата и повреждением эпителия извитых канальцев дистрофического характера. Энтеральное заражение животных проявлялось поражением клубочков и эпителия канальцев коркового слоя. Особое внимание следует обратить на то, что при интравезикулярном пути инфицирования патологические изменения в почках характеризуются в равной степени выраженным поражением коркового и мозгового слоёв, при отсутствии признаков пиелита даже после многократного инфицирования в течение 2 нед. Этот факт можно рассматривать как одно из веских доказательств того, что инфицирование почек при различных способах инфицирования животных происходит однотипно — лимфо-гематогенным путём, т. е. «сверху вниз», роль восходящего — уриногенного пути не подтверждается.

47. К.Г.Матков, Т.И.Бочкарева

ПИРИДИНОВЫЕ НУКЛЕОТИДЫ — ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В ПОЧЕЧНЫХ КОНСЕРВАНТАХ

г. Чебоксары, г. Самара, Россия

K.G.Matkov, T.I.Bochkareva

PYRIDIN NUCLEOTIDES — PERSPECTIVES OF USING IN RENAL PRESERVATIVES

Исследование предпринято с целью поиска соединений превентирующих сдвиги водно-электролитного состава инкубируемых срезов почки. Срезы коркового вещества почки крыс инкубировали в среде Эл-Во-Стат-1 [Матков К.Г., Аникин Г.Д., 1997] при +4 °С в течение 24 ч. Пиридиновые нуклеотиды (НАД⁺, НАДН и НАДФ⁺) добавляли в среду перед опытом (2 ммоль). Содержание тканевой воды определяли весовым методом по разнице между сухой и влажной массой, натрия и калий определяли на пламенном фотометре. Контролем служила интактная ткань и срезы, инкубированные в среде без нуклеотидов. Используемая в опыте среда превентует сдвиги водно-катионного состава при +4 ° и +37 °С в течение 1 ч инкубации, однако через 1 сут при гипотермической инкубации отмечается набухание ткани до 3,81 кг/кг сухой массы (2,95 кг/кг сухой массы — содержание воды в интактной ткани), что сопровождается повышением содержания тканевого натрия при сохранении интактного уровня калия. Добавление к среде НАД⁺ полностью превентует набухание ткани, значительно, но не полностью снижает содержание тканевого натрия. При этом отмечается потеря калия до 44% от уровня интактного органа. При использовании в составе среды НАДФ⁺ ткань незначительно набухает, что сопровождается более высоким содержанием натрия в случае его применения, однако потери калия также значительны, как и при использовании НАД⁺. Восстановленная форма пиридинового нуклеотида (НАДН) обладает более слабо выраженным влиянием на исследуемые параметры, чем окисленные нуклеотиды, а его воздействие на содержание тканевого калия идентично с воздействием на этот параметр НАД⁺ и НАДФ⁺.

По-видимому, дегидратирующий эффект окисленных пиридиновых нуклеотидов обусловлен их участием в энергетическом обмене, через поддержание гликогенолиза. НАД⁺ используется на стадии оксидоредукции, а НАДФ⁺ — через взаимодействие с клеточным НАДН переводит его в НАД⁺, который и идет в гликогенолиз. Потери калия, по-видимому, связаны с блокадой K⁺ каналов. В связи с описанными эффектами можно заключить, что НАД⁺ и НАДФ⁺ — перспективные соединения для улучшения консервирующих способностей почечных консервантов.

48. К.Г.Матков, В.А.Козлов, А.С.Толмачев, Т.А.Степанова

ВЛИЯНИЕ МОЧЕВИНЫ НА ДЕГИДРАТИРУЮЩИЙ ЭФФЕКТ α -КЕТОГЛУТАРОВОЙ КИСЛОТЫ ПРИ ГИПОТЕРМИИ

г. Чебоксары, Россия

K.G.Matkov, V.A.Kozlov, A.S.Tolmachev, T.A.Stepanova

THE INFLUENCE OF UREA ON THE DEHYDRATING EFFECT OF α -KETOGUTARIC ACID IN HYPOTHERMIA

Актуальной задачей современной трансплантологии является разработка новых консервационных сред, способных в течение длительного времени поддерживать жизнеспособность пересаживаемого органа. Одним из критериев жизнеспособности является способность тканей органа поддерживать водно-электролитный гомеостаз, на что некоторые органы, в частности почка, тратят до трети своих энергетических ресурсов. С целью поддержания водно-электролитного гомеостаза инкубируемых срезов почки нами была разработана среда Эл-Во-Стат-1 [Матков К.Г., Аникин Г.Д., 1997]. Эта среда поддерживала водно-электролитный гомеостаз инкубируемых срезов коркового вещества почки крысы при +4 ° и +37 °С в течение 1 ч инкубации, однако при длительных сроках, до суток и более, способность раствора поддерживать водно-электролитный гомеостаз заметно снижалась. Добавление к нашему раствору 5 ммоль α -кетоглутарата восстанавливало способность раствора поддерживать содержание воды и натрия на уровне интактного органа и достоверно снижало тканевое содержание калия. Удаление из состава среды Эл-Во-Стат-1 мочевины не влияло на динамику изменений изучаемых параметров (по сравнению с исходной средой), однако при добавлении к безмочевинной среде α -кетоглутарата последний не превентировал изменений в тканевом содержании воды. Данные нашего эксперимента свидетельствуют о кооперации мочевины и α -кетоглутарата в механизмах гидратации/дегидратации клетки. Этот эффект может быть реализован следующими способами:

1) обращением глутаматдегидрогеназной реакции, что способствовало бы связыванию аммиака и переходу НАДФН в НАДФ⁺;

2) возможно частичное окисление α -кетоглутарата через активацию сукцинатоксидазного пути.

В обоих случаях дегидратирующий эффект α -кетоглутарата обусловлен как снижением клеточного содержания NH₄⁺, так и увеличением выработки АТФ, необходимого для поддержания активного транспорта ионов. Мочевина среды, возможно, способствует поступлению α -кетоглутарата в клетки.

49. Н.Н.Мелиди, Т.Г.Амстиславская, К.С.Науменко

ВОВЛЕЧЕНИЕ СЕРОТОНЕРГИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ МОЗГА В ОСМО- И ВОЛЮМОРЕГУЛЯЦИЮ

г. Новосибирск, Россия

N.N.Melidi, T.G.Amstislavskaya, K.S.Naumenko

INVOLVEMENT OF SEROTONERGIC MECHANISMS OF THE BRAIN INTO OSMO- AND VOLUME REGULATION

В системе поддержания водного баланса у млекопитающих ведущая роль принадлежит гормону нейрогипофиза вазопрессину, регулирующему водовыделительную функцию почки. В последние годы появились работы, указывающие на возможное участие серотонина в регуляции секреции вазопрессина. Однако роль этого медиатора в коррекции водно-солевого гомеостаза остается невыясненной. В связи с этим на крысах Вистар было исследовано влияние параллорфенилаланина (блокатора синтеза серотонина) на ос-

морегулирующие реакции. Установлено, что 48-часовая водная депривация сопровождается значительным нарастанием активности ключевого фермента синтеза серотонина триптофангидроксилазы (5-НТ) в переднем и среднем отделах гипоталамуса, где локализованы вазопрессин-секретирующие нейроны, и повышением уровня 5-НТ и его метаболита (5-НИАА) в среднем мозге и гипоталамусе. Ингибирование синтеза серотонина (внутрибрюшинное введение 300 мг/кг п-хлорфенилаланина) на фоне водной депривации, стимулирующей секрецию вазопрессина, вызывало более выраженную антидиуретическую реакцию. Снижение уровня серотонина приводило к более эффективному выведению водной нагрузки, в то же время резко замедлялась реакция на изотоническую и гипертоническую нагрузку. Полученные результаты позволяют предполагать участие серотонергической системы мозга в регуляции осмотического и объемного гомеостаза.

Работа выполнена при поддержке РФФИ, грант № 98-04-49641 и грантом «Ведущие научные школы» № 00-15-97974.

50. А.В.Мишарин, А.Б.Ресненко, И.Г.Акмаев, В.В.Гриневиц

КОНЦЕНТРАЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ ПОЧКИ ПРИ ОСТРОМ ВОСПАЛЕНИИ

Москва, Россия

A.V.Misharin, A.B.Resnenko, I.G.Akmaev, V.V.Grinevich
THE CONCENTRATION ABILITY OF THE KIDNEY IN ACUTE INFLAMMATION

Воспалительная реакция у млекопитающих сопровождается потерями воды с выдыхаемым воздухом, потом и диареей. Поэтому адекватная регуляция концентрационной способности почки в этих условиях представляется жизненно важной. Одним из основных факторов этого процесса является вазопрессин (ВП), который контролирует финальный этап реабсорбции воды в собирательных трубочках (СТ). Действие ВП на СТ опосредуется рецепторами второго типа (ВП-Р2) и системой белков водных каналов — аквапоринов (АКП). Учитывая отсутствие в литературе данных о состоянии медуллярного аппарата почки при воспалении, мы предприняли комплексное изучение экспрессии гена рецептора ВП (ВП-Р), его аффинности, уровней АКП-2, локальной экспрессии провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 и -6), а также осмолярности мочи и содержания ВП в плазме крови после инъекции бактериального эндотоксина, липополисахарида (ЛПС, 200–250 мкг на 100 г, интраперитонеально). Как и следовало ожидать, ЛПС вызывает стойкое и значимое снижение осмолярности мочи, вплоть до 24 ч (на 50%, $p < 0,01$) после инъекции. При этом в СТ происходит выраженное подавление синтеза ВП-Р2: через 3 ч после введения ЛПС снижение уровней мРНК ВП-Р2 было 4-кратным ($p < 0,001$) и оставалось 2-кратным через 12 ч ($p < 0,001$). Использование агонистов ВП-Р2 показало, что инъекция ЛПС вызывает существенное снижение их связывающей способности. Параллельно подавлению синтеза ВП-Р2 и снижению их аффинности происходит закономерное уменьшение содержания АКП-2: через 6 ч — на 50% для 36–45 кДа изоформы и на 30% — для 29 кДа изоформы. Поскольку значимых изменений концентраций ВП в крови отмечено не было, регуляция синтеза ВП-Р2 и его аффинности скорее осуществляется через новый ВП-независимый механизм. Пусковым моментом этого механизма, вероятно, служит локальная экспрессия в мозговом веществе почки цитокинов, ИЛ-1 и ИЛ-6, динамика нарастания мРНК которых четко коррелирует с подавлением синтеза ВП-Р2 и другими признаками угнетения функциональной активности почки.

51. Я.Л.Муравьева, Л.К.Великанова

КОРРЕЛЯЦИОННО-РЕГРЕССИОННЫЙ АНАЛИЗ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ФУНКЦИЙ ПОЧЕК С СОХРАНЕННОЙ И НАРУШЕННОЙ ИННЕРВАЦИЕЙ У КРЫС РАЗНОГО ВОЗРАСТА

г. Новосибирск, Россия

Ya.L.Muravjeva, L.K.Velikanova

THE CORRELATION-REGRESSION ANALYSIS OF THE PARAMETERS OF RENAL FUNCTIONS WITH THE INTACT AND IMPAIRED INNERVATION IN RATS OF DIFFERENT AGE

Ранее было показано, что в условиях спонтанного мочеотделения денервация почек вызывает повышение скорости клубочковой фильтрации (F), абсолютной реабсорбции жидкости (R_{H_2O}) и экскреции натрия ($U_{Na}V$) только у 25-дневных крыс. В настоящей работе проанализированы взаимосвязи показателей функций интактных и денервированных почек у 25- (n=33), 35- (n=28), 65- (n=27) и 185-дневных (n=21) крыс (соответственно, 25К, 25Д, 35К, 35Д, 65К, 65Д, 185К, 185Д).

У 25Д, как и у 25К, между F и % R_{H_2O} существует положительная корреляция, а между % R_{H_2O} и диурезом (V) — отрицательная. Лишь у 25К между экскрецией ионов, их экскретируемыми фракциями и U_{Na}/U_K существуют многочисленные положительные корреляции. Денервация устраняет корреляции $U_{Na}V$ с % EF_{Na} , а также этих показателей с калийуретическими. Кроме того, у 25Д изменения F приводят к меньшим, чем у 25К, изменениям % EF_{Na} (25Д: $y = -0,47x + 13,37$; 25К: $y = -0,86x + 14,57$). Это может говорить о снижении чувствительности механизма клубочково-канальцевого равновесия в денервированной почке. В отличие от 25К, у 25Д нет отрицательной корреляции % R_{H_2O} с $U_{Na}V$, что может свидетельствовать об уменьшении роли процессов проксимальной реабсорбции в выведении натрия у 25Д. С возрастом взаимосвязи показателей функций почки изменяются. Так, у 35К отсутствуют корреляции F с % R_{H_2O} , % EF_{Na} и % EF_K ; а V, % R_{H_2O} , $U_{Na}V$ у них не коррелируют с U_KV и % EF_K . Эти изменения, возможно, говорят об уменьшении зависимости интенсивности канальцевых процессов от фильтрационной нагрузки нефрона и об увеличении специфичности выведения натрия и калия. У 35Д отмечается появление многочисленных корреляций между гидро- и натрийуретическими показателями, с одной стороны, и калийуретическими, с другой. У 65К взаимосвязи рассматриваемых показателей изменяются мало. Для 65Д характерно исчезновение корреляций между V и % EF_{Na} , $U_{Na}V$ и U_KV и появление связей F и R_{H_2O} с U_KV и % EF_{Na} , а также U_KV и % EF_K с U_{Na}/U_K . У 185К по сравнению с 65К характер взаимосвязей вновь изменяется, что выражается, главным образом, в увеличении количества связей между калий- и натрийуретическими показателями. Денервация в этом возрасте приводит к исчезновению большинства этих взаимосвязей и к уменьшению количества корреляций между гидро- и калийуретическими показателями.

Таким образом, при спонтанном мочеотделении денервация влияет на взаимосвязи показателей функций почки как молодых, так и взрослых крыс. У животных разного возраста это влияние различно. Наиболее устойчивым в возрастном аспекте эффектом денервации является ослабление связей между показателями натрий- и калийуретической функции почек.

52. О.А.Назаренко**СОСТОЯНИЕ ВЫДЕЛИТЕЛЬНОЙ ФУНКЦИИ ПОЧЕК У КРЫС С МОДЕЛЬЮ АЛЛОКСАНОВОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СОЛЕВОГО РЕЖИМА**

г. Иваново, Россия

*О.А.Nazarenko***THE STATE OF EXCRETORY FUNCTIONS OF KIDNEYS IN RATS WITH THE MODEL OF ALLOXAN DIABETES MELLITUS DEPENDING ON THE SALT REGIMEN**

Нарушения водного баланса (полиурия, полидипсия) являются характерным проявлением сахарного диабета. Постепенно развивается диабетическая нефропатия (протеинурия, снижение клубочковой фильтрации) с исходом в хроническую почечную недостаточность. Одним из подходов к коррекции данных нарушений может стать изменение минерального состава рациона. В этой связи перспективен разработанный на кафедре фармакологии Ивановской государственной медицинской академии под руководством проф. Л.Л.Бранчевского заменитель поваренной соли гипосол. Он содержит соли K, Na, Mg, Ca и глутаминовую кислоту. Гипосол проявляет ряд ценных видов биологической активности, в том числе дает гипогликемический эффект. Цель данного исследования — выяснить влияние солевого режима на показатели выделительной функции почек при аллоксановом диабете.

Опыты выполнены на самцах белых крыс. В исходном состоянии определяли суточный диурез и потребление воды, экскрецию креатинина, глюкозы и белка. Затем на фоне 18-часового голодания вводили подкожно 10% водный раствор аллоксана в дозе 100 мг/кг, после чего животных разделяли на 3 группы. 1-я группа (контрольная) получала для питья воду при свободном доступе, 2-я и 3-я, соответственно, — 1% растворы NaCl и гипосола. Через 10 дней вновь определяли те же показатели.

На модели аллоксанового диабета в контрольной группе наблюдались выраженная полиурия и тенденция к повышению питьевой активности. При гипернатриевом рационе диурез также несколько увеличивался, резко возрастало и потребление жидкости. На фоне гипосола полиурия и полидипсия отсутствовали. Экскреция креатинина (маркер клубочковой фильтрации) достоверно не изменилась по сравнению с исходными данными и не различалась между группами. У всех животных развивались протеинурия и глюкозурия, однако применение гипосола достоверно снижало их выраженность.

Таким образом, гипосол способствует смягчению почечных проявлений сахарного диабета и может оказаться полезным в комплексном лечении этого заболевания.

53. Р.Г.Парнова, Е.А.Лаврова, В.Т.Бахтеева, Е.В.Набока**РЕЦЕПТОРЫ ПРОСТАГЛАНДИНА E_2 , ОБЕСПЕЧИВАЮЩИЕ РЕГУЛЯЦИЮ ТРАНСПОРТА ВОДЫ И МОЧЕВИНЫ В ОСМОРЕГУЛИРУЮЩЕМ ЭПИТЕЛИИ**

Санкт-Петербург, Россия

*R.G.Parnova, E.A.Lavrova, V.T.Bakhteeva, E.V.Naboka***PROSTAGLANDIN E_2 RECEPTORS RESPONSIBLE FOR REGULATION OF THE WATER AND URINE TRANSPORT IN THE OSMOREGULATING EPITHELIUM**

Простагландин E_2 ($ПГЕ_2$) является важнейшим ауто/паракринным регулятором транспортных процессов в осморегулирующем эпителии. Физиологическое действие $ПГЕ_2$ может быть опосредовано несколькими подтипами рецепторов, связанными с различными системами внутриклеточной сигнализации: EP_2/EP_4 и EP_3 , активирующими и ингибиру-

ющими аденилатциклазу, соответственно, и EP_1 , вызывающими изменение внутриклеточной концентрации $[Ca^{2+}]$. Целью данной работы явилось исследование участия различных подтипов рецепторов $ПГЕ_2$ в регуляции транспорта воды и мочевины в мочевом пузыре лягушки. В экспериментах был использован широкий круг селективных агонистов и антагонистов рецепторов $ПГЕ_2$ — сульпростон, M&B 28767, бутапрост, 11-фенил-тринор- $ПГЕ_2$, 11-деокси- $ПГЕ_1$ (агонисты), SC-19220 и АН 6809 (антагонисты). Исследовали действие этих веществ на увеличение осмотической проницаемости, стимулированное аргинин-вазотоцином (АВТ) или дибутрил-цАМФ. Оказалось, что ингибирующий эффект $ПГЕ_2$ на АВТ-стимулированное увеличение транспорта воды обеспечивается, по всей вероятности, двумя подтипами рецепторов — EP_3 и EP_1 , внутриклеточное действие которых связано с ингибированием активности аденилатциклазы и изменением уровня $[Ca^{2+}]$, соответственно, причем эффекты, опосредуемые данными подтипами рецепторов, локализованы, по-видимому, на начальных и конечных («пост-цАМФ») этапах реализации гормонального сигнала. Как оказалось, в мочевом пузыре лягушки существует также пул цАМФ-мобилизующих рецепторов $ПГЕ_2$ типа EP_2 , обеспечивающих рост осмотической проницаемости, выявить существование которых удалось в экспериментах с отмыванием локально продуцируемых аутоакоидов. Проведенные эксперименты показали, что $ПГЕ_2$ играет принципиально иную роль в контроле уровня реабсорбции мочевины, несмотря на то, что основным регулятором ее транспорта в осморегулирующем эпителии является также АВТ. В мочевом пузыре лягушки $ПГЕ_2$ активирует транспорт мочевины и не оказывает ингибирующего действия на уровень АВТ-стимулированного транспорта. Усиление транспорта мочевины при действии $ПГЕ_2$ опосредуется цАМФ-мобилизующими рецепторами типа EP_2 . Полученные данные свидетельствуют о том, что в регуляции осмотической проницаемости и транспорта мочевины в мочевом пузыре амфибий участвуют несколько различных подтипов рецепторов $ПГЕ_2$, способных обеспечивать разнообразие его функциональных эффектов.

54. С.К.Поддубный, А.К.Чернышев**ДИЭЛЕКТРИЧЕСКАЯ ПРОНИЦАЕМОСТЬ ПОЧЕК ПРИ СЕПСИСЕ**

г. Омск, Россия

*S.K.Poddubny, A.K.Chernyshev***DIELECTRIC PERMEABILITY OF THE KIDNEYS IN SEPSIS**

Изучение вопросов диагностики, лечения сепсиса и септического шока остается на сегодняшний день актуальной проблемой. Вода в организме составляет один из важнейших компонентов всех процессов жизнедеятельности, системы детоксикации и метаболизма. Именно поэтому целью нашего исследования явилась оценка динамики поражения почек при экспериментальном абдоминальном сепсисе.

В условиях эксперимента на собаках было предпринято целенаправленное изучение диэлектрической проницаемости почек (добротности) в различных фазах развития острого разлитого эксперимента. В контрольной и опытной группах животных органы были взяты после тотального кровопускания. Электропроводность исследована с помощью бесконтактной кондуктометрии на резонансной частоте измерителем У9-4, что позволило исключить ряд отрицательных эффектов, присущих контактному методу.

Для измерения добротности почек собак, по нашему мнению, наиболее оптимальным является использование интервала частот от 600 до 800 кГц. У интактных животных измерение диэлектрической проницаемости показало отсутствие существенных различий показателей по сравнению с калибровочной величиной. В опытной группе было отмечено, что добротность почек достоверно снижается.

Полученные данные показали, что кондуктометрическая измерительная методика является высокоинформативной и может быть использована для ранней диагностики поражения почек при критических состояниях.

55. Н.П.Пруцкова

ИССЛЕДОВАНИЕ ЛОКАЛИЗАЦИИ И ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ РОЛИ РЕЦЕПТОРОВ ВАЗОПРЕССИНА В КЛЕТКАХ ЭПИТЕЛИЯ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ ЛЯГУШКИ

Санкт-Петербург, Россия

N.P. Prutskova

INVESTIGATION OF LOCALIZATION AND FUNCTIONAL ROLE OF VASOPRESSIN RECEPTORS IN THE CELLS OF THE URINARY BLADDER EPITHELIUM OF THE FROG

Открытие различных подтипов рецепторов вазопрессина выдвигает задачу изучения их функционального значения в регуляции деятельности клеток эпителия. Целью работы было выяснение возможной локализации и функциональной роли V_1 - и V_2 -рецепторов в плазматических мембранах клеток эпителия мочевого пузыря лягушки *Rana temporaria* L. В задачи работы входило исследование гидроосмотического эффекта аргинин-вазотоцина при действии со стороны серозной оболочки изолированных мочевых пузырей на фоне применения агонистов и антагонистов рецепторов вазопрессина в растворах со стороны слизистой или серозной оболочек. Мочевые пузыри инкубировали в стандартном растворе Рингера, осмотический градиент создавали путем заполнения контрольной и экспериментальной долей каждого пузыря разведенным раствором Рингера (1:10), транспорт воды через стенку пузыря определяли гравиметрическим методом. Показано, что стимулированный аргинин-вазотоцином (0,02–1 нмоль) транспорт воды по осмотическому градиенту снижается при одновременном применении со стороны слизистой оболочки аргинин-вазотоцина (0,1 нмоль), агониста V_1 -рецепторов реместипа (1 нмоль) или при добавлении со стороны серозной оболочки антагониста V_2 -рецепторов SR 49 059 (1 нмоль). Результаты свидетельствуют о том, что не только в базолатеральных, но и в апикальных мембранах клеток мочевого пузыря лягушки имеются два типа рецепторов, сходных с V_2 - и V_1 -рецепторами, при этом роль триггера гидроосмотического действия вазотоцина играют только V_2 -рецепторы базолатеральных мембран, а V_1 -рецепторы люминальной и базолатеральной мембран модулируют эффект вазотоцина.

Работа поддержана грантами РФФИ (№ 99-04-49189 и № 00-15-97803) и грантом ИНТАС (№ 97-11404).

56. Ю.Е.Роговый, Е.С.Степанова, Р.И.Майкан

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ТУБУЛОИНТЕРСТИЦИАЛЬНОГО СИНДРОМА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ УРОКИНАЗЫ И WOBЕ MUGOS E

г. Черновцы, Украина

Yu.E. Rogovy, E.S. Stepanova, R.I. Majkan

PATHOGENETIC THERAPY OF TUBULO-INTERSTITIAL SYNDROME USING UROKINASE AND WOBЕ MUGOS E

В опытах на 250 белых нелинейных крысах-самцах на модели первичного повреждения проксимального отдела нефрона — сулемовой нефропатии в полиуретическую стадию развития патологического процесса на 30-е сутки после однократного введения двухлористой ртути обосновано положение о формировании тубулоинтерстициального синдрома как закономерного последовательного развития патологического процесса из проксимальных на дистальные отделы нефрона и интерстиций с распространением тубулоинтер-

стициальной дезинтеграции на корковое, мозговое вещество и сосочки почек.

Развитие тубулоинтерстициального синдрома характеризовалось возрастанием в корковом веществе почек маркера коллагеногенеза — оксипролина и снижением активности сукцинатдегидрогеназы, которые были связаны между собой достоверной отрицательной корреляционной связью, при этом активность сукцинатдегидрогеназы характеризовала энергетическое состояние канальцев, вследствие чего положительно достоверно коррелировала с проксимальной и дистальной реабсорбцией ионов натрия.

Терапевтический эффект энзимного препарата Wobe Mugos E (комплекс папаина, трипсина и химотрипсина) на развитие тубулоинтерстициального синдрома характеризовался нормализацией тканевой протеолитической и фибринолитической активности, возрастанием активности сукцинатдегидрогеназы в корковом веществе почек, увеличением кислотовыделительной функции почек, улучшением процессов клубочково-канальцевого и канальцево-канальцевого баланса, нормализацией активности в почках антиоксидантных ферментов супероксиддисмутазы и каталазы.

Действие урокиназы на развитие тубулоинтерстициального синдрома проявлялось усилением тканевого неограниченного протеолиза, возрастанием фибринолитической активности мочи, проксимальной и дистальной реабсорбции ионов натрия, снижением величины протеинурии.

Таким образом, энзимный препарат Wobe Mugos E (комплекс папаина, трипсина и химотрипсина) и урокиназа оказывают защитное влияние на развитие тубулоинтерстициального синдрома.

57. Е.А.Родионова

ВЛИЯНИЕ ПРОСТАГЛАНДИНОВ НА ВСАСЫВАНИЕ ЖИДКОСТИ ТОЛСТОЙ КИШКОЙ ЛЯГУШКИ

Санкт-Петербург, Россия

E.A. Rodionova

EFFECTS OF PROSTAGLANDINS ON ABSORPTION OF LIQUID BY THE LARGE INTESTINE IN THE FROG

Толстая кишка, наряду с почками, мочевым пузырем, легкими и кожей, участвует в водном балансе у амфибий. Кроме нервного и эндокринного механизмов, существует аутакринный способ регуляции проницаемости. Задачей настоящей работы было исследование возможной роли простагландинов в регуляции всасывания жидкости толстой кишкой лягушки. Эксперименты проводили на изолированной толстой кишке лягушки *Rana temporaria* L. Со стороны серозной оболочки находился раствор Рингера для холоднокровных (225 мосм/кг · Н₂O), со стороны слизистой оболочки — гипотонический раствор Рингера (1:10). Об уровне проницаемости толстой кишки судили по изменению массы перевязанного с обеих сторон фрагмента толстой кишки. Транспорт воды рассчитывали с помощью компьютеризированной установки, в которой использовали весы ВЛЭ-200 («Госметр»). Для измерения концентрации простагландинов использовали автоматический ридер (Bio-Tek Instruments Inc., USA) и реактивы для иммуноферментного анализа (R&D Systems, USA). При инкубировании фрагмента толстой кишки в термостатированных сосудах в первые 30 мин опыта поток воды по осмотическому градиенту составлял $0,60 \pm 0,13$ мкл/(мин · см²). Через 90–120 мин проницаемость снижалась и скорость всасывания падала до $0,12 \pm 0,07$ мкл/(см² · мин). Последовательная смена раствора Рингера (отмывание простагландинов) со стороны серозной оболочки толстой кишки не приводила к изменению кинетики процесса. Добавление $1 \cdot 10^{-7}$ моль ПГЕ₁ к серозному раствору снижало скорость всасывания жидкости до $0,22 \pm 0,07$ мкл/(см² · мин) ($p < 0,001$), $1 \cdot 10^{-7}$ моль ПГЕ₂ — до

$0,16 \pm 0,06$ мкл/(мин · см²) ($p < 0,0001$), $1 \cdot 10^{-6}$ моль ПГФ_{2α} — до $0,31 \pm 0,03$ мкл/(мин · см²) ($p < 0,01$). ПГЕ₁ и ПГЕ₂ в концентрации $1 \cdot 10^{-8}$ моль не влияли на скорость потока жидкости через стенку толстой кишки. Установлена высокая корреляция между секрецией простагландина Е₁ ($r = 0,70$; $p < 0,0001$, $n = 29$) и простагландина Е₂ ($r = 0,78$; $p < 0,00001$; $n = 29$) клетками эпителия толстой кишки в раствор у серозной оболочки и скоростью всасывания жидкости. Полученные результаты указывают на участие аутокинов в регуляции проницаемости толстой кишки лягушки.

Работа поддержана РФФИ (гранты № 99-04-49189 и № 00-15-97803), ИНТАС (грант № 97-11404) и программой «Интеграция» (№ 326.68).

58. Е.В. Рязанцев

КИСЛОТНО-ОСНОВНОЙ И КИСЛОРОДНЫЙ ГОМЕОСТАЗ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

г. Саранск, Россия

E. V. Ryazantsev

ACID-BASE AND OXYGEN HOMEOSTASIS IN EXPERIMENTAL RENAL FAILURE

Понимание общих закономерностей адаптации организма при почечной недостаточности необходимо для изучения механизмов, ответственных за нарушения кислотно-основного и кислородного гомеостаза. Развитию метаболического ацидоза, как императивного патогенетического фактора, приводящего к необратимым изменениям клеток при шоке, придается большое значение. Ацидотический сдвиг является отражением кислородного голодания организма. Являясь доминантой многих стрессовых воздействий, выраженная гипоксия часто определяет тяжесть и прогноз того или иного заболевания.

Профилактика и терапия острой почечной недостаточности (ОПН) при комбинированных травмах представляет одну из сложных и нерешенных задач современной медицинской науки.

Для изучения динамики кислотно-основного и кислородного гомеостаза при почечной недостаточности в раннем (до 5 ч) посттравматическом периоде нами выполнены опыты на 27 беспородных собаках обоего пола на модели комбинированной (глубокий ПИБ — IV степени термический ожог 5% поверхности тела, осложненный острой массивной кровопотерей объемом $24,32 \pm 3,44$ мл/кг массы) травмы.

Экспериментальные исследования показали, что при данной модели комбинированного поражения возникает тяжелый необратимый декомпенсированный шок. При этом прогрессирующая полиорганная недостаточность, одним из проявлений которой является ОПН, сопровождается декомпенсированным смешанным ацидозом с преобладанием метаболического компонента в артериальной крови. Развивающаяся тяжелая циркуляторная гипоксия способствует включению компенсаторных реакций, нарастающее истощение которых приводило к гибели всех подопытных животных в первые 1,87 ч.

Таким образом, при шоковых состояниях, обусловленных комбинированными поражениями, параметры кислотно-основного и кислородного гомеостаза артериальной крови позволяют судить о функциональных возможностях легочной компенсации ацидоза, а венозной — о степени адекватности кровоснабжения тканей, в частности, почек. Компенсаторные механизмы не способны противостоять углублению нарушений обменных реакций вследствие перехода газового алкалоза в обменный ацидоз в результате расстройств окислительно-восстановительных процессов в паренхиме почек.

59. Е.В.Рязанцев, Л.П.Елисеева

ПЕРЕРАСПРЕДЕЛЕНИЕ ЖИДКОСТИ В РАННЕМ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОМ ПЕРИОДЕ ПРИ КОМБИНИРОВАННОМ ПОРАЖЕНИИ

г. Саранск, Россия

E. V. Ryazantsev, L. P. Eliseeva

REDISTRIBUTION OF LIQUID AT THE EARLY POSTTRAUMATIC PERIOD IN COMBINED INJURY

Экспериментально (на 27 беспородных собаках) нами доказано, что 5% глубокий термический ожог в сочетании с острой кровопотерей объемом 21–27 мл/кг массы вызывает значительный дисбаланс жидкости в организме.

Через 10 мин после травмы объем циркулирующей крови (ОЦК) уменьшился до 66,3% за счет снижения объема циркулирующей плазмы (ОЦП) — до 64,0% и глобулярного объема (ГО) — до 69,2%. Дефицит циркулирующей крови (ДЦК) составил 27,32 мл/кг. Уменьшение уровня внутриклеточной жидкости (ВЖ) на 9,7% сопровождалось ростом количества внеклеточной жидкости (ВНЖ), на 1,3% — за счет интерстициальной жидкости (ИЖ), объем которой увеличился на 8,9%. За счет естественных потерь и выпаривания через ожоговую поверхность общая вода (ОВ) снизилась с 58,32 до 55,78%.

К 30 минутам посттравматического периода объем ВЖ снизился еще на 5,5%, уровень ИЖ возрос дополнительно на 4,8%. Объем ВНЖ уменьшился на 17,2%, за счет снижения внутрисосудистой — на 18,3%. Дефицит циркулирующей крови увеличился на 23,2%. Количество ОВ организма, теряемой с мочой, через дыхательные пути и ожоговую поверхность, составило 94,4%.

Через 1 ч после травмы на фоне развития процессов гемоконцентрации ОЦК достоверно возрос на 1,9%. Дефицит циркулирующей крови на данный момент равнялся 32,74 мл/кг (98,8% от предыдущего этапа). При этом ОЦП составил 53,9%, глобулярный объем — 67,3%. За счет уменьшения объема ВК на 4,2%, продолжающейся потере плазматической и увеличения ИЖ — на 3,2%, количество ВНЖ увеличилось на 2,8%.

Дальнейшее снижение объемов внутриклеточной и плазматической жидкостей к полутора часам наблюдения увеличило объем ВЖ еще на 3,0%, за счет интерстициальной жидкости, количество которой в процентном выражении к исходному уровню на высоте травмы составило 122,1 и 112,2. За счет плазмотерии и процессов гемоконцентрации ОЦК снизился на 3,7%, увеличив при этом ДЦК на 30,3% посттравматического уровня, при снижении ОВ организма до 53,2%. На фоне снижения осмоляльности плазмы и прогрессирования процессов гемоконцентрации возникает выраженная внутриклеточная дегидратация и увеличение объема ИЖ при снижении общей воды организма.

60. Е.В.Рязанцев, В.Е.Рязанцев

АКТИВНАЯ ДЕТОКСИКАЦИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ В ЛЕЧЕНИИ ПОЧЕЧНО-ПЕЧЕНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

г. Саранск, Россия

E. V. Ryazantsev, V. E. Ryazantsev

ACTIVE DETOXICATION OF METABOLIC COMPLICATIONS IN TREATMENT OF RENO-HEPATIC INSUFFICIENCY

Прогностическая значимость показателей эндогенной интоксикации (ЭИ) при терминальных состояниях многими авторами оценивается на поздних стадиях патологического процесса, когда он приобретает необратимый характер. Вопросы целесообразности активной детоксикации в комплексном лечении почечно-печеночной недостаточности

ти при ожоге, осложненном кровопотерей, освещены в литературе недостаточно.

Экспериментальные исследования на 67 беспородных собаках обоего пола массой от 5 до 27 кг показали, что гиповолемический шок при кровопотере объемом 21–27 мл/кг на фоне глубокого термоожога 5% поверхности тела обуславливает развитие синдрома полиорганной недостаточности (СПОН), одним из проявлений которой является острая почечно-печеночная недостаточность (ОППЧН), подтверждаемая морфофункциональными изменениями печени и почек, показателями водно-электролитного, азотистого баланса, кислотно-основного состояния крови, нарастанием эндотоксикоза и приводящая к гибели всех животных в течение первых 1,87 ч.

Опыты показали высокую селективную емкость сорбента отечественного производства СКН-2М к мочевины, креатинину (показатель элиминации 18,7 и 12,5%, соответственно). Наиболее эффективно после сеанса детоксикации снижался уровень АЛТ и АсТ (до 78 и 81%) и количество молекул средней молекулярной массы (до 72%). Быстрое удаление продуктов эндогенной интоксикации на фоне адекватной инфузионной терапии способствовало нормализации субкомпенсированных и декомпенсированных процессов в организме.

Кроме того, после сеанса экстракорпоральной гемосорбции отмечались восстановление структуры долек печени и выраженный клеточный полиморфизм, хотя сохранялись периваскулярный отек и лейкоцитарная инфильтрация вокруг сосудов. Оказалось сниженным количество темных клеток и наблюдалась вакуолизация гепатоцитов и нефронов.

Таким образом, экстракорпоральная гемосорбция в комплексной многокомпонентной терапии ОППЧН является эффективным методом коррекции волемических и грубых метаболических нарушений и может считаться патогенетически обоснованным и эффективным способом лечения проявлений эндогенной интоксикации в остром периоде при комбинированных поражениях, обусловленных ожогом и кровопотерей.

61. А.В. Садин

МОДУЛЯЦИЯ ПОЧЕЧНЫХ ЭФФЕКТОВ
ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫХ И НООТРОПНЫХ СРЕДСТВ
СОЛЕВЫМ РЕЖИМОМ

г. Иваново, Россия

A.V. Sadin

MODULATION OF RENAL EFFECTS OF CEREBROVASCULAR
AND NOOTROPIC AGENTS BY THE SALT REGIMEN

В лечении нарушений мозгового кровообращения (НМК) велико значение устранения отека головного мозга. Обычно для этого используют диуретики. Собственные ренальные эффекты большинства цереброваскулярных и ноотропных средств почти не изучены. На эффективность коррекции НМК влияет солевой состав рациона, при избытке NaCl выраженность ишемии и отека головного мозга максимальна [Штрыголь С.Ю. и др., 2000]. Представляется перспективным применение заменителя поваренной соли гипосола, разработанного на кафедре фармакологии Ивановской государственной медицинской академии [Бранчевский Л.Л., патент РФ № 1375237]. Цель настоящего исследования — выяснить ренальные эффекты цереброваскулярных средств в интактном организме и на модели глобальной церебральной ишемии при разных солевых режимах.

Белые крысы были разделены на 3 группы. В 1-й серии они получали для свободного питья, соответственно, воду (контроль) и 1% водные растворы NaCl и гипосола в течение 1 мес. Затем в опытах с водной нагрузкой оценивали выделительную функцию почек. Через 2–3 дня под нарко-

зом подводили провизорные лигатуры под обе общие сонные артерии. На следующий день после затягивания лигатур определяли влияние церебролизина (0,5 мл/кг), инстенонна (0,08 мл/кг), кавинтона (1,5 мг/кг) или пирацетама (200 мг/кг), вводимых в вену, на функцию почек. Во 2-й серии опытов у наркотизированных крыс после предварительной минерализации рациона флуометрически определяли кровоснабжение почек.

У интактных крыс, в сравнении с контролем, гипернатриевый рацион снижал кровоток в почках, гидро- и калийурез, но увеличивал натрийурез. Гипосол увеличивал все исследуемые показатели. При обычном рационе церебролизин и пирацетам (но не кавинтон или инстенон) достоверно увеличивали выделительную функцию и кровоснабжение почек.

У крыс с моделью НМК гипосол значительно усиливал кровоток и выделительную функцию почек, а NaCl увеличивал только экскрецию натрия. Церебролизин и инстенон при гипернатриевом рационе не влияли на кровоток и гидроурез, но достоверно повышали натрий- и калийурез. На фоне гипосола эти препараты увеличивали все определяемые показатели. Кавинтон при всех солевых режимах не оказывал заметного влияния на почки. Пирацетам только на фоне гипосола достоверно увеличивал исследуемые показатели.

Таким образом, пирацетам и церебролизин обладают мочегонным свойством и повышают кровоснабжение почек, особенно при частичном замещении поваренной соли гипосолом. Эти эффекты важны в условиях НМК.

62. И.П. Слинкова

ВСАСЫВАНИЕ ВОДЫ И РАСТВОРОВ ЭЛЕКТРОЛИТОВ
В ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОМ ТРАКТЕ ВЗРОСЛЫХ КРЫС
И КРЫСЯТ WEANLING ПЕРИОДА

г. Новосибирск, Россия

I.P. Slinkova

ABSORPTION OF WATER AND SOLUTIONS OF ELECTROLYTES
IN THE DIGESTIVE TRACT OF ADULT AND WEANLING RATS

Всасывание жидкости в пищеварительном тракте зависит от различных факторов, в числе которых — ионный состав полостного раствора, его тоничность, объем и водно-солевой статус организма. Известно, что эффективность этого процесса изменяется в процессе онтогенеза. Одним из наиболее интересных для исследования в этом отношении является период перехода от молочного вскармливания к самостоятельному потреблению твердой пищи, когда крысята перестают гарантированно получать достаточное количество воды в составе молока.

В данной работе проводилось изучение особенностей всасывания жидкости в пищеварительном тракте взрослых крыс и крысят 18–24-дневного возраста в зависимости от ее ионного состава. С этой целью животным перорально вводили: воду, раствор Рингера, 1% раствор хлорида калия (KCl) и 5% раствор хлорида натрия (NaCl) из расчета 5 мл/100 г массы тела. Эффективность всасывания жидкости оценивали по разности масс желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), извлеченного сразу же после нагрузки (контроль) и через 15, 30 и 60 минут после нагрузки (опыт) и рассчитывали в процентах от введенного количества.

У взрослых животных в первый 30-минутный интервал наиболее интенсивно всасывалась вода, в меньшей степени — раствор KCl и совсем незначительно — раствор Рингера. Во второй половине наблюдения (т. е. по мере продвижения содержимого ЖКТ в дистальном направлении) эффективность транспорта воды и раствора KCl уменьшалась, а раствора Рингера — существенно возрастала. За 30 мин во внутреннюю среду переходило не более 60% от введенных на-

грузок. 5% раствор NaCl вызывал переход жидкости в полость ЖКТ (по осмотическому градиенту).

У крысят была обнаружена иная динамика транспорта тех же растворов. Так, раствор Рингера всасывался также эффективно, как и вода уже в первые 15 мин наблюдения, а за 60 мин происходило практически полное их всасывание. Гипертонический раствор NaCl вызывал у крысят более мощный отток воды из внутренней среды в просвет ЖКТ.

Более интенсивное всасывание гипо- и изотонического растворов у крысят нельзя объяснить натрийзависимым транспортом воды в этих условиях, поскольку валовый нетто-поток натрия в этих условиях у крысят был таким же или меньшим, чем у взрослых животных.

Проведенное исследование позволяет предполагать, что усиленное всасывание жидкости в пищеварительном тракте крысят-отъемышей, имеющее, по-видимому, приспособительное значение, связано с более высокой проницаемостью кишечной стенки и (или) ролью аквапоринов.

63. Е.И.Соленов, Г.С.Батурина, В.В.Нестеров, Г.Р.Ходус, Л.Н.Иванова

РЕГУЛЯЦИЯ ВАЗОПРЕССИНОМ ВОДНОЙ ПРОНИЦАЕМОСТИ ЭПИТЕЛИЯ СОБИРАТЕЛЬНЫХ ТРУБОК КРЫСЫ В ОНТОГЕНЕЗЕ

г. Новосибирск, Россия

E.I.Solenov, G.S.Baturina, V.V.Nesterov, G.R.Khodus, L.N.Ivanova

VASOPRESSIN REGULATION OF WATER PERMEABILITY OF THE COLLECTING TUBULE EPITHELIUM OF RATS IN ONTOGENESIS

Цель настоящего исследования состояла в оценке изменений водной проницаемости тотальной поверхности и базолатеральной мембраны клеток собирательной трубки наружного мозгового вещества почки (ОМВД) в постнатальном онтогенезе и действия dDAVP (агониста рецепторов вазопрессина V_2) на эти параметры.

Коэффициент кажущейся водной проницаемости P_f оценивали по скорости набухания клеток при переходе из гипертонической (600 мосм) среды в изотоническую (300 мосм). P_f тотальной поверхности измеряли на клетках открытых концов изолированных фрагментов ОМВД. P_f базолатеральной мембраны оценивали на каналах, в которых апикальная мембрана была блокирована каплей масла, введенной в просвет. Использовали три группы животных: 12- и 25-дневные крысята и взрослые крысы. P_f тотальной клеточной поверхности у 12-дневных крысят составил $4,4 \cdot 10^{-3} \pm 0,6 \cdot 10^{-3}$ см/с, dDAVP не изменял P_f в этой группе. У 25-дневных и взрослых животных dDAVP увеличивал P_f тотальной клеточной поверхности с $4,6 \cdot 10^{-3} \pm 0,3 \cdot 10^{-3}$ до $6,2 \cdot 10^{-3} \pm 0,3 \cdot 10^{-3}$ см/с ($p < 0,05$) и с $6,0 \cdot 10^{-3} \pm 0,7 \cdot 10^{-3}$ до $19 \cdot 10^{-3} \pm 3 \cdot 10^{-3}$ см/с ($p < 0,01$), соответственно. P_f базолатеральной мембраны у 12-дневных крысят не изменялся при действии dDAVP. В то же время, у взрослых крыс dDAVP повышал базолатеральную P_f от $5,2 \cdot 10^{-3} \pm 0,7 \cdot 10^{-3}$ до $9,7 \cdot 10^{-3} \pm 1,8 \cdot 10^{-3}$ см/с ($p < 0,05$). Результаты РТ-ПЦР свидетельствуют, что инкубация срезов мозгового вещества почки с dDAVP (10^{-7} моль, 30 мин, $t = 37^\circ\text{C}$) приводит к повышению содержания мРНК AQP3 у 60-дневных крыс.

Результаты этого исследования свидетельствуют, что во время постнатального онтогенеза формируются механизмы регуляции вазопрессином водной проницаемости как апикальной, так и базолатеральной мембраны.

Работа выполнена при поддержке РФФИ, грант № 99-04-49745.

64. Т.С.Сулаквелидзе

ОБ ИНАКТИВАЦИИ ОКСИТОЦИНА ЛИКВОРОМ

г. Махачкала, Россия

T.S.Sulakvelidze

ON LIQUOR INACTIVATION OF OXYTOCIN

Исследовано содержание окситоцина в плазме крови и ликворе, полученных при одновременном заборе образцов у собак ($n=25$) проколом вены и субокципитальной пункцией большой цистерны мозга. На фоне гипергидратации животных, вызванной инфузией в течение часа 0,07 моль хлористого натрия со скоростью 0,75 мл/(мин · кг) в вену, содержание окситоцина в ликворе составило $22,35 \pm 9,19$ мМЕ/л, а в плазме крови уровня гормона более чем в 60 раз превысили таковые в ликворе. Для выяснения одной из возможных причин такой «диспропорции» поставлена, в частности, задача изучить степень включения ферментных систем по инактивации (связыванию) окситоцина жидкими средами. Для этого в образцы плазмы и ликвора, которые выдерживались *in vitro* при $26-27^\circ\text{C}$ в течение 15, 30, 45, 60, 75, 90, 105, 120 мин, помещали последовательно кусочки молочной железы (КМЖ) лактирующей крысы и регистрировали время выброса ими молока. Выявлено, что наступление времени выброса молока КМЖ, по которому мы судили об окситоциновой активности, удлинялось с увеличением времени выдерживания проб ($p < 0,001$). Обработка большого цифрового материала на ЭВМ «Наири» показала, что это удлинение в образцах, полученных от собак, находившихся в условиях обычной гидратации, было значимым ($p < 0,001$) уже к 30-й минуте инкубации. После процедуры с гипергидратацией образцы ликвора животных теряли окситоциновую активность в последовательные 15-минутные отрезки времени со значимо меньшей скоростью ($p < 0,01$), чем пробы плазмы. Так, удлинение времени реакции выброса молока КМЖ при помещении их в плазму было значимым уже к 30-й минуте ($p < 0,01$), а в ликворе — лишь к 105-й ($p < 0,001$). Выходит, что в ликворе на фоне низкой концентрации окситоцина могла оказаться сниженной и активность ферментных систем, разрушающих (связывающих) гормон. Но меньшая скорость инактивации окситоцина в ликворе способствовала бы поддержанию в нем лишь более высокой окситоциновой активности, а не низкой, как показали наши результаты. Следовательно, выявленная разница в скоростях инактивации гормона образцами плазмы и ЦСЖ гипергидратированных собак не могла обеспечить более низкую, чем в плазме, концентрацию окситоцина в ликворе, что мы имели после инфузии гипотонического раствора. В созданной «диспропорции» в уровнях окситоциновой активности плазмы и ликвора не были «повинны» инактивирующие его ферменты, таковая создавалась уже при срабатывании систем выброса в кровь и(или) в ликвор.

65. С.В.Талалаев

НЕФРОН КАК БИОЛОГИЧЕСКАЯ СИСТЕМА, СОСТОЯЩАЯ ИЗ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНЫХ СУБЪЕДИНИЦ

г. Барнаул, Россия

S.V.Talalaev

THE NEPHRON AS A BIOLOGICAL SYSTEM CONSISTING OF MICROCIRCULATORY SUBUNITS

При описании нарушений со стороны вторичных почек зачастую характеризуют изменения эпителия нефронов и межканальцевой соединительной ткани, которые представляют соответствующие тканевые подуровни почки. Однако изолированно в органе они, как известно, не существуют. Поэтому более корректно говорить об эпителиосоединительнотканых взаимоотношениях. На наш взгляд, эти взаимоотношения образуют межтканевую подуровень биологи-

ческой системы. Его состояние определяется особенностями микроциркуляции, а существующие сосудисто-тканевые связи некоторыми авторами также рассматриваются как один из подуровней биосистемы.

Каждый отдел нефрона имеет межтканевой подуровень организации со специфической системой микроциркуляции. В сосудистом клубочке он представлен, с одной стороны, артериальными капиллярами и мезангиальными клетками, а с другой — подоцитами. В корковом веществе — образован системой перитубулярных капилляров и межканальцевой соединительной тканью, с одной стороны, и эпителием извитых частей проксимального и дистального отделов нефрона — с другой. В области мозговых лучей и мозгового вещества почки составными элементами подуровня являются ложные прямые сосуды и межканальцевая соединительная ткань и соответствующая эпителиальная выстилка петли нефрона.

Известные особенности микроциркуляции в каждой из названных сосудисто-тканевых субединиц нефрона обеспечивают выполнение специализированных функций. В сосудистом клубочке — это процесс фильтрации. Сеть перитубулярных капилляров, наряду с трофической функцией, участвует в процессах секреции и реабсорбции. Ложные прямые сосуды мозговых лучей обеспечивают концентрирование мочи. Их согласованная и асинхронная работа способствует функционированию целого нефрона как целостной биологической системы. Внешние воздействия могут вызывать сбой на уровне сосудисто-тканевых взаимоотношений, что, в свою очередь, нарушает их регулируемую роль в тех или иных отделах нефрона, а это сопровождается появлением реактивных изменений.

66. А.А.Федоров, Г.Д.Аникин

ДЕЙСТВИЕ БЛОКАТОРОВ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ ПРИ ИЗБЫТКЕ ЩЕЛОЧНОЗЕМЕЛЬНЫХ МЕТАЛЛОВ

г. Чебоксары, Россия

A.A.Fedorov, G.D.Anikin

EFFECTS OF CALCIUM CHANNEL BLOCKERS IN EXCESS OF ALKALINE-EARTH METALS

Избыточное поступление в организм Ca^{++} и Mg^{++} ведет к функциональным и морфологическим изменениям в почечных структурах, а введение хелатирующих агентов может вызвать деструктивные изменения почек [Wallen D.H., 1989; Tgeon I.F., 1998]. Поэтому представляет интерес изучение действия на почки блокаторов кальциевых каналов на фоне интоксикации солями щелочноземельных металлов.

Использовали крыс массой 150–200 г, содержащих в обменных клетках (40 дней) для сбора суточной мочи и регистрации питьевой возбудимости. Измеряли суточную экскрецию, Na, Cl и K, клубочковую функцию оценивали по уровню выделения эндогенного креатинина. После определения исходных величин в течение 7 дней крысам внутрибрюшинно вводили хлорид магния или сульфат кальция в дозах 800 и 600 мг/кг массы животного. Одновременно с токсикантами крысам внутрибрюшинно инъецировали верапамил (40 мг/кг, $n=15$, I серия) либо сензит (50 мг/кг, $n=15$, II серия). Все показатели подвергали статистической обработке. Введение солей Mg и Ca вызывало выраженное снижение величин суточного мочеотделения, скорость клубочковой фильтрации в первый день после введения препаратов не изменялась, к 3-му дню этот показатель снижался и к 7-м суткам был в 2 раза меньше исходного. Более выраженные изменения наблюдались в показателях суточной экскреции натрия, калия и хлоридов, которые снижались в 4–7 раз. Введение верапамила совместно с токсикантами превентировало изменения в показателях суточного диуреза. Экскреция креатинина в первые сутки эксперимента снижалась, однако в последующие 3–4 дня выделение креатинина возвращалось к исходному уровню. Еще менее выраженными были изменения в показателях

выделения электролитов, уровень их экскреции у большинства животных оставался в пределах контрольных величин.

Введение сензита при токсических дозах Mg и Ca вызывало менее выраженное защитное действие. В отличие от верапамила сензит значительно меньше влиял на динамику показателей выделения электролитов при действии токсикантов, однако олигурическая реакция на них и снижение экскреции креатинина были менее выражены и нормализовались уже через 2–4 дня после прекращения введения препаратов.

Таким образом, применение блокаторов кальциевых каналов снижает токсическое действие ионов щелочноземельных металлов на почки и может быть использовано для профилактики интоксикаций, причем более перспективным в этом отношении является верапамил.

67. В.И.Федоров, О.П.Черкасова

СЕКРЕЦИЯ ПОЧКОЙ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА, ЕГО АКТИВНОСТЬ В ТКАНИ ПОЧЕК У КРЫС С РАЗНЫМИ ТИПАМИ ВЕГЕТАТИВНОГО РЕАГИРОВАНИЯ И ВЛИЯНИЕ НА ЭТИ ПАРАМЕТРЫ СТАБИЛЬНОГО АНАЛОГА АЦЕТИЛХОЛИНА

г. Новосибирск, Россия

V.I.Fedorov, O.P.Cherkasova

SECRETION BY THE KIDNEY OF THE ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME, ITS ACTIVITY IN KIDNEY TISSUE IN RATS WITH DIFFERENT TYPES OF VEGETATIVE RESPONSIVENESS AND EFFECT OF A STABLE ANALOGUE OF ACETYLCHOLINE ON THESE PARAMETERS

У мезотонических животных активность ангиотензинпревращающего фермента коркового вещества почки в 5 раз меньше, чем у симпатотонических и практически не отличается от ваготонических животных. По сравнению с тканью легкого — основного источника ангиотензинпревращающего фермента в организме — активность в коре почки ниже у мезотоников в 4, у симпатикотоников — в 25,7, у ваготоников — в 3,6 раза.

У крыс-мезотоников активность ангиотензинпревращающего фермента в плазме оттекающей от почки венозной крови в 1,5 раза выше, чем в артериальной, что сопоставимо с уровнем секреции ренина (1,4 раза). Этим впервые демонстрируется секреция ангиотензинпревращающего фермента почкой. После системного внутривенного введения карбахола в дозах 10^{-10} – 10^{-8} моль/кг наблюдали дозозависимое уменьшение секреции. При этом доза 10^{-10} моль/кг является подпороговой для изменения артериального давления и сердечного ритма, что свидетельствует о высокой чувствительности звена ренин-ангиотензинной системы, ответственного за образование активной формы ангиотензина к изменениям вегетативного баланса организма.

У ваготонических животных секреция ангиотензинпревращающего фермента исходно снижена (соотношение активности ангиотензинпревращающего фермента в плазме оттекающей от почки венозной крови и в артериальной 0,76) и достоверно еще более уменьшается после введения карбахола.

После системного внутривенного введения карбахола в дозе 10^{-10} моль/кг активность ангиотензинпревращающего фермента в коре почки достоверно увеличивается у мезо- и ваготонических животных примерно в равной степени (в обоих случаях более чем в три раза), тогда как у симпатотонических животных достоверных отличий не отмечено. Дальнейшее увеличение дозы карбахола до 10^{-9} и 10^{-8} моль/кг вызывало у мезотонических животных тенденцию к уменьшению, а у ваготонических — к усилению первоначального эффекта.

Таким образом, повышение активности ангиотензинпревращающего фермента в ткани почки и ее уменьшение в плазме оттекающей крови свидетельствуют об угнетении секреции ангиотензинпревращающего фермента аналогом ацетилхолина.

68. О.Н.Харламова, И.Л.Попович, Г.Л.Вавилова, М.С.Яременко

ВЛИЯНИЕ ЛИОФИЛИЗИРОВАННОГО ВОДНОГО ЭКСТРАКТА СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПРОКСИМАЛЬНОГО УЧАСТКА ТОНКОЙ КИШКИ НА ВОДО- И СОЛЕВЫДЕЛИТЕЛЬНУЮ ФУНКЦИИ ПОЧКИ КРЫСЫ

г. Киев, Украина

O.N.Kharlamova, I.L.Popovich, G.L.Vavilova, M.S.Yaremenko

THE INFLUENCE OF LYOPHILIZED AQUEOUS EXTRACT OF MUCOSA OF THE PROXIMAL PORTION OF THE SMALL INTESTINE ON THE WATER AND SALT EXCRETORY FUNCTION OF THE KIDNEY IN RATS

Известно, что слизистая оболочка пищеварительного тракта является рецепторной зоной, которая подвергается постоянному воздействию различных компонентов пищи и жидкости.

Ранее нами было показано, что в эпителии тонкой кишки имеются вещества — активаторы и ингибиторы Na,K-АТФазы, которые поступают в кровь под влиянием осмотических факторов. В частности, введение в желудок крысы гипотонических растворов вызывает появление в сыворотке крови активаторов Na, K-АТФазы и повышение активности этого фермента в коре почки [М.С.Яременко и др., 1992].

В данной работе исследовали влияние лиофилизированного водного экстракта (ЛВЭ) слизистой оболочки тонкой кишки на водо- и солевывделительную функции почек у крыс. В опытах на бодрствующих животных установлено, что ЛВЭ слизистой оболочки тонкого кишечника крыс в дозе 0,1 мг/кг массы тела при внутрибрюшинном введении на фоне 1% интрагастральной нагрузки деионизированной водой увеличивает диурез, выделение с мочой ионов калия и уменьшает задержку экскреции натрия. На фоне 1% интрагастральной нагрузки крыс изотоническим раствором NaCl введение ЛВЭ дает лишь калийуретический эффект. Повышение доз ЛВЭ до 1,0 и 10,0 мг/кг ослабляет его диуретическое, калий- и натрийуретическое действие. В опытах *in vitro* установлено дозозависимое (в интервале концентраций 0,001–10 мг/л) активирующее действие ЛВЭ на активность Na,K-АТФазы коркового слоя почки.

Полученные результаты могут свидетельствовать о существовании в слизистой оболочке проксимального отдела тонкого кишечника гуморальных регуляторов водо- и солевывделительной функции почки у крыс, которые непосредственно воздействуют на почечную ткань, в частности, на Na,K-АТФазную ферментную систему, отвечающую за поддержание ионного гомеостаза на всех уровнях: организменном, тканевом и клеточном.

69. И.И.Хегай

ВЛИЯНИЕ НАСЛЕДСТВЕННОГО НЕСАХАРНОГО ДИАБЕТА НА СВОЙСТВА ПОЧЕЧНЫХ БЕЛКОВ

г. Новосибирск, Россия

I.I.Khegay

THE INFLUENCE OF HEREDITARY DIABETES INSIPIDUS ON PROPERTIES OF RENAL PROTEINS

Крысы линии Браттлборо наследуют гипоталамический несахарный диабет. Мутантные гомозиготные особи потребляют в сутки воду в количестве от 30 до 100% от массы тела. Вследствие делеции одного гуанина и сдвига рамки считывания в нейрогипофизе и крови мутантов практически не определяется вазопрессин. Отсутствие вазопрессина в первую очередь отражается на функционировании почки. Нами были исследованы белки почек у крыс линии Браттлборо, а также у нормальных по содержанию вазопрессина крыс линии Ви-

стар и Спрэг-Дули. Установлено, что у нормальных крыс при содержании без воды через три дня во внутреннем мозговом веществе достоверно увеличивается уровень белка 120 кДа. У мутантных крыс Браттлборо аналогичного изменения в количестве данного белка не обнаружено. Предполагается, что в основе различной реакции крыс лежит непосредственное влияние продолжительно высокого уровня вазопрессина на синтез специфических белков в почке.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ, проект 00-04-49546.

70. А.В.Чалышев

ТРАНСЭПИТЕЛИАЛЬНЫЙ ОБМЕН HCO_3^- И H^+ В РУБЦЕ-СЕТКЕ ЖВАЧНЫХ ЖИВОТНЫХ

г. Сыктывкар, Россия

A.V.Chalyshev

TRANSEPITHELIAL EXCHANGE OF HCO_3^- AND H^+ IN THE PAUNCH OF RUMINANT ANIMALS

У жвачных животных в полость рубца-сетки интенсивно выделяются HCO_3^- в обмен на всасывающиеся анионы короткоцепочечных жирных кислот и Cl^- [Ash, Dobson, 1963; Gäbel, Sehested, 1997], а также H^+ в ходе резорбции Na^+ , K^+ , Ca^{2+} и Mg^{2+} [Чалышев, 1998; Leonhard-Marek et al., 1999; Schröder et al., 1999]. HCO_3^- взаимодействует с органическими кислотами, вырабатываемыми рубцовой микрофлорой, и вместе с HCO_3^- слюны предотвращает закисление химуса. H^+ в рубцовой жидкости реагирует с HCO_3^- , HPO_4^{2-} и NH_3 с образованием CO_2 , H_2PO_4^- и NH_4^+ .

В полость преджелудков овец за сутки выделяется около 4 моль HCO_3^- и 0,6 моль H^+ , тогда как с мочой — только 0,1 моль HCO_3^- . У северных оленей в рубец-сетку в зимний период поступает ориентировочно 1,6 ммоль/сут эндогенного H^+ , вследствие большей, по сравнению с овцами, скорости всасывания одновалентных катионов. Химус рубца-сетки северных оленей имеет pH $7,1 \pm 0,1$ в летний период и pH $6,4 \pm 0,1$ — в зимний, а водная вытяжка кала, по данным А.Э.Вебера [1975], соответственно pH $8,2 \pm 0,1$ и $6,3 \pm 0,1$. Следовательно, желудочно-кишечный тракт у жвачных животных активно участвует в выведении щелочных и кислых продуктов метаболизма из внутренней среды организма и, следовательно, в регуляции кислотно-щелочного баланса.

В зимний период для северных оленей и лосей характерно состояние метаболического ацидоза в организме с неполной почечной компенсацией, вызванное дефицитом K^+ и других катионов в рационах и выведением K^+ с калом в большом количестве [Chalyshev, 1999]. Компенсация такого состояния через легкие и почки неэффективна и недостаточна в связи с сезонным гипометаболизмом. Поэтому большое значение для адаптации диких северных видов жвачных животных к сезонной динамике питания имеет, очевидно, компенсаторная функция желудочно-кишечного тракта, в частности рубцово-сеткового отдела.

71. В.В.Шкулёв, А.И.Горанский

ВЛИЯНИЕ БАРОКАМЕРНОЙ ГИПОКСИИ НА ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ ГИПЕРТРОФИРОВАННЫХ ПОЧЕК ВЗРОСЛЫХ И СТАРЫХ КРЫС

г. Петрозаводск, Россия

V.V.Shkulev, A.I.Goransky

THE INFLUENCE OF ALTITUDE CHAMBER HYPOXIA UPON FUNCTIONING HYPERTROPHIC KIDNEYS OF ADULT AND OLD RATS

Целью исследования было сравнение работы оставшихся после односторонней нефрэктомии гипертрофирован-

ных почек под влиянием барокамерной гипоксии в зависимости от возраста животных.

Объектом исследования были взрослые (свыше 270 сут) и старые (свыше 690 сут) крысы-самки. Предварительно крысы были подвергнуты левосторонней нефрэктомии. Животных исследовали под воздействием водной нагрузки (2,5% от массы тела) в нормальных атмосферных условиях и под воздействием такой же водной нагрузки в условиях барокамерных «подъемов» (5000 м, 3 ч).

Выявлено, что единственная почка старого животного в обычных атмосферных условиях не ограничивала выведение жидкости и почти не отличалась от почки взрослого животного по этому параметру. Старые животные с гипертрофированными почками, исследованные под эквивалентной водной нагрузкой, продемонстрировали более интенсивный диурез, чем взрослые животные с единственными почками. Тем не менее, экскреция осмотически свободной воды единственными почками старых животных не увеличилась благодаря росту экскреции ионов калия.

Исследования в условиях барокамерной гипоксии показали на рост всех показателей (диурез, фильтрация и реабсорбция) в обеих группах животных относительно исходных атмосферных условий. Абсолютные значения экскреции осмотически свободной воды остались прежними в обеих группах животных относительно обычных атмосферных условий. Однако экскреция осмотически свободной воды почками старых крыс, так же как и в нормальных атмосферных условиях, не обнаружила признаков роста в сравнении с таковыми показателями взрослых крыс также благодаря увеличению экскреции ионов калия.

Таким образом, влияние барокамерной гипоксии на функционирование гипертрофированных почек взрослых и старых крыс выразилось в усилении показателей, имеющих физический смысл (диурез, фильтрация и реабсорбция) и в постоянстве виртуальных показателей (экскреция осмотически свободной воды).

72. М.Д.Шмерлинг, Е.Е.Филишина, В.А.Лазарев, И.И.Бузуева, А.Л.Маркель, Г.С.Якобсон

УЛЬТРАСТРУКТУРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПОЧЕЧНЫХ КЛУБОЧКОВ КРЫС ГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ЛИНИИ НИСАГ В УСЛОВИЯХ ВСКАРМЛИВАНИЯ ИХ НОРМОТЕНЗИВНЫМИ САМКАМИ

г. Новосибирск, Россия

M.D.Shmerling, E.E.Filyushina, V.A.Lazarev, I.I.Buzueva, A.L.Markel, G.S.Yakobson

ULTRASTRUCTURAL SPECIFIC FEATURES OF RENAL GLOMERULI OF THE HYPERTENSIVE LINE NISAG RATS UNDER CONDITIONS OF FEEDING THEM BY NORMOTENSIVE FEMALE RATS

В литературе последних лет появились сообщения о возможности предотвращения формирования артериальной гипертензии у животных с наследственными формами артериальной гипертензии с помощью изменения условий их воспитания в раннем периоде постнатальной жизни.

Методами световой и электронной микроскопии с применением морфометрического анализа изучены структурные особенности почечных клубочков 3-недельных и 6-месячных крыс гипертензивной линии НИСАГ, вскормленных нормотензивными самками линии Вистар. Контролем служили интактные животные линий НИСАГ и Вистар того же возраста.

Установлено, что у 3-недельных крысят линии НИСАГ, вскормленных самками Вистар, количественные показатели клубочкового аппарата почки либо не отличаются от соответствующих параметров контрольных животных обеих линий, либо занимают промежуточное положение между ни-

ми. К последним относятся показатели структур, характеризующие соединительнотканый компонент клубочков, более высокие у контрольных гипертензивных животных по сравнению с нормотензивными.

Показано, что у 6-месячных экспериментальных крыс линии НИСАГ артериальное давление повышено относительно его уровня у крыс линии Вистар, но менее значительно, чем у гипертензивных крыс при обычном вскармливании. Однако, несмотря на повышенное артериальное давление, у этих животных отсутствуют характерные для контрольных гипертензивных крыс признаки гипертрофии почечных клубочков, нарушения в них микроциркуляции и функционального напряжения подоцитов, а также склеротические изменения в гломерулах. Полученные данные свидетельствуют о том, что у взрослых крыс линии НИСАГ, вскормленных нормотензивными самками, отрицательные последствия артериальной гипертензии для почки, как органа-мишени, оказались менее существенными, чем у интактных животных этой линии.

73. С.Ю.Штрыголь, А.М.Герасимов

ВЛИЯНИЕ СУЛЬФАТА МАГНИЯ НА ПОКАЗАТЕЛИ ОБМЕНА ЭЛЕКТРОЛИТОВ В КРОВИ И ПЕРИТОНЕАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ У САМОК КРЫС

г. Иваново, Россия

S.Yu.Shtrygol, A.M.Gerasimov

THE INFLUENCE OF MAGNESIUM SULFATE UPON THE INDICES OF ELECTROLYTE METABOLISM IN BLOOD AND PERITONEAL FLUID IN FEMALE RATS

Ионный состав перитонеальной жидкости (ПЖ) — среды, обеспечивающей ранние этапы репродуктивных процессов женского организма, почти не изучен. Между тем при различных заболеваниях женской половой сферы состав и свойства ПЖ могут существенно изменяться. Препараты солей металлов широко применяют в акушерстве и гинекологии. Так, сульфат магния используется для подавления сократительной активности матки, лечения гестозов и артериальной гипертензии, воспалительных процессов генитального тракта. Цель настоящего исследования — выяснить динамику содержания электролитов в крови и ПЖ у интактных самок крыс под влиянием сульфата магния.

В острых опытах под нембуталовым наркозом животным катетеризировали сонную артерию для взятия крови. Выполняли срединную лапаротомию, на края раны накладывали провизорные лигатуры, образцы ПЖ брали с помощью микропипетки. Определяли концентрацию ионов Na^+ , K^+ , Mg^{2+} и Ca^{2+} в сыворотке крови и ПЖ после внутримышечной инъекции 0,125 мг/кг сульфата магния. В сыворотке крови исходный уровень Na^+ составил 120 ± 5 ммоль/л, K^+ — $3,2 \pm 0,4$ ммоль/л, Mg^{2+} — $0,43 \pm 0,07$ ммоль/л, Ca^{2+} — $1,95 \pm 0,17$ ммоль/л; в ПЖ, соответственно, 126 ± 8 , $4,9 \pm 0,5$, $0,64 \pm 0,23$ и $2,02 \pm 0,14$ ммоль/л. Введение сульфата магния вызывало достоверное повышение уровня Mg^{2+} в обеих средах, особенно значительное в крови с максимумом через 1 ч (на 314% к исходному), после чего показатель начал снижаться, и K^+ (тоже наиболее выраженное в крови — через 1 ч выше фонового значения на 22%, через 2 ч — на 28%). В ПЖ максимальный прирост концентрации Mg^{2+} отмечен через 30 мин (219%), к 1 ч она несколько понизилась, а через 2 ч снова возросла — превышение фонового уровня составило 217%. Следовательно, магний задерживается в ПЖ несколько дольше, чем в крови. Концентрация K^+ в ПЖ увеличилась через 30 мин на 16%, через 1 ч — на 10%, но за 2 ч она вернулась к исходному значению. Уровень Na^+ и Ca^{2+} достоверных различий не претерпевал.

После курсового (7 дней) введения сульфата магния в той же дозе существенные изменения электролитного со-

става обеих биологических жидкостей отсутствовали. Уровень Mg^{2+} в сыворотке крови превышал контрольный показатель на 13%, а в ПЖ он был даже на 9% ниже, но эти различия не достигли достоверных значений. В исходном состоянии связь между концентрацией ионов Mg^{2+} в крови и ПЖ криволинейна ($\eta=0,88$, $r=0,29$), после введения сульфата магния она становилась прямолинейной ($\eta=0,98$, $r=-0,33$).

Таким образом, введение сульфата магния вызывает проходящее повышение концентрации ионов Mg^{2+} и K^+ в крови и ПЖ.

74. С.Ю.Штрыголь

МОДУЛЯЦИЯ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ СОЛЕВЫМ РЕЖИМОМ

г. Иваново, Россия

S. Yu. Shtrygol

MODULATION OF PHARMACOLOGICAL EFFECTS BY THE SALT REGIMEN

Дано экспериментальное обоснование нового подхода к профилактике и лечению патологии сердечно-сосудистой и центральной нервной системы путем коррекции минеральной структуры питания заменителем поваренной соли гипосолом (Л.Л.Бранчевский, патент РФ № 1375237).

У нормотензивных крыс гипосол и официальный препарат сравнения санасол уменьшают длительность и/или величину прессорного ответа на фенилэфрин, тирамин на фоне атропина, пропранолола. Происходит десенситизация и уменьшение реактивности адренергических прессорных систем, снижение эффективности симпатической иннервации, усиление хронотропного компонента барорефлекса. У спонтанно гипертензивных крыс гипосол и санасол снижают АД, уменьшают гипертрофию миокарда, потенцируют гипотензивный эффект обзидана и фуросемида. Влияние избытка пищевого NaCl противоположно, за исключением синергизма с диуретиком. При обычном рационе стимуляция α -адренорецепторов или блокада β -адренорецепторов повышает, а β -адреномиметики или α -адреноблокаторы снижают почечную экскрецию электролитов и воды. NaCl и заменители поваренной соли вызывают количественные и качественные изменения этих эффектов, совпадающие с модуляцией реактивности кардиоваскулярных адренергических систем.

У интактных крыс мочегонное действие фуросемида и дихлотиозида на фоне гипосола, санасола или избытка NaCl ослабляется. На модели недостаточности кровообращения с отечным синдромом гипосол, в отличие от санасола и NaCl, устойчиво потенцирует эффект диуретиков.

При двусторонней каротидной окклюзии у крыс гипосол оказывает защитное действие — уменьшает церебральную ишемию, отек мозга и летальность, усиливает терапевтический эффект церебролизина. Избыток NaCl, напротив, усугубляет снижение церебральной перфузии, увеличивает отек головного мозга, повышает летальность и ослабляет действие церебролизина.

Гипосол и санасол проявляют гипохолестеринемическую и антиатерогенную активность, тогда как NaCl моделирует у крыс дислипидопротеидемию атерогенного характера. Гипохолестеринемическое и антиатерогенное действие санасола подтверждено у больных с ИБС.

На 3 моделях судорог у мышей гипосол обнаруживает антиконвульсивный эффект, потенцирует действие диазепама. Санасол проявляет слабый антагонизм со стрихнином и коразолом, но усиливает эффект тиосемикарбазида. Гипернатриевый рацион оказывает избирательное проконвульсивное действие при угнетении ГАМК-ергического торможения. Гипосол проявляет антидепрессивную активность в тесте подвешивания мышей за хвост и ослабляет у них агрессивное поведение. Он неодинаково модулирует действие различных антидепрессантов, а седативный эффект диазепама, в отличие от противосудорожного, устраняет. Избыток NaCl тоже неоднозначно взаимодействует с антидепрессантами, ослабляет седативное действие диазепама.

Солевой режим может стать управляемой частью лечения широкого круга заболеваний.

75. Г.В.Юдин, Г.А.Еремин

КОЛИЧЕСТВЕННЫЕ ВОДНО-ЭЛЕКТРОЛИТНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЖИЗНЕСПОСОБНОСТИ КОНСЕРВИРОВАННЫХ ДОНОРСКИХ ПОЧЕК

г. Иваново, Россия

G. V. Yudin, G. A. Eremin

QUANTITATIVE WATER-ELECTROLYTE INDICES OF VIABILITY OF PRESERVED DONOR KIDNEYS

В последние годы для лечения терминальной стадии хронической почечной недостаточности все чаще прибегают к трансплантации почек, предварительно подвергнутых гипотермической бесперфузионной консервации растворами внутриклеточного типа. Поэтому актуальной является проблема поиска простых и надежных способов определения жизнеспособности консервированных почек.

С этой целью в экспериментах на 68 беспородных собаках была предпринята попытка разработать такие способы на основе изменения водно-электролитного баланса в течение 1 ч после включения консервированных донорских почек в кровоток. Нами показано, что в течение 3 мин отмывки почек растворами внутриклеточного типа происходит уравнивание их ионных концентраций с таковыми внутриклеточного сектора. После включения почек в кровоток скорость нормализации электролитного состава находится в прямой зависимости от срока консервации, а следовательно, от степени их жизнеспособности. Это особенно проявляется в изменении концентрации K^+ в крови, оттекающей от почки.

Далее доказано, что через 1 ч после пересадки жизнеспособных почек постконсервационный отек уменьшается, а в нежизнеспособных почках, наоборот, увеличивается.

На основе полученных данных, нами определены количественные параметры ионометрического и гидратационного показателей жизнеспособности консервированных почек в раннем посттрансплантационном периоде.

2. КЛИНИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ ПАТОЛОГИЯ ПОЧЕК

76. Т.В.Аверкиева, Г.Ю.Сыпачева, В.А.Жмуров, Д.Е.Ковальчук

ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ И ПРИМЕНЕНИЕ ВИТАМИНА Е У БОЛЬНЫХ С ТЕРМИНАЛЬНОЙ СТАДИЕЙ ХПН, ПОЛУЧАЮЩИХ ПРОГРАММНЫЙ ГЕМОДИАЛИЗ

г. Тюмень, Россия

T.V.Averkieva, G.Yu.Sypacheva, V.A.Zhmurov, D.E.Kovalchuk

LIPID PEROXIDATION AND USING VITAMIN E IN PATIENTS WITH THE TERMINAL STAGE OF CHRONIC RENAL FAILURE TREATED BY PROGRAM HEMODIALYSIS

Необходимым звеном жизнедеятельности любой клетки является процесс перекисного окисления липидов (ПОЛ). ПОЛ лежит в основе механизма обновления и перестройки биологических мембран, регуляции их состава, проницаемости и активности мембраносвязанных ферментов. Антиоксиданты, изменяя скорость окислительных реакций, модифицируют состав липидов мембран, снижают уровень продуктов ПОЛ (малонового диальдегида — МДА, диеновых конъюгатов — ДК).

Проведены исследования по изучению состояния системы ПОЛ у больных с заболеваниями почек (гломерулонефрит, пиелонефрит, поликистоз) в терминальной стадии ХПН, получающих лечение хроническим бикарбонатным гемодиализом на аппаратах фирмы Fresenius по 12 диализных часов в неделю на диализаторах F6, скорость кровотока — до 300 мл/мин. Об активности ПОЛ судили по уровню ДК, МДА, которые определяли с помощью стандартных методик. Также изучали уровень α -токоферола в эритроцитах у 43 больных, находящихся на программном гемодиализе до и после 3-недельного курса приема препарата «Эвитол» (KRKA) в дозе 200 мг/сут. У больных, находящихся на программном гемодиализе, отмечается выраженная активность процессов ПОЛ, что проявляется высокой концентрацией как начальных продуктов — ДК, так и промежуточных — МДА.

После 3-недельного курса лечения витамином Е («Эвитол», KRKA) в дозе 200 мг/сут отмечен достоверный рост уровня витамина Е по сравнению с контролем. На фоне лечения антиоксидантом отмечается существенное снижение уровня ДК, что отражает благоприятное воздействие витамина Е на процессы ПОЛ, однако уровень промежуточных продуктов ПОЛ (МДА) остается практически прежним. Высокий уровень продуктов ПОЛ, по-видимому, объясняется как уремической интоксикацией, так и процедурой гемодиализа.

Таким образом, у больных с терминальной стадией ХПН, получающих программный гемодиализ, отмечается активация процессов ПОЛ с накоплением начальных и промежуточных продуктов перекисидации и снижение концентрации α -токоферола в мембранах эритроцитов. Назначение препарата «Эвитол» (KRKA) в дозе 200 мг/сут в течение 3 нед стабилизирует процессы ПОЛ и повышает уровень α -токоферола.

77. М.Е.Аксенова, О.Ю.Турпитко, О.В.Катышева, Т.М.Задорожная, Л.М.Байгильдина, М.С.Игнатова, Э.К.Осипова, О.И.Чумак

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПОЧЕК ПРИ АУТОСОМНО-ДОМИНАНТНОЙ ПОЛИКИСТОЗНОЙ БОЛЕЗНИ (АДПБП) ПОЧЕК У ДЕТЕЙ

Москва, Россия

M.E.Aksenova, O.Yu.Turpitko, O.V.Katysheva, T.M.Zadorozhnaya, L.M.Bajgildina, M.S.Ignatova, E.K.Osipova, O.I.Chumak

FUNCTIONAL STATE OF THE KIDNEYS IN CHILDREN WITH AUTOSOMIC DOMINANT POLYCYSTIC DISEASE

Частота АДПБП в Европе варьирует от 1:200 до 1:1000 [Gabow P.A., Grantham J.J., 1997]. Почечная недостаточность развивается чаще после 30–40 лет жизни менее чем у 1/2 больных. Известно, что у потомков больных с АДПБП снижение функции почек может происходить в более раннем возрасте [Milutinovic L., 1992]. Целью работы было выявить клинические особенности и определить частоту функциональных нарушений почек у детей с АДПБП.

За 1991–2000 гг. в отделении нефрологии института обследовали 21 ребенка с АДПБП, имеющих характерный семейный анамнез: 7 девочек и 14 мальчиков. У 1 больного отмечалось наслоение гломерулонефрита на АДПБП, данный пациент был исключен из анализа. Возраст выявления болезни составил $7,93 \pm 4,2$ лет. Причиной обследования детей послужили: наличие патологии в семье ($q=0,45$), жалобы на боли в животе и/или пояснице ($q=0,2$), головные боли ($q=0,1$), мочевого синдром ($q=0,2$), у 1 ребенка ($q=0,1$) при рождении пальпаторно было выявлено образование в брюшной полости. При обследовании половина больных имела рецидивирующие головные боли, 1/4 — абдоминальный и/или люмбалный синдром, у 1/4 детей отмечался энурез. Лабильная артериальная гипертензия (АГ) выявлялась у 1/3 пациентов, все эти дети имели цефалгии. Не было выявлено связи АГ со степенью кистозного поражения почек (количество кист, размер кист и почек). Однако дети с АГ имели рецидивирующий пиелонефрит. Мочевого синдром отмечался у 2/3 больных и был представлен лейкоцитурией изолированной ($q=0,25$) или в сочетании с микрогематурией ($q=0,2$) или с микропротеинурией ($q=0,1$), изолированной протеинурией ($q=0,05$). У 2/3 детей ($q=0,6$) почки были значительно увеличены в размерах по данным УЗИ (более 97 перцентили по росту), у 1 ребенка процесс носил односторонний характер. Снижение клубочковой фильтрации отмечалось у 1/5 детей, 2 больных ($q=0,1$) имели снижение экскреции аммиака и титруемых кислот с мочой, 1 ($q=0,05$) — нарушение концентрационной способности почек. Выраженность функциональных нарушений не зависела от степени кистозного поражения почек. Кистозные изменения других паренхиматозных органов выявлялись у 3 детей ($q=0,15$). Патологию со стороны сердца имели 7 из 10 обследованных больных ($q=0,7$): пролапс митрального клапана — 4, сочетанный пролапс митрального и трикуспидального клапанов — 2, гипертрофию левого желудочка сердца — 1 ребенок.

Таким образом, наиболее частыми клиническими проявлениями АДПБП являются головные боли, боли в пояснице и в животе, $\frac{1}{4}$ детей имеет энурез. Цефалгии могут быть ранним признаком АГ. Кистозное поражение других паренхиматозных органов выявляются редко. У $\frac{1}{5}$ детей уже в детском возрасте развивается АГ и наблюдаются функциональные нарушения почек.

78. О.В.Алексеева

СОДЕРЖАНИЕ ЖИРОВОЙ ТКАНИ У ДЕТЕЙ С НЕФРОТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ С МИНИМАЛЬНЫМИ ИЗМЕНЕНИЯМИ, НАХОДЯЩИХСЯ НА ГЛЮКОКОРТИКОИДНОЙ ТЕРАПИИ

Санкт-Петербург, Россия

O.V.Alekseeva

THE CONTENT OF FATTY TISSUE IN CHILDREN HAVING NEPHROTIC SYNDROME WITH MINIMAL CHANGES TREATED BY GLUCOCORTICOID THERAPY

Актуальность проблемы обусловлена длительным применением глюкокортикоидов у детей с нефротическим синдромом с минимальными изменениями (НСМИ) — липоидным нефрозом и частым развитием ятрогенного синдрома Иценко-Кушинга, который проявляется ожирением, задержкой роста и развития. В литературе отсутствуют данные о содержании жировой ткани у детей с НСМИ.

Целью исследования явилась оценка процентного содержания жировой ткани у детей с НСМИ в зависимости от календарного возраста, пола, соматического типа сложения, уровня биологического созревания и длительности глюкокортикоидной терапии.

Под наблюдением находились 67 детей и подростков с НСМИ, в возрасте от 5 до 16 лет, получавших и получающих глюкокортикоидную терапию.

Методы исследования включали анкетирование, антропометрию, определение соматотипов, уровня биологического созревания, гармоничности физического развития. Для исследования состава массы тела проводили калиперометрию кожно-жировых складок в 10 точках по методике Я.Паржизковой [1963] калиперметром, при условии постоянного давления на бранши прибора в 10 г/мм².

Результаты исследования. Масса тела у 100% девочек и 98% мальчиков распределяется в области высоких и очень высоких величин и только у 2% мальчиков — в области низких величин.

В зависимости от календарного возраста процентное содержание жировой ткани распределяется следующим образом: в группе 5–7-летних детей с НСМИ у девочек — 23,6%, у мальчиков — 18,6%, в группе 8–10-летних у девочек — 22,9%, у мальчиков — 22,1%, в группе детей 11–14 лет мальчики имеют процент жировой ткани — 19,9%, а девочки — 24,5%. По сравнению со здоровыми детьми эти показатели больше, в среднем, на 2,5–3,5% и практически равны таковым у здоровых мальчиков в возрасте 5–7 лет и 11–14 лет. Возможно, это связано с периодом первого ростового сдвига в возрасте 4–7 лет и пубертатным периодом 11–14 лет.

Анализируя показатели массы жировой ткани в зависимости от соматотипа и темпа биологического созревания, не выявлено статистически достоверных различий у детей с НСМИ.

Рассматривая величины массы жировой ткани у детей с липоидным нефрозом в зависимости от длительности глюкокортикоидной терапии, обнаружено, что у детей, находящихся в дебюте заболевания и не принимавших глюкокортикоидные препараты, процент жировой ткани практически не отличается от такового у здоровых детей и составляет примерно 18,7%, в то время как у детей, находящихся на глюкокортикоидной терапии до 1 года, гораздо выше и составляет, в среднем, 22,3%. Самый большой процент жировой ткани (25,1%) у детей, находящихся на продолжительном гормональном лечении, несколько лет.

Выводы: Физическое развитие детей с НСМИ отличается от такового у практически здоровых детей.

Избыточная масса тела у детей с липоидным нефрозом связана с избытком жирового компонента и является следствием глюкокортикоидной терапии.

Выявлена четкая зависимость увеличения содержания жировой ткани от продолжительности глюкокортикоидной терапии.

Процент жировой ткани у детей с липоидным нефрозом не имеет достоверной зависимости от календарного возраста, пола, соматотипа и темпа биологического созревания.

Полученные результаты свидетельствуют о нецелесообразности назначения продолжительных курсов применения глюкокортикоидной терапии детям с НСМИ.

79. В.В.Архипов, И.Г.Майзельс

ЭВОЛЮЦИЯ МНОЖЕСТВЕННЫХ КАНАЛЬЦЕВЫХ ДИСФУНКЦИЙ У РЕБЕНКА С ВРОЖДЕННЫМ ГИДРОНЕФРОЗОМ

Санкт-Петербург, Россия

V.V.Arkhypov, I.G. Majzels

EVOLUTION OF MULTIPLE TUBULAR DYSFUNCTIONS IN A CHILD WITH CONGENITAL HYDRONEPHROSIS

У детей с врожденным гидронефрозом мочевиная инфекция и нефротоксичные агенты отягощают течение заболевания.

Мальчику с врожденным гидронефрозом левой почки в возрасте 1 $\frac{1}{2}$ мес проведена пластика прилоханочного отдела мочеточника. С первых дней жизни гидронефроз осложнен мочевиной инфекцией, для лечения которой использовали антибиотики. После восстановления оттока мочи у ребенка не отмечалось активной мочевиной инфекции. В возрасте 1 года пациент поступил с жалобами на полиурию, полидипсию, дефицит массы тела (25%) и О-образную деформацию ног. Рентгенография костей — остеопороз. УЗИ почек — расширение чашечно-лоханочной системы левой почки, нарушение кортикомедуллярной дифференцировки. Цистография — рефлюкс не определялся. Основные показатели, характеризующие функцию почек в этот период, приведены в таблице.

Показатели функции почек

Кровь, ЩР-щелочная фосфатаза, показатель повышен — ↑, понижен — ↓								
Возраст	Креатинин	Натрий	Калий	Кальций	Фосфор	ЩФ	pH	BE
	ммоль/л					мккат/л	ед/	ммоль/л
1 год	0,053	136,0	4,7	2,4	1,2	14,7↑	7,33↑↑	-7,2↑↑
6 лет	0,060	139,1	4,4	2,2	1,2	4,8	7,40	+2,0
Моча, показатель повышен — ↑, понижен — ↑↑								
	Диурез	Плотность	Реакция	Натрий	Калий	Кальций	Фосфор	
	мл	ед.	ммоль/сут					
1 год	3000,0↑	1001–1004↑↑	Щелочная	40,0↑↑	10,4↑↑	1,8	49,6↑	
6 лет	930,0	1017	Кислая	47,4	32,2	0,5	14,8	

Клинико-лабораторные данные расценивались как множественные тубулярные дисфункции (нарушение концентрации мочи, регуляции кислотно-основного состояния, фосфорно-кальциевого обмена) под воздействием основного заболевания, мочевого инфекции и антибиотиков. Лечение — препараты витамина D и кальция. Обследование в возрасте 6 лет, показало отсутствие деформации костей и данных о канальцевых дисфункциях (см. таблицу). УЗИ почек — нормальная картина.

Таким образом, у ребенка с врожденным гидронефрозом определялись множественные тубулярные дисфункции, классификация которых была затруднена. Все канальцевые нарушения оказались обратимыми после окончания действия этиологических факторов.

80. Б.В.Афонин

УЛЬТРАЗВУКОВАЯ КАРТИНА ПОЧЕК, ОРГАНОВ И СОСУДОВ БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ЭФФЕКТОВ НЕВЕСОМОСТИ В ДЛИТЕЛЬНОЙ АНТИОРТОСТАТИЧЕСКОЙ ГИПОКИНЕЗИИ

Москва, Россия

B. V. Afonin

THE ULTRASONIC PICTURE OF THE KIDNEYS, ORGANS AND VESSELS OF THE ABDOMINAL CAVITY IN MODELLING THE EFFECTS OF WEIGHTLESSNESS IN CONTINUOUS ANTIORTHOSTATIC HYPOKINESIA

В серии экспериментов с длительной антиортостатической гипокинезией (АНОГ), моделирующей эффекты невесомости, изучали изменения ультразвуковой картины почек, органов и сосудов брюшной полости. Исследования проводили с участием испытуемых-добровольцев (14 мужчин и 8 женщин), у которых до гипокинезии, на 30-, 60-, 90-, 120-е сутки АНОГ, и на 7-, 30-е сутки периода восстановления проводили УЗ-исследования почек, органов и сосудов брюшной полости УЗ-сканерами MEDISON 600 (Корея), SONOMED-300 (РФ).

В АНОГ с первых суток пребывания отмечался феномен переполнения мочевого пузыря без позывов на мочеиспускание. Даже сильное надавливание УЗ-датчиком на мочевой пузырь при исследовании предстательной железы у большинства испытуемых не вызывало позывов к мочеиспусканию. В АНОГ не выявлено существенных изменений толщины стенки мочевого пузыря, наличия остаточной мочи после его опорожнения и расширения дистальных отделов мочеточников. Признаки периодического выделения в мочевой пузырь мочи из мочеточников прослеживались в течение всего пребывания в АНОГ. Существенных изменений размеров предстательной железы не выявлено, но отмечено снижение ее эхогенности. В АНОГ стала выраженной асимметрия почек, отмечено снижение их эхогенности, увеличение размеров. Ультразвуковая структура ткани почек сглаживалась, но размеры пирамидок в корковом слое не изменились. Отмечено увеличение чашечек в мозговом слое почек, особенно при наполненном мочевом пузыре, а также расширение почечной вены и мочеточника в воротах. При этом изменений диаметра артерий не выявлено. Через 3 мес пребывания в АНОГ вокруг почки можно было визуализировать паранефральную клетчатку, которая до АНОГ не визуализировалась. Ее

визуализация в АНОГ стала, по-видимому, возможной из-за увеличения жидкости в межклеточном пространстве. Это предположение подтверждали УЗ-признаки свободной жидкости в брюшной полости (увеличивающаяся анэхогенная кайма вокруг печени и селезенки). При специальном исследовании в положении сидя признаки свободной жидкости в брюшной полости могли быть обнаружены за мочевым пузырем в виде анэхогенного треугольника. Причина появления признаков свободной жидкости могла быть связана с развивающимся венозным полнокровием в спланхическом бассейне, которое характеризовалось увеличением размеров паранефральных органов и утолщением стенок полых органов, увеличением диаметров печеночных вен и вен воротной системы, появлением признаков расширенного селезеночного и ректального сплетения. Выявленные в 120-суточной АНОГ структурные изменения мочеполовой системы, органов и сосудов брюшной полости носили обратимый характер и исчезали в течение 2–4 нед после прекращения гипокинезии.

81. И.М.Балкаров, Т.Н.Александровская, И.Н.Драгунцева, В.В.Панасюк, Т.Н.Шовская, Н.Г.Мирошниченко

К ДИАГНОСТИКЕ НАРУШЕНИЙ ПОЧЕЧНОЙ РЕГУЛЯЦИИ ОБМЕНА МОЧЕВОЙ КИСЛОТЫ

Москва, Россия

I. M. Balkarov, T. N. Aleksandrovskaya, I. N. Draguntseva, V. V. Panasyuk, T. N. Shovskaya, N. G. Miroshnichenko
ON DIAGNOSTICS OF DISTURBANCES OF RENAL REGULATION OF THE URIC ACID METABOLISM

Высокая распространенность нарушения обмена мочевой кислоты и многообразие причин этого метаболического нарушения делает крайне значимым совершенствование диагностики и оценки клинической значимости этого дисметаболизма. Нами проведена оценка скринингового теста по выявлению сдвигов в обмене мочевой кислоты на основании исследования урикемии, урикозурии и клиренса мочевой кислоты. Исследование проводили на фоне стандартной низкопуриновой диеты. Определение мочевой кислоты в крови и в моче производили на многоканальном автоматическом анализаторе 12/60 фирмы «Техникон» по реакции с фосфорно-вольфрамовым реактивом. В исследование включались пациенты, поступающие на стационарное лечение в Клинику нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М.Тареева. В таблице представлены возможные варианты изменения исследуемых показателей и их возможная диагностическая трактовка.

Уровень урикемии, урикозурии, и почечного клиренса мочевой кислоты как показатели возможного варианта нарушения обмена мочевой кислоты

SUA (мг/дл)	UUA (мг/сут)	Cl _{UA} (мл/мин)	Оценка функции почек по экскреции мочевой кислоты	Возможный вариант нарушения обмена пуринового обмена
3,5–6,5	>800	>7,0	Компенсирующая гиперурикозурия	Гиперпродукция мочевой кислоты
>7,0	400–800	7,0–5,0	Неадекватная урикозурия	Гиперпродукция мочевой кислоты в сочетании с нарушенной почечной экскрецией мочевой кислоты
>7,0	<400	<5,0	Гипоурикозурия	Почечная гиперурикемия
<6,5	400–600	5,0–6,0		Норма

Примечание. SUA — (serum uric acid) — уровень мочевой кислоты в сыворотке крови; UUA — (urine uric acid) — суточная почечная экскреция; Cl_{UA} — почечный клиренс мочевой кислоты.

Данный скрининговый тест, несомненно, имеет важное практическое значение, позволяя выявить гиперпродуцентов мочевой кислоты и лиц, у которых имеется либо органическое, либо функциональное нарушение почечной функции по выведению уратов, что крайне значимо для последующего.

82. Е.А.Береснева, Е.В.Морозова, И.Г.Майзельс, Н.А.Ильина

СИММЕТРИЧНАЯ КАЛЬЦИФИКАЦИЯ БАЗАЛЬНЫХ ГАНГЛИЕВ (СИНДРОМ ФАРА) У РЕБЕНКА С НЕФРОГЕННЫМ НЕСАХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Санкт-Петербург, Россия

E.A.Beresneva, E.V.Morozova, I.G.Majzels, N.A.Ilyina

SYMMETRICAL CALCIFICATION OF BASAL GANGLIA (FAHR SYNDROME) IN A CHILD WITH NEPHROGENIC DIABETES INSIPIDUS

Синдромом Фара — двусторонняя симметричная кальцификация базальных ганглиев головного мозга, встречающаяся на аутопсии с частотой 4:15 000. Описаны семейные и спорадические случаи заболевания. Изменения в центральной нервной системе (ЦНС) чаще формируются на фоне нарушений фосфорно-кальциевого обмена, известны идиопатические варианты синдрома. Клинические проявления обычно возникают в зрелом возрасте и характеризуются психо-неврологическими расстройствами (деменцией, психозами, экстрапирамидным синдромом, судорогами и др.). Возможно бессимптомное течение заболевания.

Мальчик, 15 лет, поступил с жалобами на полиурию, полидипсию, задержку психического и умственного развития. Ребенок от 2-й беременности (1-я закончилась выкидышем), протекавшей с угрозой прерывания на сроке 12–14 нед, 1-х срочных родов. Родился с массой 2900 г, ростом 49 см. На первом году жизни отмечались полиурия и полидипсия, отставание в физическом и психо-моторном развитии, длительные фебрильные лихорадки. В возрасте 9 лет при диурезе 8–10 л/сут проведена проба с антидиуретическим гормоном, поставлен диагноз ренальный несахарный диабет. Проводили терапию гипотиазидом в сочетании с индометацином и аспаркамом, а затем мочегоником с положительным эффектом. Без лечения диурез достигает 17 л/сут. В связи с отставанием в умственном развитии ребенку проведена компьютерная томография головного мозга, которая выявила множественные симметричные глыбчатые участки повышенной плотности (петрификаты) перивентрикулярно в лобных и затылочных долях до 1 см в размерах и мелкие в области подкорковых ядер. Нарушений в фосфорно-кальциевом обмене у ребенка не отмечено (Са ионизированный — 1,07 ммоль/л, Р — 1,62 ммоль/л, щелочная фосфатаза — 4,6 мккат/л).

Особенностями случая являются формирование синдрома Фара на фоне нефрогенного несахарного диабета, манифестация поражения ЦНС в детском возрасте в виде задержки психического и умственного развития без неврологической симптоматики. Эпизоды гиперосмолярности в раннем возрасте, протекавшие с лихорадкой, могут рассматриваться в качестве одной из причин образования кальцификатов головного мозга у данного ребенка.

83. Е.Н.Бирюкова, А.Н.Шушкин

ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИИ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И МИКРОАЛЬБУМИНУРИЕЙ

Санкт-Петербург, Россия

E.N.Biryukova, A.N.Shishkin

CHARACTERISTICS OF FUNCTIONS OF THE KIDNEYS IN PATIENTS WITH CHRONIC CARDIAC INSUFFICIENCY AND MICROALBUMINURIA

Целью исследования явилось изучение функционального состояния почек у больных с различными стадиями сер-

дечной недостаточности. Обследованы 30 пациентов (25 мужчин и 5 женщин) с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Средний возраст составлял 57,4 года. Наличие ХСН подтверждалось с помощью эхокардиографии с оценкой систолической (фракция выброса менее 60%) и диастолической ($E/A < 1,0$) функций. В зависимости от степени выраженности ХСН все пациенты были разделены на две группы. В 1-ю группу были включены 15 пациентов с начальной стадией заболевания (I–II функциональный класс NYHA); во 2-ю группу также включены 15 пациентов с выраженной ХСН (III–IV функциональный класс NYHA). В обеих группах проведено исследование функции почек. У пациентов с I–III функциональным классом ХСН была выявлена микроальбуминурия, причем ее уровень коррелировал со степенью выраженности ХСН.

В 1-й группе не отмечалось снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Во 2-й группе СКФ была снижена у 12 пациентов (80%). Нарушение концентрационной способности наблюдалось у 2 пациентов (15%), а во 2-й группе — у 12 пациентов. У этих же пациентов оказались снижены показатели экскреции титруемых кислот и аммиака. В 1-й группе у 4 пациентов наблюдалась гипернатриурия. Во 2-й группе у 9 пациентов (60%) отмечалась гипонатриурия и лишь у 2 пациентов — гипернатриурия.

Таким образом, уже на ранних этапах развития ХСН отмечается повреждение как гломерулярной, так и канальцевой частей нефрона, что подтверждалось исследованием β_2 -микроглобулина в крови и моче. Полученные результаты диктуют необходимость раннего проведения соответствующей медикаментозной коррекции (ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II).

84. А.Е.Боголепова, Н.В.Фетисова

ИССЛЕДОВАНИЕ ЗАВИСИМОСТИ ВЫДЕЛЕНИЯ ПОЧКОЙ ПРОСТАГЛАНДИНА E_2 ОТ УРОВНЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Санкт-Петербург, Россия

A.E.Bogolepova, N.V.Fetisova

INVESTIGATION OF THE DEPENDENCE OF PROSTAGLANDIN E_2 EXCRETION BY THE KIDNEY ON THE LEVEL OF ARTERIAL PRESSURE IN PATIENTS WITH CHRONIC RENAL FAILURE

Целью данной работы явился анализ особенностей функционального состояния почек, регуляции выделения ионов и воды у пациентов с хронической почечной недостаточностью (ХПН) при различном уровне артериального давления (АД). Обследованы 35 пациентов с хронической почечной недостаточностью (IБ–IIБ ст.) и контрольная группа, состоявшая из 10 практически здоровых людей. В каждой порции мочи и в сыворотке крови определяли осмолярность — на осмометре МТ-2, концентрацию креатинина — на спектрофотометре СФ-16 методом Поппера и соавт., концентрацию ионов натрия и калия — на пламенном фотометре «Corning-410», концентрацию ионов кальция и магния — на атомном абсорбционном фотометре «Hitachi-508», концентрацию ПГЕ₂ в моче измеряли иммуноферментным методом на автоматическом ридере «Elx800 Bio-Tek Instruments». Достоверность определяли с использованием t-критерия Стьюдента. Пациентов с ХПН подразделяли на две группы в зависимости от уровня артериального давления (первая группа — пациенты с АД < 130/80 мм рт. ст., вторая — пациенты с АД > 130/80 мм рт. ст.). При клубочковой фильтрации ниже 30 мл/мин у пациентов с повышенным АД по сравнению с первой группой диурез повышен на 69,2%, экскреция осмотически активных веществ на 51,9% (в том числе, ионов натрия — на 72,7%, магния — на 48,5% и калия — на 38,3%). Ни в одной из групп нет зависимости между клубочковой фильтрацией и величиной диуреза. Найдена кор-

реляция между диурезом и экскрецией ионов натрия и магния при гломерулярной фильтрации ниже 30 мл/мин. Исследование выведения простагландина E_2 почкой не выявило достоверных отличий между его суммарной экскрецией у пациентов с хронической почечной недостаточностью обеих групп и у здоровых людей. У пациентов со скоростью клубочковой фильтрации ниже 30 мл/мин и повышенным АД выявлена зависимость между экскрецией простагландина E_2 и диурезом ($r=0,789$; $p<0,005$), выведением ионов натрия ($r=0,574$; $p<0,001$) и магния ($r=0,662$; $p<0,05$). Полученные данные позволяют предположить, что при ХПН увеличение экскреции ионов натрия и магния с осмотически связанной водой обусловлено снижением их реабсорбции в толстом восходящем отделе петли Генле. У пациентов с ХПН при уровне клубочковой фильтрации от 10 до 30 мл/мин найдена зависимость диуреза от экскреции ионов натрия и магния от выведения почкой простагландина E_2 . Данный механизм является значимым в регуляции выделения жидкости почкой при ХПН, сопровождающейся повышением АД.

Работа поддержана грантами РФФИ (№99-04-49189 и 00-15-97803) и программой «Интеграция» (№ 326.68).

85. О.В.Борисова

ПРИМЕНЕНИЕ МАТЕМАТИЧЕСКОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ ДЛЯ КОМПЛЕКСНОЙ ОЦЕНКИ ПОЧЕЧНЫХ ФУНКЦИЙ У ДЕТЕЙ, ПЕРЕНЕСШИХ ОСТРУЮ ПОЧЕЧНУЮ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

г. Самара, Россия

O. V. Borisova

USING MATHEMATICAL MODELLING FOR A COMPLEX ESTIMATION OF RENAL FUNCTIONS IN CHILDREN WITH THE HISTORY OF ACUTE RENAL FAILURE

Математическое моделирование состояния почечных функций проводилось методом системного многофакторного анализа — СМА [Углов Б.А., Котельников Г.П., Углова М.В., 1994]. По результатам вычисления строили график, который представлял собой функциональную зависимость интегральных показателей (X_{Bi}) от времени, т. е. графическое изображение математической модели изучаемых процессов, отражающих их характер, направленность и динамику. Нами рассчитывались клубочковые, канальцевые и смешанные составляющие ренальной функции.

Обследованы 57 пациентов. Выявлена следующая этиологическая структура острой почечной недостаточности (ОПН): вследствие перенесенного гемолитико-уремического синдрома (ГУС) — изучены 35 пациентов; после перенесенного острого тубулоинтерстициального нефрита (ТИН) — 10 детей; вследствие геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС) — обследованы 10 пациентов; на фоне острого гломерулонефрита (ОГН) — 2 ребенка. Далее все эти больные наблюдались в катамнезе — 1 год и 2 года после острой стадии заболевания.

У всех пациентов отмечалось выраженное снижение почечных функций в остром периоде болезни. У детей, перенесших ГУС, X_{Bi} составил 0,0540, что характеризуется как значительное нарушение ренальных функций (при нормальной функции почек интегральный показатель должен максимально приближаться к нулю). Более высоким данный показатель был у детей с ТИН ($X_{Bi}=-0,0063$). Наиболее выраженные нарушения функции по-

чек отмечались у детей, перенесших ОГН ($X_{Bi}=-0,154$). У пациентов с ГЛПС интегральный показатель был самым высоким — $X_{Bi}=0,0012$.

При обследовании детей через 1 год лучшее восстановление ренальных функций отмечено у детей, перенесших ГЛПС — $X_{Bi}=0,0003$, у данных пациентов функции почек практически полностью восстановились. У остальных больных отмечались низкие показатели, наихудшими они были у детей с ОГН ($X_{Bi}=0,0785$) и ГУС ($X_{Bi}=0,0123$) в анамнезе. Через 2 года после острой стадии болезни пониженными сохранялись интегральные показатели, отражающие ренальную функцию у детей, перенесших ОГН и ГУС (X_{Bi} ОГН=0,0465; X_{Bi} ГУС=0,0415).

Таким образом, использование СМА в комплексной оценке ренальных функций позволит провести дифференциальную диагностику болезни в острой стадии, оценить восстановление функции почек на различных этапах катamnестического наблюдения, выявить дальнейший прогноз заболевания, разработать тактику лечения данных пациентов.

86. О.В.Борисова

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ МОЛЕКУЛЫ АЛЬБУМИНА У ДЕТЕЙ В ОСТРОМ И ВОССТАНОВИТЕЛЬНОМ ПЕРИОДАХ ГЕМОЛИТИКО-УРЕМИЧЕСКОГО СИНДРОМА (ГУС) И ТУБУЛОИНТЕРСТИЦИАЛЬНОГО НЕФРИТА (ТИН)

г. Самара, Россия

O. V. Borisova

THE FUNCTIONAL STATE OF THE ALBUMIN MOLECULE IN CHILDREN IN ACUTE AND REHABILITATION PERIODS OF THE HEMOLYTIC-UREMIC SYNDROME AND TUBULO-INTERSTITIAL NEPHRITIS

Для определения функциональных свойств молекулы альбумина (ФСМА) нами обследованы 40 детей с ТИН вследствие перенесенного ГУС и 34 ребенка с ТИН другой этиологии, в качестве контроля взята группа практически здоровых детей ($n=30$). Все наблюдаемые были в возрасте от 1,5 до 15 лет. Параметры ФСМА исследованы флюоресцентным методом на анализаторе «АКЛ-01» с помощью набора реактивов «Зонд-альбумин». Определяли следующие показатели. Общая концентрация альбумина (ОКА) — соответствует биохимической концентрации альбумина, выражается в г/л. Эффективная концентрация альбумина (ЭКА) — характеризует функциональную активность его молекулы, выражается в г/л. Определяли расчетные величины [Добрецов Г.Е., 1994, Тугушева Ф.А. и др., 1998, Foster J.F., 1992]: индекс токсичности: $ИТ=(ОКА/ЭКА)-1$ и резерв связывания альбумина: $РСА=(ЭКА/ОКА) \cdot 100\%$, характеризующий долю свободных центров альбумина (в %), не заблокированных метаболитами или токсинами. Полученные данные представлены в табл. 1, 2.

Таблица 1

Показатели ФСМА в острую стадию заболевания и в различные периоды катamnестического наблюдения у детей с перенесенным ГУС ($\bar{X} \pm m$)

Показатели	ОПН, анурическая стадия (n=8)	ОПН, полиурия (n=8)	Через 3 мес (n=8)	Через 6 мес (n=8)	Через 1 год (n=8)
ОКА, г/л	46,3±1,7	48,2±1,1	47,6±1,2	48,7±1,1	49,1±1,2
ЭКА, г/л	28,5±1,5	29,2±1,2	31,2±1,2	34,3±1,7	33,4±0,65
РСА, %	61,2±1,3	60,5±2,5	60,9±2,2	70,4±1,2	68,0±2,7
ИТ	0,60±0,01	0,65±0,07	0,64±0,02	0,42±0,01	0,47±0,05

Таблица 2

Показатели ФСМА в острую стадию заболевания и через 6 мес у детей с тубуло-интерстициальным нефритом, не связанным с ГУС ($\bar{X} \pm m$)

Показатели	ТИН, I–II ст. активности (при поступлении ребенка в стационар) (n=16)	ТИН при выписке из стационара (n=10)	Через 6 мес (n=8)
ОКА, г/л	48,3±1,8	48,2±1,7	52,2±1,3
ЭКА, г/л	31,4±0,6	35,5±1,2	37,3±1,5
РСА, %	65,0±2,2	73,6±2,7	71,4±2,5
ИТ	0,54±0,07	0,35±0,04	0,39±0,05

Показатели ФСМА у здоровых детей, которые мы взяли за норму, следующие: ОКА — 53,4±1,4 г/л; ЭКА — 47,6±1,3; РСА — 89,1±1,6 и ИТ — 0,12±0,03. У детей, перенесших ГУС, имело место значительное снижение ФСМА (понижен ЭКА). При этом не выявлено снижения концентрации общего альбумина сыворотки крови, что можно объяснить малой его потерей посредством канальцевого и клубочкового механизма. У пациентов с ТИН после ГУС отмечена высокая степень интоксикации организма (повышен ИТ), что требует коррекции путем назначения мембраностабилизирующих препаратов.

Изменения ФСМА менее выражены у пациентов с ТИН другой этиологии.

Полученные данные свидетельствуют о значительном нарушении ФСМА сыворотки крови у детей с ТИН после ГУС, что требует неоднократного обследования этих пациентов для определения дальнейшего прогноза заболевания, разработки тактики диспансеризации и реабилитации.

87. А.Бургал, Н.Е.Конькова, В.В.Длин, М.С.Игнатова, И.В.Леонтьева

РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВАЯ СИСТЕМА И АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ У ДЕТЕЙ С ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ

Москва, Россия

A.Burgal, N.E.Konkova, V.V.Dlin, M.S.Ignatova, I.V.Leontieva

THE RENIN-ANGIOTENSIN SYSTEM AND ARTERIAL PRESSURE IN CHILDREN WITH GLOMERULONEPHRITIS

Цель работы. Определить характер изменений ренин-ангиотензиновой системы и артериальное давление (АД) у детей с различными клиническими формами гломерулонефрита (ГН).

Материалы и методы исследования. Обследованы 37 детей с ГН в возрасте от 5 до 15 лет, в том числе 7 больных — со смешанной формой ГН, 13 — с нефротической формой ГН и 17 — с гематурической формой ГН. Группы по полу и возрасту достоверно не отличались. Специальное обследование включало определение циркадного ритма АД на основании его суточного мониторирования на приборе АВРМ-02 (фирма «Медитек», Венгрия). Параллельно проводили исследование уровня ренина (Р) и ангиотензина I (АI) в плазме крови радиоиммунологическим методом с использованием тест-системы REN-СТ2 (Франция) на приборе Wallac 1270 Rackgamma II (фирма LKB, Франция).

Результаты. При проведении сопоставления уровня Р, АI и нарушения суточного ритма АД выделены 6 вариантов сочетаний, в том числе 5 патологических. За нормальный вариант принято отсутствие суточного ритма АД у детей с нормальным уровнем Р, АI. У детей со смешанной формой ГН встречаются только патологические варианты, причем преоб-

ладают варианты с повышенным уровнем Р и АI в сочетании с высоким гипертоническим или нормальным временным индексом (ВИ). При нефротической форме ГН преобладает нормальный вариант, но у части детей выявляются патологические варианты с повышенным уровнем Р и АI. При гематурической форме ГН чаще по сравнению с нефротической формой ГН встречаются дети с нормальным или повышенным по гипотонии ВИ и разными уровнями Р и АI.

Таким образом, патологические варианты встречаются достоверно чаще у детей со смешанной формой ГН. Установлены различия патологических вариантов при нефротической и гематурической формах ГН. Если для нефротической формы характерны патологические варианты с повышенным уровнем Р и/или АI, то для гематурической — варианты с повышенным ВИ по гипотонии. Полученные результаты указывают на различные патогенетические механизмы, влияющие на изменение циркадного ритма АД у детей с различными клиническими вариантами ГН.

88. А.Н.Васильев, А.Ш.Румянцев

ПРИМЕНЕНИЕ ОМЕГА-ЭРИТРОПОЭТИНА ДЛЯ КОРРЕКЦИИ АНЕМИИ У БОЛЬНЫХ, НАХОДЯЩИХСЯ НА ХРОНИЧЕСКОМ ГЕМОДИАЛИЗЕ (ГД)

Санкт-Петербург, Россия

A.N.Vasiliev, A.Sh.Rumyantsev

USING OMEGA-ERYTHROPOIETIN FOR CORRECTION OF ANEMIA IN PATIENTS ON CHRONIC HEMODIALYSIS

Появление новой генерации рекомбинантных эритропоэтинов — в частности, эритропоэтина-омега — позволяет надеяться на возможную эффективность применения минимальных доз препарата. В связи с этим 10 больным проводили лечение Эпомаксом [рекомбинантный человеческий эритропоэтин-омега (РЧЭПО) производства фирмы Lek, Словения] подкожно в дозе 10,4±1,8 МЕ/кг 3 раза в неделю. Данная доза была достоверно ниже, чем в группах больных, получавших Рекормон: соответственно, 37,0±2,6 и 19,9±1,3 МЕ/кг 3 раза в неделю, $p < 0,01$. Для исследования были отобраны клинически стабильные больные. Среди них были 3 мужчин и 7 женщин в возрасте от 36 до 64 лет. Основным диагнозом в 8 случаях являлся хронический гломерулонефрит, в одном — хронический пиелонефрит и в одном — вторичный амилоидоз, развившийся вследствие ревматоидного артрита. Длительность мочевого синдрома составляла 9,8±1,8 лет, длительность артериальной гипертензии — 8,1±1,8 лет, длительность ХПН — 5,8±1,3 года. Все больные получали терапию бикарбонатным ГД в течение 51,3±15,8 мес. Среди сопутствующих заболеваний хронический гепатит был выявлен у 5 женщин, ИБС — у 2 мужчин и 1 женщины, язвенная болезнь — у 2 женщин. Так как к моменту начала лечения Эпомаксом у нас уже накопился определенный опыт работы с РЧЭПО, особое внимание было обращено на проведение адекватного ГД и назначение полноценной диеты у всех наблюдаемых, т. е. можно сказать, что больных активно готовили к началу лечения в сроки от 2 до 6 мес. За этот период масса тела пациентов имела тенденцию к увеличению 64,36±2,8 и 66,35±3,5 кг ($t=0,45$, $p>0,1$).

Выраженность анемии у больных была умеренной. Показатели обмена белков и адекватности ГД — оптимальными. В группе пациентов, получавших Эпомакс, исходная концентрация мочевины до ГД была достаточно высокой: 30,7±2,0 ммоль/л. В то же время такие показатели пищевого статуса, как индекс Кетле, концентрация общего белка и альбумина крови у больных были хорошими, что говорило об отсутствии белково-энергетической недостаточности и

позволило предположить, что относительно высокий уровень мочевины крови был связан с питанием. Данное предположение подтвердилось при проведении множественного пошагового регрессионного анализа ($R^2=0,96$; $F=39,3$; $p<0,0001$).

При условии адекватных ГД и диетотерапии степень анемии зависела только от массы эритроцитов, как до, так и после терапии Эпомаксом, т. е. при условии снижения выраженности основной причины катаболизма белков — уремической интоксикации — при адекватном ГД, а также значительном поступлении экзогенных аминокислот концентрация гемоглобина крови зависела от активности его синтеза. Можно сделать вывод о том, что активный диализ и полноценная диета позволяют существенно снизить дозу РЧЭПО, необходимую для достижения целевого гемоглобина.

Длительность периода достижения целевого гемоглобина составила $7,9 \pm 0,6$ нед. Побочных эффектов препарата за это время выявлено не было. Продолжительность данного периода зависела от количества эритроцитов, концентрации общего белка, альбумина и мочевины ($R^2=0,96$; $F=24,7$; $p<0,004$). Следовательно, можно сказать, что длительность начального периода терапии определялась по сути комбинацией двух процессов — синтетической активностью красного костного мозга и состоянием обмена белка.

Полученные данные позволяют говорить о том, что анемия у диализных больных носит метаболический характер. При условии адекватного диализа и корректно подобранной диетотерапии эффективная доза эпоэтина-омега может быть ниже дозы эпоэтина-бета в 3–4 раза.

89. Л.А.Габбасова, Л.И.Бахарева, Е.П.Клетрова
ПРОБЛЕМЫ ЭТИОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКИХ
ПИЕЛОНЕФРИТОВ

г. Челябинск, Россия

L.A.Gabbasova, L.I.Bakhareva, E.P.Kletrova
PROBLEMS OF ETIOTROPIC THERAPY OF CHRONIC
PYELONEPHRITES

Хронический пиелонефрит является самым распространенным заболеванием почек. По данным статистики, заболеванию чаще подвержены девочки и женщины, а среди людей пожилого возраста преобладают мужчины. По публикациям последних лет частота выявляемости возбудителей распределяется в следующем порядке: *E.coli*, *Enterobacter*, *Staph. saprophyticus*, *Klebsiella* spp., *Proteus mirabilis*. С учетом частоты выявляемости данных возбудителей в стандартные схемы эмпирической антибактериальной терапии включены такие группы препаратов, как фторхинолоны, амоксициллин, клавулановая кислота, цефалоспорины II–III поколения, аминогликозиды, сохраняются аминопенициллины для парентерального введения, нефтрорированные хинолоны, триметоприм.

Мы провели анализ микрофлоры мочи у больных с обострением хронического пиелонефрита, госпитализированных в Городской нефрологический центр г. Челябинска в 2000 г. Исследуемая группа состояла из 96 человек — 28 мужчин и 68 женщин. По результатам исследования наиболее часто встречались следующие возбудители: *E.coli* (38,4%), *Enterobacter* (20,3%), за ними следуют *Klebsiella* (13,4%), *Proteus mirabilis* (6,1%), *Enterococcus* (5,6%). Не было выявления синегнойной палочки. Учитывая исходные различия микрофлоры промежности у мужчин и женщин, мы провели анализ выявления возбудителей в моче по половому признаку. У мужчин достоверно преобладали *Enterobacter*, *Enterococcus*, у женщин — *E.coli*, *Klebsiella*, *Proteus*. Интерес вызывают и результаты определения чувствительности этих возбудителей к антибиотикам. При эмпирическом выборе антибиотиков активность препарата в отноше-

нии предполагаемого возбудителя должна определяться не менее, чем в 74% случаев. В нашем исследовании препаратами, пригодными для эмпирической терапии, из 13 изученных антибиотиков оказались только ципрофлоксацин и нолицин, но даже они остаются неэффективными в отношении *Enterococcus*.

Полученные результаты подтверждают, что приоритетным направлением в выборе антибактериальных препаратов в лечении обострений хронического пиелонефрита должен быть метод индивидуального подбора препарата путем идентификации возбудителя и определения его чувствительности к антибиотикам.

90. П.В.Гавриленков, Е.Д.Суглобова, В.Н.Спиридонов, Ю.А.Борисов, И.М.Кузнецова, Э.Б.Лебедева

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ МЕМБРАН
ЭРИТРОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ, ПОЛУЧАЮЩИХ ЛЕЧЕНИЕ
НОРМОКАЛЬЦИЕВЫМ И НИЗКОКАЛЬЦИЕВЫМ
ХРОНИЧЕСКИМ ГЕМОДИАЛИЗОМ

Санкт-Петербург, Россия

P.V.Gavrilentkov, E.D.Suglobova, V.N.Spiridonov,
Yu.A.Borisov, I.M.Kuznetsova, E.B.Lebedeva

COMPARATIVE ASSESSMENT OF THE STATE OF ERYTHROCYTE
MEMBRANES IN PATIENTS ON NORMOCALCIUM AND LOW
CALCIUM CHRONIC HEMODIALYSIS

Очевидно, что хронический гемодиализ, являющийся основным методом заместительной терапии при хронической почечной недостаточности, оказывает влияние на органы и системы организма на всех уровнях, начиная с клеточного. Маркерной характеристикой целостности клеточных элементов, в соответствии с теорией Болдырева-Скулачева, является градиент концентраций макроэлектронных катионов, в частности, K^+ . Макроэлектронный пул K^+ в клеточных элементах крови тесно связан с пулом Ca^{2+} . В настоящей работе произведена сравнительная оценка особенностей обмена K^+ у здоровых доноров и пациентов, получавших лечение хроническим гемодиализом: нормокальциевым (с концентрацией Ca в диализирующем растворе $1,75$ ммоль/л), с одной стороны, и низкокальциевым (с концентрацией Ca в диализирующем растворе $1,25$ ммоль/л), с другой.

Объектом исследования служили эритроциты — отмытые от плазмы солевым раствором и находящиеся либо в нем, либо ресуспендированные в гомологичной плазме крови. Для оценки целостности билипидного слоя клеточных мембран эритроциты подвергали воздействию каналообразующего агента — полиенового антибиотика нистатина и регистрировали динамику внеклеточной концентрации K^+ методом ионометрии. Ингибитором Na^+ , K^+ -АТФазы служил убаин. О состоянии мембранного цитоскелета судили по длительности ультразвукового гемолиза, а также определяли осмотическую резистентность эритроцитов.

В ходе исследования установлено, что у больных, находящихся на хроническом гемодиализе, по сравнению со здоровыми донорами, достоверно снижена резистентность билипидного слоя мембран эритроцитов к действию каналоформера (в 1,5 раза) при сохранении в обоих случаях стабилизирующих свойств плазмы. Вместе с тем при сравнении такой резистентности у двух групп больных, одна из которых находилась на нормокальциевом, а другая — на низкокальциевом гемодиализе, не выявлено достоверных различий этой характеристики. Это позволяет сделать вывод об отсутствии сколько-нибудь существенных различий в состоянии билипидного слоя эритроцитарных мембран при использовании того или иного варианта гемодиализа (низкокальциевого либо нормокальциевого). С другой стороны, для эритроцитов группы больных, находящихся на низкокальциевом гемодиализе, выявлено достоверное

уменьшение длительности ультразвукового гемолиза после сеанса гемодиализа ($t=4,39$; $p<0,0005$).

При измерении осмотической стойкости эритроцитов непосредственно в ходе гемодиализа показали, что во время низкокальциевого сеанса осмотическая резистентность существенно не менялась, тогда как при проведении нормокальциевой процедуры наблюдался рост данного параметра более чем на четверть ($43,7\pm2,6$ против $52,8\pm2,6$; $t=-4,33$; $p<0,00005$). Осмотическая резистентность у больных на низкокальциевом гемодиализе была достоверно меньше, чем у пациентов, получавших стандартный гемодиализ (до сеанса гемодиализа — $43,8\pm5,46$ против $19,39\pm3,01$; $t=4,80$; $p<0,00001$; после сеанса гемодиализа — $57,14\pm5,61$ против $21,52\pm3,38$; $t=5,28$; $p<0,00001$).

Таким образом, хронический гемодиализ, в любом случае приводящий к дестабилизации эритроцитарных мембран, в своем нормокальциевом варианте оказывает более шалашее воздействие на мембранный цитоскелет по сравнению с низкокальциевой модификацией метода.

91. А.М.Герасимов, С.Ю.Штрыголь

ПОКАЗАТЕЛИ ВОДНО-СОЛЕВОГО ОБМЕНА И ВЫДЕЛИТЕЛЬНОЙ ФУНКЦИИ ПОЧЕК У ЖЕНЩИН С БЕСПЛОДИЕМ РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ

г. Иваново, Россия

A.M.Gerasimov, S.Yu.Shtrygol

THE PARAMETERS OF WATER-SALT METABOLISM AND EXCRETORY FUNCTION OF THE KIDNEYS IN WOMEN WITH INFERTILITY OF DIFFERENT ETIOLOGY

В акушерстве и гинекологии водно-солевой обмен изучается главным образом при беременности. Данных о его состоянии при бесплодии почти нет. Важность разработки этой проблемы обусловлена тем, что регуляция электролитного состава перитонеальной жидкости (ПЖ) — среды, обеспечивающей оплодотворение и начальные стадии эмбриогенеза, может стать мишенью для терапевтического воздействия. Обследованы 73 женщины 20–37 лет. У 7 из них (контроль) генеративная функция была реализована, у 42 — имел место наружный эндометриоз в ассоциации с бесплодием, у 24 — трубно-перитонеальное бесплодие, обусловленное хроническим сальпингитом. В венозной крови и ПЖ, взятых при лапароскопии, определяли концентрацию ионов Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} . Функцию почек исследовали перед лапароскопией в условиях спонтанного мочеотделения. Регистрировали диурез, рассчитывали парциальные функции почек по клиренсу эндогенного креатинина и экскрецию электролитов.

Концентрации электролитов в крови у всех женщин, независимо от состояния их генеративной функции, были практически одинаковыми и существенно не отличались от нормы. Показатели выделительной функции почек изменялись. Прослеживалась тенденция к увеличению диуреза за счет уменьшения канальцевой реабсорбции. Возраста экскреция K^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+} . В контрольной группе экскреция Na^+ , K^+ или Ca^{2+} достоверно коррелировала с перитонеальной концентрацией K^+ , а экскреция Mg^{2+} — с перитонеальной концентрацией Na^+ и K^+ (прямая связь) и Ca^{2+} (обратная связь). Значимых корреляций между экскрецией каждого электролита и его содержания в крови и моче не было. При наружном эндометриозе отрицательная корреляция между экскрецией Mg^{2+} и концентрацией Ca^{2+} в ПЖ трансформировалась в положительную и появлялась положительная связь между экскрецией всех электролитов, кроме Ca^{2+} , и их концентрацией в моче. При сальпингите выявлялась отрицательная связь между экскрецией Mg^{2+} и концентрацией Ca^{2+} в крови, положительная связь между экскрецией Ca^{2+} и сывороточным Mg^{2+} . Отмечались также

положительные корреляции между экскрецией Na^+ или K^+ и их содержанием в ПЖ, а также между экскрецией Mg^{2+} и уровнем K^+ в ПЖ. Взаимосвязь между экскрецией кальция и концентрацией K^+ в ПЖ исчезала, но появлялась сильная связь между экскрецией Na^+ и экскрецией K^+ , а также уровнем Mg^{2+} в ПЖ. Появлялась прямая связь экскреции Na^+ , Ca^{2+} и Mg^{2+} и их концентрации в моче.

Представленные данные свидетельствуют о значительных сдвигах показателей водно-солевого гомеостаза и выделительной функции почек при гинекологических заболеваниях, приводящих к бесплодию. Выявленные нарушения могут иметь отношения к патогенезу infertility и требуют фармакологической и немедикаментозной коррекции.

92. Н.Д.Григорьева, А.Г.Кучер

ВЛИЯНИЕ ДЛИТЕЛЬНОГО ПРИЕМА СОЕВОГО ИЗОЛЯТА «SUPRO 760» НА АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У ПАЦИЕНТОВ МУЖСКОГО ПОЛА, ПОЛУЧАЮЩИХ ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕМОДИАЛИЗОМ

Санкт-Петербург, Россия

N.D.Grigrorieva, A.G.Kucher

THE INFLUENCE OF CONTINUOUS INTAKE OF SOY BEAN ISOLATE «SUPRO 760» UPON ANTHROPOMETRICAL INDICES IN MALE PATIENTS ON CHRONIC HEMODIALYSIS

Обследованы 25 больных (17 мужчин в основной и 8 мужчин в контрольной группе) с хронической почечной недостаточностью, получающих лечение хроническим гемодиализом. У пациентов раз в три месяца в течение года производили измерения массы тела, кожно-жировых складок, окружности плеча, вычисление по формулам роста-весовых показателей, абсолютной и процента жировой массы, активной массы тела, окружности мышц плеча. Кожно-жировые складки измеряли над трицепсом, бицепсом, под лопаткой и на животе, после чего производили расчет жировой массы по формуле. Активную массу тела (АМТ) определяли путем вычитания жировой массы от общей.

В течение года врач-диетолог проводил коррекцию рациона. Больным было предложено увеличить потребление белков до 1,2 г/кг массы тела в сутки, при энергетической обеспеченности не менее 35 ккал/кг массы тела в сутки. В основной группе потребление белков было увеличено с помощью пищевой добавки — соевого изолята «SUPRO 760» в дозе 0,3 г/кг массы тела в сутки.

Пациенты основной и контрольной группы перед началом исследования по антропометрическим показателям — роста-весовым и компонентным (жировой и АМТ) — достоверно не различались. На фоне приема препарата «SUPRO 760» у больных отмечался рост массы тела, причем в большей степени за счет увеличения АМТ ($55\pm1,17$ кг до $57,46\pm0,08$ кг), чем за счет возрастания подкожно-жировой клетчатки (в процентном соотношении с $14,94\pm1,25$ до $15,26\pm0,09$), тогда как в контрольной группе за этот же период времени отмечалось снижение АМТ ($54,51\pm3,2$ кг до $52,7\pm1,4$ кг) и увеличение процента жировой массы в организме ($17,07\pm2,42$ до $18,93\pm0,43$). Эти колебания в каждой группе не достигли достоверных различий, однако рост жировой массы в контрольной группе на протяжении исследования привел к появлению значимой разницы между двумя группами по этому показателю ($p<0,01$).

Также на фоне приема препарата отмечен рост обхвата плеча ($25,5\pm0,34$ см до $26,67\pm0,26$ см) и обхвата бицепса ($23,25\pm0,29$ см до $24\pm0,17$ см) в основной группе, причем рост обхвата плеча был значимым ($p<0,01$), тогда как в контрольной группе эти показатели несколько снизились (обхват плеча — с $26,8\pm0,58$ см до $26,4\pm0,31$ см, обхват бицепса — с $24,5\pm0,49$ см до $24\pm0,23$ см), но недостоверно ($p>0,05$).

Приведенные сведения демонстрируют эффективность этой пищевой добавки для коррекции антропометрических показателей недостаточного питания.

93. О.А.Дегтерева, Н.Ю.Крюкова, О.В.Астафьева
 СОНОГРАФИЧЕСКИЕ И СЦИНТИГРАФИЧЕСКИЕ
 ПАРАЛЛЕЛИ В ОЦЕНКЕ СОСТОЯНИЯ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ
 С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Санкт-Петербург, Россия

O.A.Degtereva, N.Yu.Kryukova, O.V.Astafieva
 THE SONOGRAPHIC AND SCINTIGRAPHIC PARALLELS IN THE
 ASSESSMENT OF STATE OF THE KIDNEYS IN PATIENTS WITH
 DIABETES MELLITUS

У 24 пациентов с инсулинзависимым сахарным диабетом (ИЗСД) и у 14 пациентов с инсулиннезависимым сахарным диабетом (ИНЗСД) проведены сопоставления сонографически определяемых размеров почек и секреторно-эвакуаторной их функцией по данным динамической сцинтиграфии с раствором ^{123}I натрия ортоидогипурата;

Все 38 обследованных пациентов имели клиническую стадию диабетической нефропатии с суточной потерей белка от следовой до 7,5 г/сут и сохранившую азотовыделительную функцию почек.

Нормированные на стандартную поверхность тела средние значения объемов обеих почек были, согласно данным литературы, распределены на 3 группы сравнения: объемы менее 130 см³ считались маленькими, свыше 170 см³ — большими, соответственно, более 130 и менее 170 см³ — средними.

Данные динамической сцинтиграфии оценивались визуально и полуколичественным методом.

Среди пациентов с ИЗСД нарушение секреторно-эвакуаторной функции (в основном средней и легкой степени) были обнаружены у 50% пациентов с маленькими почками, у 20% пациентов — со средними почками и у 77% пациентов — с большими почками. Среди пациентов с ИНЗСД нарушение секреторно-эвакуаторной функции почек были обнаружены у 67% пациентов с маленькими почками, у 33% пациентов — со средними почками и у 100% пациентов — с большими почками.

Таким образом, уже на доазотемическом уровне пациенты с диабетической нефропатией и большими почками имеют наибольший риск снижения секреторно-эвакуаторной функции по сравнению с аналогичными пациентами с меньшими размерами почек.

94. И.Г.Дзгоев

ВЛИЯНИЕ МИНЕРАЛЬНОЙ ВОДЫ «ТИБ-2»
 НА ПОКАЗАТЕЛИ РАБОТЫ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ
 С ХРОНИЧЕСКИМ ПИЕЛОНЕФРИТОМ

г. Владикавказ, Россия

I.G.Dzhioev

THE INFLUENCE OF MINERAL WATER «TIB-2» UPON
 THE INDICES OF KIDNEY FUNCTIONING IN PATIENTS
 WITH CHRONIC PYELONEPHRITIS

Ранее нами были проведены экспериментальные исследования на животных по изучению влияния минеральной воды Северной Осетии «Тиб-2» на некоторые показатели работы почек в норме и при их токсическом поражении. Для выявления лечебного эффекта минеральной воды на больных были организованы две экспедиции к источнику, где у 10 здоровых человека, составляющих контрольную группу, и 44 больных-добровольцев с хроническим пиелонефритом (первичным, вторичным калькулезным) и мочекаменной болезнью в начале и после курсового в течение 20–22 дней приема «Тиб-2» определяли концентрацию креатинина и мо-

чевины в плазме крови, их выведение с мочой, экскрецию натрия, калия, кальция, магния и фосфора, pH мочи, проводили общий анализ мочи и крови, рассчитывали клубочковую фильтрацию и канальцевую реабсорбцию воды. Все обследуемые принимали минеральную воду из источника по 200–300 мл за 1 1/2 ч до еды. Другой терапии, кроме гипотензивной по показаниям, больные не принимали.

При проведении курсового приема минеральной воды общее состояние улучшилось у всех больных. Нормализовались показатели крови и мочевого осадка. У 50% больных уменьшились и исчезли боли в поясничной области, а у 10% — самостоятельно, относительно безболезненно, отошли небольшие конкременты. Исследование функционального состояния почек до и после курсового приема «Тиб-2» показало достоверное увеличение суточного диуреза, уменьшение уровня креатинина и мочевины в крови и повышение их экскреции с мочой, т. е. улучшилась азотовыделительная функция почек. Увеличилась клубочковая фильтрация, повысилась экскреция с мочой натрия и магния, что способствовало повышению диуреза и, действуя спазмолитически, создавало анальгезирующий эффект. Таким образом, мы считаем целесообразным применение минеральной воды «Тиб-2» вне обострения при лечении хронического пиелонефрита и мочекаменной болезни.

95. С.В.Дятлова, А.Н.Шишкин

ИЗМЕНЕНИЕ СКОРОСТИ КЛУБОЧКОВОЙ ФИЛЬТРАЦИИ
 ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ
 СО СНИЖЕННОЙ ФУНКЦИЕЙ ПОЧЕК РАЗЛИЧНЫМИ
 ГИПОТЕНЗИВНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

Санкт-Петербург, Россия

S.V.Dyatlova, A.N.Shishkin

CHANGES OF THE GLOMERULAR FILTRATION RATE
 IN TREATMENT OF GLOMERULONEPHRITIS PATIENTS
 WITH A REDUCED FUNCTION OF THE KIDNEYS USING
 DIFFERENT HYPOTENSIVE MEDICINES

Целью настоящей работы явилось изучение влияния различных гипотензивных препаратов (ингибиторов АПФ и блокаторов кальциевых каналов) на прогрессирование хронической почечной недостаточности.

В исследование были включены 37 больных с хроническим гломерулонефритом с нарушением функционального состояния почек различной степени (креатинин крови — от 0,176 до 1,16 ммоль/л, клиренс креатинина не превышал 50 мл/мин). Обследованные разделены на 3 группы в зависимости от применяемых гипотензивных средств: 13 больных получали лечение дилтиаземом, 12 — капотеном и 12 — эднитом, дозировку для каждого больного подбирали индивидуально с учетом тяжести артериальной гипертензии. Курс лечения составил 4 нед. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) определяли до и в процессе лечения.

Исходные показатели СКФ и креатинина крови в группах были идентичны. На фоне проводимой терапии у больных первой группы, получавших дилтиазем, отмечено достоверное снижение скорости клубочковой фильтрации у 9 (69,2%) человек ($p < 0,05$). При сопоставительном анализе влияния ингибиторов АПФ: капотена и эднита на СКФ получены сходные результаты. У большинства больных этих групп СКФ достоверно не менялась ($p > 0,05$), но имелась тенденция к ее увеличению. И только у 3 (25%) человек в группе капотена и у 2 (16,6%) в группе эднита отмечалось снижение скорости клубочковой фильтрации и увеличение креатинина плазмы, но статистически не достоверное ($p > 0,05$). В сравнении с блокатором кальциевых каналов дилтиаземом ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента капотен и эднит давали более значимый и стойкий гипотензивный эффект.

Таким образом, проведенный анализ показал, что у больных с гломерулонефритом со сниженной функцией по-

чек наиболее благоприятный эффект наблюдался в группах, получавших лечение капотеном и эднитом, что с учетом стойкого гипотензивного эффекта делает эти препараты наиболее предпочтительными.

96. И.П.Ермакова, Н.А.Томила, И.Э.Бородулин, О.Н.Котенко, В.П.Бузулина, И.А.Пронченко

СОПРЯЖЕННЫЙ С НАТРИЕМ И АКТИВНЫЙ КАНАЛЬЦЕВЫЙ ТРАНСПОРТ КАЛЬЦИЯ ПОСЛЕ АЛЛОТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ (АТП)

Москва, Россия

I.P.Ermakova, N.A.Tomilina, I.E.Borodulin, O.N.Kotenko, V.P.Buzulina, I.A.Pronchenko

COUPLED WITH SODIUM AND ACTIVE TUBULAR TRANSPORT OF CALCIUM AFTER ALLOTRANSPLANTATION OF A KIDNEY

Канальцевый транспорт кальция изучен у 75 больных после АТП на фоне трехкомпонентной иммуносупрессии (циклоsporин, глюкокортикоиды, азатиоприн). У 56 пациентов функция трансплантата была стабильно удовлетворительной (УФТЦ), у 12 было хроническое отторжение пересаженной почки (ХОТ), у 7 — эпизоды нефротоксичности циклоsporина (ЦНТ), а также у 7 больных с удовлетворительной функцией трансплантата, получавших двухкомпонентную иммуносупрессию (глюкокортикоиды и азатиоприн) (УФТ) и 11 здоровых (З). Реабсорбцию кальция (РК) оценивали на основании его экскретируемой фракции в 2 утренних порциях мочи; реабсорбцию в проксимальном канальце (ПР) — по величине экскретируемой фракции лития, а в дистальном канальце (ДР) — по уровню дистальной фракционной экскреции кальция. Состояние активной реабсорбции кальция (АРК) — по Т-критерию отклонений реабсорбции кальция от реабсорбции натрия. У 49 больных УФТЦ РК оказалась по сравнению с 3 повышенной, что было связано с увеличением ПР при нормальной величине ДР. Снижение РК у 7 больных УФТЦ ассоциировалось со снижением ДР, притом было обусловлено снижением как реабсорбции натрия, так и АРК. При ХОТ понижение РК наблюдалось достоверно чаще, чем при УФТЦ и реализовывалось теми же механизмами. У 7 больных ХОТ РК была нормальной во всех отделах нефрона, как и в группе УФТ. Однако нормальная величина ДР достигалась как при двух-, так и при трехкомпонентной иммуносупрессии благодаря сочетанию снижения РК, сопряженной с реабсорбцией натрия, и усиления АРК. Связи между АРК и уровнем ПТГ выявить не удалось как при УФТЦ, так и при ХОТ. ЦНТ у большинства больных ассоциировалась с увеличением ПР, при том более значительном, чем при УФТЦ, что сопровождалось повышением РК. Таким образом, увеличение проксимальной реабсорбции кальция, видимо, обусловлено действием циклоsporина. Снижение дистальной, сопряженной с натрием, реабсорбции кальция, наиболее вероятно, связано с действием глюкокортикоидов. Механизм усиления активной реабсорбции кальция остается неясным.

97. А.М.Есаян, Н.В.Найденова, Ю.А.Ермаков
ВЛИЯНИЕ ОМАПАТРИЛАТА-ИНГИБИТОРА НЕЙТРАЛЬНОЙ ЭНДОПЕПТИДАЗЫ — НА ТЕМПЫ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Санкт-Петербург, Россия

A.M.Essayan, N.V.Najdenova, Yu.A.Ermakov
THE INFLUENCE OF OMAPATRILAT-AN INHIBITOR OF NEUTRAL ENDOPEPTIDASE — ON THE RATE OF PROGRESSION OF CHRONIC RENAL FAILURE

Мы проанализировали скорость прогрессирования хронической почечной недостаточности (ХПН) пациентов с начальной или умеренной азотемией, принимавших ОМАПАТ-

РИЛАТ (Bristol-Myers Squibb). Препарат является первым представителем новой группы лекарственных средств, сочетающих в себе свойства ингибитора нейтральной эндопептидазы, ингибитора ангиотензинконвертирующего фермента и стимулятора атриального натрийуретического гормона.

Обследованы 7 пациентов (мужчин — 3, женщин — 4) в возрасте от 42 до 70 лет с различными заболеваниями почек в стадии ХПН. Всем пациентам производили суточное мониторирование артериального давления (АД) с помощью аппарата АВРМ-02 (Венгрия). Определяли среднесуточное АД, динамику суточной потери белка (СПБ) до и после 6-месячного приема препарата; скорость прогрессирования ХПН по динамике снижения показателя, обратного уровню креатинина в сыворотке (1/Scr). Доза препарата титровалась от 10 до 80 с целью достижения желаемого АД до 130/85 мм рт. ст.

Результаты наблюдения за пациентами представлены в таблице.

Скорость прогрессирования ХПН, среднее АД, и динамика суточной потери белка у пациентов, получавших ОМАПАТРИЛАТ

Пациенты, №	Скорость прогрессирования ХПН $\Delta 1/Scr$ (л/ммоль·мес)	АД _{ср.}	Δ СПБ, %
1	-0,007	111	-59
2	0	119	-65
3	0	95	-33
4	-0,002	98	-46
5	-0,013	117	+84
6	-0,003	99	-31
7	-0,0017	91	-44

Обращает на себя внимание крайне низкая скорость прогрессирования ХПН у больных, принимавших ОМАПАТРИЛАТ (у 2 пациентов данный показатель был равен 0!). Исключением является пациент № 5, единственный, у которого отмечалось нарастание суточной протеинурии на 84% в сочетании с достаточно высокими цифрами АД, несмотря на проводимую терапию.

Методом множественного регрессионного анализа установлена высокодостоверная зависимость скорости прогрессирования ХПН от уровня среднего АД и динамики СПБ ($p < 0,0115$).

Таким образом, можно сделать предварительное заключение, что новый препарат — ОМАПАТРИЛАТ — эффективно снижает как АД, так и СПБ у больных с ХПН, замедляя при этом темпы нарастания азотемии.

98. А.М.Жирков, Ф.Ю.Тумаров

НЕКОТОРЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ БАРЬЕРНОЙ ФУНКЦИИ ПОЧЕК ПРИ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА

Санкт-Петербург, Россия

A.M.Zhirkov, F.Yu.Tumarov

CERTAIN INDICES OF THE BARRIER FUNCTION OF THE KIDNEYS IN MYOCARDIAL INFARCTION

Общеизвестна концепция российских физиологов о биологических барьерах. Почки представляют собой типичный пример такой организации функции барьера. В настоящее время имеются данные об изменении проницаемости почечного барьера для химических веществ при инфаркте миокарда.

Целью данного исследования явилось изучение самостоятельного значения показателей кислотно-щелочного ба-

ланса и физических свойств крови и мочи при инфаркте миокарда.

Обследованы 120 больных с инфарктом миокарда, находившихся на лечении в клинике кардиологии НИИ скорой помощи им. И.И.Джанелидзе. Наряду с оценкой клинической картины по стандартной формализованной схеме изучены показатели кислотно-основного состояния венозной и артериальной крови, а также спектры поглощения и люминесценции сыворотки крови и мочи.

Установлено, что в нормальных условиях существует определенное артериовенозное различие концентрации кислорода, углекислого газа и рН крови. При этом достаточно стабильны рН мочи и оптические характеристики сыворотки крови и мочи. При инфаркте миокарда изменения рН мочи и ее оптических характеристик гораздо более существенны. Оказалось, что эти изменения достоверно коррелируют с угрозой осложненного течения заболевания.

На основании собственных и литературных данных делается вывод о возможном самостоятельном значении показателей рН и оптических свойств мочи в прогнозировании течения и оценки особенностей патогенеза инфаркта миокарда.

99. Н.Н.Захарьева

РОЛЬ ТИПОЛОГИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ
ГЕМОДИНАМИКИ И ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ
В ОЦЕНКЕ ФУНКЦИЙ ПОЧЕК ПРИ НЕФРИТАХ У ДЕТЕЙ

г. Волгоград, Россия

N.N.Zakharieva

THE ROLE OF TYPOLOGICAL CHARACTERISTICS
OF HEMODYNAMICS AND VEGETATIVE NERVOUS SYSTEM
IN THE ESTIMATION OF FUNCTIONS OF KIDNEYS
IN CHILDREN WITH NEPHRITES

В оценке функционального состояния почек при нефритах актуальным является выбор методологии проводимых исследований, а также разработка критериев оценки и изучение его механизмов. По мнению П.К. Анохина (1937), сохранению устойчивости функциональных систем служат системные механизмы регуляции физиологических функций организма. В последние годы физиологами опубликованы исследования, позволяющие оценить функциональное состояние организма человека на основе выявления типов вегетативных регуляций и кровообращения [Глазачев О.С., 1997, Осадшая Л.Б., 1997]. Оценка системных механизмов регуляции в организации функции почек при приобретенных нефритах предпринята впервые.

Исследовалось функциональное состояние почек при пиелонефрите и гломерулонефрите у детей в зависимости от индивидуально-типологических особенностей организма. Под наблюдением были 141 больной с пиелонефритом (ПН) (16 — с острым ПН, 125 — с обострением хронического пиелонефрита) и 46 — с гломерулонефритом (ГН) (29 человек — с нефритическим вариантом, 17 — с нефротическим) в возрасте от 9 до 14 лет. Все дети находились в активной стадии заболевания, имели нарушение функций почек. Обследование было проведено в условиях нефрологического отделения Муниципальной детской больницы № 8 г. Волгограда.

Индивидуально-типологические характеристики определяли на основании исследования типов кровообращения (гиперкинетический, эукинетический, гипокинетический) и типов вегетативных регуляций организма (симпатикотонический, нормотонический, ваготонический). В зависимости от типологических характеристик оценены функции почек по данным радиоизотопной ренографии и лабораторных тестов, изучены корреляционные взаимосвязи показателей функций почек и их взаимодействие с показателями вегетативных регуляций.

Установлено, что при эукинетическом типе кровообращения чаще всего обнаруживается нормотонический тип вегетативных регуляций (1-я группа). У больных с гиперкинетическим типом гемодинамики преобладают симпатотонические регуляции (2-я группа), у больных с гипокинетическим типом — ваготонические (3-я группа). Больные 1-й группы, независимо от нозологической формы нефрита, имели незначительные нарушения функций почек (по сравнению с возрастной нормой) по данным ренограммы, фильтрации и реабсорбции, наиболее благоприятное течение заболевания по срокам купирования критериев активности (нормализация гемограммы, протеинограммы, коагулограммы, иммунограммы), реже давали рецидивы заболевания при наблюдении в катамнезе. Больные 2-й группы, по сравнению с первой, имели наиболее неблагоприятные характеристики функций почек, медленнее купировали активность воспаления, в катамнезе давали частые рецидивы. У больных 3-й группы большинство функциональных показателей почек, критериев активности процесса статистически значимо не отличалось от 1-й группы. Течение заболевания было более благоприятное, чем у больных 2-й группы.

Типологические особенности кровообращения и вегетативных регуляций определяются особенностями взаимодействия различных параметров [Лифанова Е.В., 1989; Никитин С.А., 1991; Кириченко М.Н., 1995; Осадшая Л.Б., 1997]. В пределах одного типа установлена специфическая корреляция связей не только между отдельными параметрами гемодинамики, вегетативных регуляций, но и функциональными показателями почек. Установлено, что функционирование почек в различных типах системного регулирования определяется также специфическими корреляционными взаимосвязями. У лиц с эукинетическим типом гемодинамики и нормотонией выявлено наименьшее количество взаимосвязей между показателями функций почек, как прямых, так и обратных. У больных с гиперкинетическим и гипокинетическим типами кровообращения, симпатикотонией и ваготонией их количество значительно увеличивается, что определяет большее напряжение регуляторных механизмов при реализации воспаления в этих полярных типах и выделяет их, как неблагоприятные по прогнозу.

100. И.М.Зубина

РАСТВОРИМОСТЬ АЛЬБУМИНА СЫВОРОТКИ КРОВИ
БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ
В СОЛЕВЫХ РАСТВОРАХ

Санкт-Петербург, Россия

I.M.Zubina

SOLUBILITY OF BLOOD SERUM ALBUMINE OF PATIENTS WITH
CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS IN SALINE SOLUTIONS

Альбумин является наиболее растворимым белком плазмы крови, что объясняется наличием большого числа ионизированных групп на поверхности молекулы. Благодаря этому, альбумин, в отличие от других белковых фракций, растворим в концентрированных растворах нейтральных солей, например, сульфата аммония. Для выделения альбумина рекомендуется использовать полунасыщенный раствор сульфата аммония.

Цель настоящей работы — определение оптимальной концентрации сульфата аммония для получения фракции сыворотки крови, обогащенной альбумином. Материалом исследования служила сыворотка крови здоровых доноров и больных с заболеваниями почек.

При использовании полунасыщенного раствора сульфата аммония из сыворотки крови доноров выделяется 63% исходного количества альбумина (n=4). Из сыворотки крови больных с хроническим гломерулонефритом (ХГН) в тех

же условиях выделяется всего 49% исходного альбумина ($n=7$). При снижении конечной концентрации соли до 40% количество выделенного альбумина нарастает до 80% у доноров ($n=4$) и 67% — у больных ($n=7$). Исходя из полученных результатов, для дальнейшей работы была выбрана конечная концентрация соли, равная 40%. Обследованы сыворотки крови 24 здоровых доноров и 34 больных с ХГН, у 15 из которых отмечен нефротический синдром (НС), а у 19 — хроническая почечная недостаточность (ХПН) II–III степени. Альбумин сыворотки крови больных хуже растворяется в солевых растворах. Так, из сыворотки крови доноров выделяется $79,5 \pm 2,1\%$ исходного альбумина ($n=24$), у больных этот процент достоверно ниже. Причем, наименьшей растворимостью обладает альбумин больных с НС: процент выделенного альбумина у них составляет $54,9 \pm 3,6$ ($n=15$), что достоверно ниже ($p < 0,05$), чем у больных с ХПН — $64,1 \pm 2,5$, $n=19$.

Таким образом, обнаружена сниженная растворимость альбумина сыворотки крови больных с ХГН в солевых растворах. Возможными причинами этого могут быть как увеличение количества сорбированных лигандов на поверхности молекул альбумина, так и изменение конформации самой молекулы.

101. М.Д.Карвэ

РОЛЬ ГОМЕОСТАТИЧЕСКОЙ ФУНКЦИИ ПОЧЕК
В РАЗВИТИИ НЕКОТОРЫХ НЕИНФЕКЦИОННЫХ
ЗАБОЛЕВАНИЙ С ПОЗИЦИЙ АДАПТАЦИОННОГО
СИНДРОМА

Москва, Россия

M.D.Karve

THE ROLE OF HOMEOSTATIC FUNCTION OF THE KIDNEYS
IN THE DEVELOPMENT OF SOME NONINFECTIOUS DISEASES
FROM THE STANDPOINT OF THE ADAPTATION SYNDROME

Уровень артериального давления у детей препубертатного возраста в условиях недостаточной зрелости нейроэндокринного звена регуляции в значительной степени определяется гомеостатической функцией почек и может рассматриваться как показатель адаптационного потенциала почек. Однако осуществление почкой ее адаптационных возможностей находится в прямой зависимости от морфофункционального состояния почечных структур, обусловленных генетическими и средовыми воздействиями на почку в период внутриутробного развития.

С этих позиций проанализированы некоторые параметры гомеостаза и функционального состояния почек в 3 направлениях: 1) в семьях «практически здоровых» пробандов 11 лет в зависимости от уровня артериального давления (АД) у них; 2) у детей нефрологического стационара с метаболическими поражениями почек; 3) у больных мужского пола кардиологической клиники с гипертонической болезнью I–IIA степени. Показано, что в популяции существуют индивидуумы с особенностями анионтранспортной функции почек, тесно связанные с особенностями кальциевого гомеостаза, которые лежат в основе склонности пробандов к более высоким или низким уровням АД и предрасполагают к развитию вегетососудистой дистонии, метаболических поражений почек и артериальной гипертензии (АГ).

Эти особенности гомеостатической функции почек имеют семейный характер, отражают влияние материнского эффекта на уровень АД и для лиц мужского пола являются более неблагоприятными в плане повышения АД, развития дислипидемии и формирования метаболического синдрома Х. Определяется связь между показателями гомеостатической функции почек, уровнем АД и воздей-

ствием неблагоприятных факторов во время беременности в виде весенне-осенней сезонности зачатия, существовании АГ до и во время беременности, наличием нефропатии у матери, а также спектром заболеваний в семьях по данным «вероятностного семейного портрета». Это трактуется нами как адаптационные конституционально обусловленные особенности морфофункционального состояния почек, сформированные в ответ на воздействие гипоксии во внутриутробном периоде.

Выдвигается гипотеза, что в основе лежит способ адаптации организма к взаимодействию с кислородом и вариант адаптации определяется состоянием митохондриального генома, наследуемого по материнской линии.

102. С.Е.Киракосян, Л.А.Туманова, Р.Г.Барсегян,
Е.С.Киракосян, Р.Л.Мосинян

ИММУНО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПОЧЕК
У ДЕТЕЙ С ПЕРИОДИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ (ПБ)

г. Ереван, Армения; Москва, Россия

*S.E.Kirakosyan, L.A.Tumanova, R.G.Barsegjan,
E.S.Kirakosyan, R.L.Mosinyan*

IMMUNO-MORPHOLOGICAL ALTERATIONS OF THE KIDNEYS
IN CHILDREN WITH A PERIODIC DISEASE

Учитывая различную скорость прогрессирования нефропатии при естественном течении ПБ (без лечения) и в условиях длительной терапии колхицином, нами проанализированы клиничко-морфологические проявления периода транзиторной протеинурии (у 96), протеинурической (у 26), нефротической (у 52) и уремической (у 16) стадий этого заболевания.

Анализ результатов исследования нефробиоптата у больных с транзиторной протеинурией показал полиморфность гистоморфологической и иммуногистохимической картины: от незначительных изменений (мембранозных с расщеплением базальной мембраны) до склероза и амилоидоза клубочков (у одного). Вместе с этим у части больных мезангиопролиферативные изменения, склероз интерстиция и дистрофия канальцевого эпителия с некрозом и некробиозом части их были более выражены. При иммунофлюорисцентном исследовании в ряде случаев отмечено свечение IgG, IgA, IgM, C₃ и фибриногена по капиллярам и мезангиальным площадкам при наличии пролиферативных изменений в них.

У больных в протеинурической стадии нефропатии при помощи иммуногистоморфологических исследований нефробиоптатов в клубочках и в стенках сосудов почек выявлены отложения амилоида. Наряду с этим вне участков отложения амилоида отмечались мезангиопролиферативные изменения, а также склерозирование клубочков. В клубочках и амилоидных массах обнаружены депозиты фибриногена и иммуноглобулинов, у ряда больных — C₃.

В нефротической стадии в нефробиоптате был найден диффузный, выраженный у многих больных, глобальный амилоидоз почек, распространенный по базальным мембранам канальцев, по стенкам артерий, а иногда сегментарные отложения амилоида по мезангиальным площадкам и базальным мембранам с утолщением и расщеплением их. У всех больных выявлена дистрофия эпителия канальцев, у части из них с некрозом и некробиозом, нерезкий склероз интерстиция, очаговая инфильтрация лимфогистиоцитарными клетками. Отмечались гломерулярные отложения фибриногена, реже IgG, IgM, IgA.

Результаты исследований позволяют предполагать возможность развития у отдельных больных сегментарного мезангиопролиферативного гломерулита как предстadium в формировании амилоидоза почек.

103. С.Е.Киракосян, Л.А.Туманова, Р.Г.Барсегян, Е.С.Киракосян, Р.Л.Мосинян

СОСТОЯНИЕ ФИБРИНОЛИТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ПОЧЕЧНОЙ ТКАНИ (ФАПТ) И КРОВИ (ФАК) У БОЛЬНЫХ С ПЕРИОДИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ С НЕФРОПАТИЕЙ

г. Ереван, Армения; Москва, Россия

S.E.Kirakosyan, L.A.Tumanova, R.G.Barsegyan, E.S.Kirakosyan, R.L.Mosinyan

THE STATE OF FIBRINOLYTIC ACTIVITY OF THE RENAL TISSUE AND BLOOD IN PATIENTS WITH A PERIODIC DISEASE WITH NEPHROPATHY

С целью установления взаимосвязи гломерулярных отложений фибрина и нарушений системы гемостаза результаты люминесцентной микроскопии нефробиоптатов и ФАПТ сопоставлены с показателями коагулограммы и ФАК.

Из 24 детей со сниженной ФАК при морфологическом исследовании нефробиоптата у 16 выявлены незначительные изменения клубочков, у 8 — мезангиопролиферативный гломерулит и наличие амилоидоза почек — у 17. Гломерулярные отложения фибриногена слабые (у 5), умеренные (у 4) и выраженные (у 7) отмечены у 16 больных. При этом депрессия ФАПТ была умеренной у 25% больных, выраженной у 75%. У 15 больных отложения амилоида были выраженными (+++), у 2 — слабыми (+).

При повышенной ФАК у 3 выраженный амилоидоз почек выявлен у 2 детей, выраженное угнетение ФАПТ у всех, фокальное время лизиса (ФВЛ) больше 80 мин. Из 4 больных с нормокоагуляцией амилоидоз почек выявлен только у одного (слабые отложения амилоида), у 2 отмечены интенсивные отложения фибриногена (+++), депрессия ФАПТ у 2 — умеренная, у 2 — выраженная. При наличии гиперкоагуляции выраженные отложения амилоида (+++) выявлены у 13 из 23, слабые — у 2. При этом отмечены слабые (у 6), умеренные (у 4) и выраженные (у 6) гломерулярные отложения фибриногена с умеренной депрессией ФАПТ — у 5 и выраженной — у 18 больных.

Нами установлена прямая зависимость гломерулярных отложений фибриногена от наличия гиперкоагуляции и снижения ФАК. Нарушения ФАК очевидно, связаны не только с отложением амилоида, но и с гломерулярными отложениями фибриногена. Снижение ФАПТ чаще отмечалось у больных с выраженным отложением амилоида и морфологическими изменениями клубочков.

Умеренная депрессия ФАПТ чаще соответствовала слабому и умеренному отложению фибриногена. При выраженных отложениях фибриногена наблюдалось большее угнетение ФАПТ (ФВЛ больше 24 ч), что указывает на взаимосвязь между интенсивностью гломерулярных отложений фибриногена и снижением ФАПТ, следовательно при снижении ФАК и наличии гиперкоагуляции отмечается нарастание гломерулярных отложений фибриногена, что, в свою очередь, приводит к угнетению ФАПТ.

104. Н.З.Клюева, Д.Б.Рыжов, С.Г.Чефу, В.А.Барабанова, А.Е.Чуйкин

НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА КАЛЬЦИЯ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ: РОЛЬ КАЛЬЦИЙЗАВИСИМОГО ПАРАТИРЕОИДНОГО ГИПЕРТЕНЗИВНОГО ФАКТОРА

Санкт-Петербург, Россия

N.Z.Klyueva, D.B.Ryzhov, S.G.Chefu, V.A.Barabanova, A.E.Chujkin

IMPAIRMENT OF CALCIUM METABOLISM IN ARTERIAL HYPERTENSION: THE ROLE OF THE CALCIUM DEPENDENT PARATHYROID HYPERTENSIVE FACTOR

Недостаточное поступление кальция в организм приводит к выраженным сдвигам кальциевого метаболизма — увеличе-

нию экскреции кальция почками, повышенной резорбции его из костей, накоплению в сосудистой стенке и миокарде [Чурина и др., 2000, Pang et al., 1994] и, в значительной части случаев, — к развитию артериальной гипертензии.

В конце 90-х годов канадские исследователи группы Pang выделили из плазмы крови спонтанно гипертензивных крыс (SHR) новый гипертензивный фактор, исчезающий из циркуляции при высоком поступлении кальция в организм, и установили, что местом синтеза его являются парашитовидные железы. При внутривенном введении нормотензивным животным паратиреоидный гипертензивный фактор (ПГФ) вызывал выраженный (до 40% от исходного) длительный (до 90 мин) подъем артериального давления, отсроченный на 20 мин.

В наших исследованиях методом биологического тестирования фактор с идентичными свойствами был обнаружен в плазме крови 50% из 80 обследованных больных с артериальной гипертензией. Кроме того, плазма крови этих больных обладала способностью в большей степени потенцировать (прирост АД составлял до 120%) и пролонгировать (до 30–40 мин) прессорный эффект адреналина. В то же время плазма крови больных с почечной артериальной гипертензией (n=20) и здоровых нормотензивных лиц (n=20) не обладала ни гипертензивной активностью, ни способностью модифицировать прессорный эффект катехоламинов.

Полученные данные позволяют сделать вывод, что именно ПГФ и вызванные им нарушения в метаболизме кальция могут играть важную роль в патогенезе артериальной гипертензии у значительной части больных, оказывая стимулирующее влияние на симпатoadреналовую систему.

105. А.Д.Кожевников, Е.В.Лешенкова

СВЯЗЫВАНИЕ ЭНДОГЕННОЙ МОЧЕВИНЫ С СЫВОРОТОЧНЫМ АЛЬБУМИНОМ (А) У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ (ХПН), НЕФРОТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ (НС) И ПРИ ПЕРВИЧНЫХ ГИПЕРЛИПОПРОТЕИДЕМИЯХ (ГЛП) IV ТИПА

Санкт-Петербург, Россия

A.D.Kozhevnikov, E.V.Leshenkova

BINDING OF ENDOGENOUS UREA WITH SERUM ALBUMIN IN PATIENTS WITH CHRONIC RENAL FAILURE, NEPHROTIC SYNDROME AND IN PRIMARY IV TYPE HYPERLIPOPROTEIDEMIAS

Исследования последних лет показали, что при различных патологических состояниях сывороточный альбумин человека может подвергаться обратимой (?) деспирализации. Сущность этого явления изучена недостаточно.

В процессе деспирализации сывороточного альбумина освобождаются реакционноспособные «центры связывания», что может способствовать взаимодействию белка с различными низкомолекулярными соединениями (лигандами), одним из которых является мочевины. Был разработан способ определения степени деспирализации альбумина по его способности образовывать комплексы с мочевиной. Индексом степени деспирализации белка считалось число молекул мочевины, связанных с одной молекулой альбумина.

На примере определения данного показателя у 10 больных с ХПН II–III ст., у 7 больных с НС на почве гломерулонефрита и у 9 больных с ИБС с ГЛП IV типа (по классификации Фредриксона) было показано следующее.

У больных с ХПН содержание деспирализованного А достигало 25% от всей массы сывороточного альбумина (в пересчете на полностью денатурированный белок), у больных с НС — 16% от всей массы А, а у больных с ИБС с ГЛП IV типа колебалось от 0,8 до 2,5% его массы. Корреляция между массой деспирализованного альбумина и уровнем триглицеридов в сыворотке крови отсутствовала.

Высказывается предположение о возможных патогенетических механизмах данного нарушения, а именно, — о генетически обусловленной продукции аномальной фракции сывороточного альбумина при гломерулопатиях.

106. Р.Л.Коношкова

АНАЛИЗ ЛЕТАЛЬНОСТИ НА ОТДЕЛЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕМОДИАЛИЗА

Санкт-Петербург, Россия

R. L. Konoshkova

AN ANALYSIS OF LETHALITY AT THE DEPARTMENT OF CHRONIC HEMODIALYSIS

В течение 10 лет проходили лечение хроническим бикарбонатным гемодиализом, с частотой 3 сеанса в неделю, длительностью сеанса по 4 ч 158 пациентов. Их них 51 выбыл на трансплантацию почки и по другим причинам. Умерли 49 человек. Летальность за последние 10 лет работы отделения составила 45%. От заболеваний сердечно-сосудистой системы умерли 73% больных, причем каждый четвертый из них (24%) погиб внезапно. Прогрессирование сердечной недостаточности привело к летальному исходу у 24% пациентов. Летальность от острого нарушения мозгового кровообращения составила 19%, а от острого инфаркта миокарда — 6%. Остальные 27% умерших имели прочие причины смерти.

Таким образом, наши данные подтверждают, что основной причиной смерти больных с хронической почечной недостаточностью, получающих терапию поддерживающим гемодиализом, являются сердечно-сосудистые осложнения [1, 2, 3]. Поэтому требуется поиск новых подходов к диагностике и лечению кардиальных расстройств у таких больных.

107. Р.Л.Коношкова

НАРУШЕНИЯ РИТМА ПРИ СУТОЧНОМ КАРДИОМОНИТОРИРОВАНИИ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ, ПОЛУЧАЮЩИХ ТЕРАПИЮ ГЕМОДИАЛИЗОМ

Санкт-Петербург, Россия

R. L. Konoshkova

DISTURBANCES OF THE RHYTHM IN 24 HOURS CARDIOMONITORING IN PATIENTS WITH CHRONIC RENAL FAILURE ON HEMODIALYSIS

Были обследованы 73 больных, получающих лечение бикарбонатным гемодиализом (ГД). Средний возраст составил около 46 лет, а продолжительность лечения ГД — около 5.

Оценка результатов как и обычного электрокардиографического (ЭКГ) исследования, так и кардиомониторирования (КМ) показала, что практически в 100% случаев в качестве основного регистрировался синусовый ритм.

Следует подчеркнуть, что нарушения ритма у данной категории пациентов на обычной ЭКГ были представлены лишь редкими одиночными СЭ и ЖЭ примерно у 10% (9,6%) больных, а пароксизмы фибрилляции предсердий (ФП) регистрировались исключительно при экстренной съемке ЭКГ и только у 5 человек (6,8%).

Напротив, при холтеровском КМ различные виды аритмий выявлялись более чем у 90% (94,5%) больных. При этом наджелудочковые аритмии регистрировались у 89% пациентов, а желудочковые — у 58%. Наиболее часто встречающимся видом нарушений ритма сердца у больных на ГД была экстрасистолия, как желудочковая (преимущественно одиночная полиморфная экстрасистолия), так и суправентрикулярная. У каждого шестого обследованного (15%) регистрировались пароксизмы ФП. Относительно редко встречались эпизоды суправентрикулярной тахикардии (7%) и эпизоды неустойчивой желудочковой тахикардии (4%).

Как показали результаты корреляционного анализа, основными факторами риска наджелудочковых аритмий у диализных больных являются немолодой возраст пациента и наличие синдрома стенокардии. Последний, наряду с ЭКГ-признаками ишемии, усугублял и тяжесть желудочковых нарушений ритма. Кроме того, степень выраженности пробежек желудочковой тахикардии возрастала при снижении уровня гемоглобина. Среднечасовое количество (СЧК) эпизодов неустойчивой желудочковой тахикардии увеличивалось при наличии в анамнезе инфаркта миокарда, регистрации ишемии как по обычной ЭКГ, так и холтеровском КМ.

Определенное значение в развитии как суправентрикулярных, так и желудочковых аритмий, по-видимому, может иметь и снижение уровня калия в сыворотке крови в ходе диализа. Во всяком случае, мы обнаружили обратную зависимость между частотой выявления пароксизмов наджелудочковой тахикардии и концентрацией калия в сыворотке крови после окончания сеанса диализа.

Наконец, полученные данные четко указывают, что улучшение нутриционного статуса пациентов на ГД (высокая концентрация сывороточного альбумина) уменьшает степень выраженности большинства наджелудочковых нарушений ритма.

При сопоставлении эхокардиографических показателей было показано, что увеличение размеров левого предсердия и толщины межжелудочковой перегородки, а также снижение фракций выброса и укорочения способствуют нарастанию СЧК суправентрикулярных нарушений ритма. Таким образом, мы полагаем, что полученные результаты можно трактовать как указание на сочетанный (коронарогенный и некоронарогенный) генез аритмий у диализных больных.

Все попытки выявить влияние процедуры диализа на частоту встречаемости или степень выраженности как суправентрикулярных, так и наджелудочковых аритмий оказались безуспешными. Кроме того, ГД, проводимый в утреннюю и вечернюю смены, оказался полностью равноценным по воздействию на основные гомеостатические показатели и также в обоих случаях не оказывал значимого влияния на нарушения ритма.

108. Р.Л.Коношкова

ОСОБЕННОСТИ ДИНАМИКИ ЧАСТОТЫ СЕРДЕЧНЫХ СОКРАЩЕНИЙ И АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ, ПОЛУЧАЮЩИХ ТЕРАПИЮ ГЕМОДИАЛИЗОМ

Санкт-Петербург, Россия

R. L. Konoshkova

PECULIARITIES OF THE DYNAMICS OF HEART RATE AND ARTERIAL PRESSURE IN PATIENTS WITH CHRONIC RENAL FAILURE ON HEMODIALYSIS

Изменения многих физиологических параметров, в том числе и показателей, характеризующих состояние сердечно-сосудистой системы (АД, ЧСС и др.), подвержены циклическим суточным колебаниям, или циркадным ритмам. По нашим данным, величина АД у обследованных больных в течение суток закономерно не менялась. Напротив, уровень АДс имел четко выраженную двухфазность, при этом максимальное повышение систолического АД приходилось на ранние утренние часы (6–8 ч), а минимальные значения наблюдались от 17 до 19 ч. Величина ЧСС на протяжении суток также была непостоянной. Максимальная ЧСС отмечалась в 6 ч утра, минимальная в 17–19 ч.

Ведущим фактором, определяющим величину ЧСС и уровень систолического АД во время сеанса диализа, является время проведения процедуры (время регистрации показателей по «солнечному циферблату»).

Несмотря на физиологическую предрасположенность к ночному урежению ритма, о которой упоминал еще Г.Ф.Ланг, тахикардия в ночное время при холтеровском КМ встречалась у 52% диализных больных, тогда как в течение дня она регистрировалась только у 25% таких пациентов. Вместе с тем, мы обнаружили прямую зависимость между величиной междиализной прибавки жидкости и частотой сердечных сокращений ночью. По мере увеличения прибавки массы тела в междиализный период свыше 2–2,5 кг прогрессивно увеличивалась величина ЧСС ночью.

В то же время оказалось, что при применении ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), ЧСС ночью, в среднем, не превышала критерий ночной синусовой тахикардии.

Полученные данные дают основания полагать, что ночная синусовая тахикардия у диализных пациентов может быть проявлением сердечной недостаточности (СН) на фоне увеличения преднагрузки, обусловленной междиализной прибавкой жидкости. В то же время, ингибиторы АПФ, по видимому, могут рассматриваться как эффективные средства, предупреждающие СН у таких больных. При этом, достоверно значимого различия уровня калия в сыворотке крови до ГД при сравнении с пациентами, не получающими ингибиторы АПФ, не было выявлено.

109. Н.В.Копылов, В.А.Пузанов, Д.А.Новиков
БИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ И ПРИМЕНЕНИЕ МАГНИЯ
В УРОЛОГИИ

г. Курск, Россия

N.V.Kopylov, V.A.Puzanov, D.A.Novikov
THE BIOLOGICAL ROLE AND USING MAGNESIUM
IN UROLOGY

Магний выполняет в организме человека важную биологическую роль. Его содержание в системах и органах существенно влияет на физиологические функции организма.

Дефицит магния непросто диагностировать по клиническим признакам. При уровне магния в сыворотке крови ниже 0,5 ммоль/л наблюдаются тяжелые нарушения. Особая роль магния отводится в урологической практике. Достаточно часто почечные камни состоят из оксалата магния и из фосфатов кальция, а также их смешанных форм. Важным критерием для образования камней этих соединений является соотношение магния и кальция в моче. Повышенная доля магния в моче в состоянии предотвратить осаждение соединений кальция и таким образом возникновение камней. Об этом свидетельствуют как экспериментальные, так и клинические исследования. Таким образом, магний — натуральный ингибитор образования кальциевых камней.

Для клинического контроля нами разработана методика определения концентрации ионов магния в моче. Она заключается в образовании окрашенного комплексного соединения магния с ксиллидиловым синим. Для анализа используем подкисленную мочу (рН 3–4), разведенную дистиллированной водой в 4 раза. Реакционную смесь перемешиваем и инкубируем в течение 10 мин. Измерение оптической плотности производим на колориметре фотоэлектрическом концентрационном КФК-2МП при длине волны 540 нм, в кюветах с толщиной поглощающего слоя 1 см. Концентрацию магния рассчитываем по формуле $C = E_0 / E_{ст} \cdot 2 \text{ мг/100 мл}$, где E_0 и $E_{ст}$ — измеренные относительно контрольной пробы экстинкции образца и стандарта. Данная методика имеет линейность до 2 ммоль/л, коэффициент вариации — меньше 7%, время инкубации — 10 мин, чувствительность 5 — мкмоль/л.

При проведении обследования группы больных с мочекаменной болезнью (с преимущественно кальциевого камня) наблюдали явный дефицит магния (плазма и сыворотка крови — меньше 0,8 ммоль/л). При назначении препаратов магния в первые 2 нед наблюдали заметное снижение кон-

центрации кальция до (общая концентрация в сыворотке крови 2,48 ммоль/л), что можно считать благоприятным фактором профилактики образования кальциевых камней. В настоящее время исследования магния продолжаются на клинических кафедрах КГМУ.

110. Н.В.Кремская

ИНГИБИТОРЫ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА
У ДЕТЕЙ С ПЕРВИЧНЫМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ

г. Алма-Ата, Казахстан

N.V.Kreminskaya

INHIBITORS OF THE ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME
IN CHILDREN WITH PRIMARY GLOMERULONEPHRITIS

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) улучшают почечную гемодинамику и продлевают жизнь больных с хронической почечной недостаточностью. Недостаточно изучено их действие на различные показатели первичного гломерулонефрита (ГН) у детей.

Мы применяли иАПФ цилазаприл у 50 детей с первичным ГН в возрасте от 2 до 15 лет. Доза препарата — от 1,25 до 5 мг, длительность — от 1 мес до 6 мес. До и на фоне терапии исследовали клиренс эндогенного креатинина, почечный фильтрационный резерв, показатели гемостаза, холестерол.

У 30 детей с нефротическим синдромом проводилось лечение иАПФ в течение 4 нед в сочетании с кортикостероидами. В контрольной группе были 35 детей с нефротическим синдромом, получавшие лечение кортикостероидами без иАПФ. Отмечено более быстрое снижение артериального давления, протеинурии, нормализация почечного фильтрационного резерва, улучшение показателей коагуляции и снижение холестерина.

У 20 детей с ГН, в клинике которого была изолированная протеинурия, проводилась монотерапия цилазаприлом в течение 3–6 мес. У 10 детей протеинурия исчезла, у 6 детей эффекта не было, у 4 протеинурия после снижения в течение 2–4 нед вновь появилась и далее удерживалась.

Таким образом, иАПФ оказывают антипротеинурическое действие, улучшают показатели коагуляции, липидного обмена и не ухудшают почечные функции при применении до 6 мес.

111. Н.Ю.Крюкова

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАЗМЕРОВ ПОЧЕК
У ПАЦИЕНТОВ С ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИЕЙ
И ХРОНИЧЕСКИМИ ГЛОМЕРУЛО- И ПИЕЛОНЕФРИТАМИ
Санкт-Петербург, Россия

N.Yu.Kryukova

COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF SIZE OF THE KIDNEYS
IN PATIENTS WITH DIABETIC NEPHROPATHY AND CHRONIC
GLOMERULO- AND PYELONEPHRITIS

Проведено сопоставление сонографически определяемых размеров почек у 116 пациентов с диабетической нефропатией с инсулинзависимым сахарным диабетом (ИЗСД) и с инсулиннезависимым сахарным диабетом (ИНЗСД) и у 43 пациентов с другими заболеваниями почек: 26 пациентов с различными, морфологически подтвержденными формами хронического гломерулонефрита (ХГН) без нефротического синдрома и 17 пациентов с хроническим пиелонефритом (ХП), которые составили контрольную группу.

У всех пациентов на сонограммах в реальном масштабе времени троекратно измерялись линейные параметры почек, после чего по формуле Н. Нгикак вычисляли объем почек, измеряли рост и массу пациентов с последующим определением поверхности тела по формуле Граффорда, Терри, Рурка.

Согласно литературным данным, объемы почек были разбиты на 3 группы: объемы менее 130 см³ считались маленькими, от 130 до 170 см³ — средними и свыше 170 см³ — большими. У пациентов контрольной группы средний объем правой и левой почки, соотношенный к стандартной поверхности тела, составил 125,47 см³, у пациентов с ИЗСД — 173,46 см³, у пациентов с ИНЗСД — 191,76 см³.

Среди пациентов контрольной группы у 4,7% пациентов были большие почки, а среди пациентов с ИЗСД большие почки были у 51% обследованных больных, при ИНЗСД — 20% больных имели большие почки.

При начальных стадиях ХПН у всех пациентов контрольной группы почки были менее 130 см³ (маленькие почки), а среди пациентов с диабетической нефропатией, при начальных стадиях ХПН большие почки имели 67% пациентов с ИЗСД и 50% пациентов — с ИНЗСД.

Таким образом, эти данные позволяют нам предположить, что у пациентов с диабетической нефропатией большие размеры почек более вероятны, чем у пациентов с другой почечной патологией (без нефротического синдрома).

112. А.И.Кузин, А.А.Васильев, О.В.Камерер КОРРЕКЦИЯ ПИТАНИЯ ПРИ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ В НЕФРОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

г. Челябинск, Россия

A.I.Kuzin, A.A.Vasiliev, O.V.Kamerer CORRECTION OF NUTRITION DURING ANTIBACTERIAL THERAPY IN NEPHROLOGICAL PRACTICE

Антибактериальные препараты являются наиболее часто применяемой группой лекарственных средств у пациентов с пиелонефритами и бессимптомной бактериурией. По данным нефрологического центра г. Челябинска, частота развития дисбактериоза кишечника у данных пациентов составляет 83,6% случаев. Антибиотики способствуют изменению состава и функции нормальной кишечной микрофлоры человека. Избыточный бактериальный рост в тонкой кишке, изменение состава толстокишечной микрофлоры определяют формирование дисбиоза кишечника. Основным методом поддержания нормального состава кишечной микрофлоры является применение про- и пребиотических свойств пищевых веществ. Профилактическое действие продуктов определяется эффектом нутриентов (белков, жиров, углеводов, витаминов, клетчатки, макро-, микроэлементов), входящих в состав индивидуального рациона.

В коррекции питания пациентов, находящихся на антибактериальной терапии, рекомендуется использовать «защитные» свойства продуктов: отдавать предпочтение балластным веществам (клетчатке); включать в рацион «живые» лакто- и бифидосодержащие кисло-молочные продукты; обогащать готовые блюда растительными веществами, содержащими фитонциды; избегать приема пищевых веществ, способствующих росту грибковой микрофлоры. Рекомендуется следующий перечень продуктов и блюд для коррекции питания: зерновые продукты: бездрожжевой хлеб, крупы, макаронные изделия, бобовые; молочные продукты: кисло-молочные продукты (биокефир, живые йогурты), творог; мясо и рыба: нежирные сорта мяса и рыбы в отварном и запеченном виде; супы: на мясном, рыбном или овощном бульоне с добавлением крупяных изделий; жиры: соотношение растительных жиров к животным жирам рекомендуется как 3:1; овощи: свекла, морковь, цветная капуста, пастернак, редька, паприка, картофель; фрукты и ягоды: яблоки, груши, бананы, абрикосы, персики, клюква, земляника; специи: лавровый лист, перец, кориандр, укроп, зеленый лук, тмин, чеснок, хрен; напитки: фруктовые и цветочные чаи, отвар шиповника, фруктовые соки.

Вышеизложенные изменения в питании на фоне применения антибактериальных препаратов в нефрологической

практике позволяют успешно предупредить развитие дисбиоза кишечной микрофлоры.

113. А.И.Кузин, М.А.Чередникова, О.Н.Яковлева, К.В.Добрынина

ОСОБЕННОСТИ МИКРОБНОГО ПЕЙЗАЖА МОЧИ У БОЛЬНЫХ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

г. Челябинск, Россия

A.I.Kuzin, M.A.Cherednikova, O.N.Yakovleva, K.V.Dobrynina

PECULIARITIES OF MICROBIAL VIEW OF URINE IN DIABETES MELLITUS PATIENTS

Частота мочевых инфекций у больных с сахарным диабетом в 2–3 раза выше, чем в общей популяции. Бактериурия выявляется у 15–60% больных. Причины высокой частоты инфицирования связаны с появлением при сахарном диабете специфических факторов риска, в том числе и снижением иммунной защиты. При этом в большинстве случаев (до 90%) наблюдается атипичное бессимптомное течение инфекций мочевыводящих путей.

Нами был проведен анализ спектра возбудителей и их чувствительности к антибиотикам у больных с сахарным диабетом I и II типа, госпитализированных в нефрологическое отделение ГКБ № 6 г. Челябинска в 2000 г. Исследуемая группа состояла из 61 больного в возрасте от 16 до 74 лет, из них — 51 женщина (83,6%) и 10 — мужчин (16,39%).

Бактериурия в диагностически значимом титре была выявлена у 45 (73,7%) пациентов. В данной группе лейкоцитурия (по Нечипоренко) обнаружена лишь у 62,2% больных.

Особенностью микробного пейзажа мочи явилось преобладание микробных ассоциаций (*E. coli*, *Klebsiella*, *Staphylococcus saprophyticus*) — в 26,2% случаев, *Staphylococcus epidermidis* был выявлен в 23% случаев, *E. coli* — в 14,8% случаев. Микробная флора у мужчин представлена *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus saprophyticus* и *Acinetobacter*. В то время как у женщин преобладали *E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter aerogenosa*.

При анализе чувствительности возбудителей к 13 антибиотикам 78,5% штаммов *E. coli* чувствительны к ципрофлоксацину и лишь 21,4% — к ампициллину. Чувствительность *Klebsiella* к ципрофлоксацину составила 100%, к цефотаксиму — 100%, к гентамицину — 66,6%. Выявлена низкая чувствительность *Staphylococcus epidermidis*, *Proteus*, *Acinetobacter* ко всем антибиотикам.

Таким образом, в этиологической структуре инфекций МВП у больных с сахарным диабетом преобладают микробные ассоциации (*E. coli*, *Klebsiella*, *Staphylococcus saprophyticus*) и грамположительные микроорганизмы, чувствительные только к фторхинолонам и цефалоспорином 2–3-го поколения.

114. А.А.Кузнецова, Е.И.Шахматова ИССЛЕДОВАНИЕ СООТНОШЕНИЯ НАТРИЙУРЕЗА И СЕКРЕЦИИ ПОЧКОЙ ПРОСТАГЛАНДИНА E₂ ПРИ ОСТРОМ ПИЕЛОНЕФРИТЕ У ДЕТЕЙ

Санкт-Петербург, Россия

A.A.Kuznetsova, E.I.Shakhmatova INVESTIGATION OF THE CORRELATION OF NATRIURESIS AND PROSTAGLANDIN E₂ SECRETION BY THE KIDNEY IN CHILDREN WITH ACUTE PYELONEPHRITIS

Простагландины в норме участвуют в регуляции функций почки, известна и их роль в развитии воспалительных процессов. Представляло интерес оценить меняется ли их выделение с мочой и функциональное состояние осморегулирующей функции почки при воспалительном процессе в

мочевыводящих путях. Цель исследования состояла в сопоставлении осморегулирующей функции почки и выведения с мочой простагландина E_2 при остром пиелонефрите у детей. Обследован 21 ребенок с острым пиелонефритом и 20 здоровых детей, возраст обследованных был от 5 до 15 лет. Пробы мочи собирались в течение суток, в каждой порции мочи и сыворотке крови определяли осмоляльность на осмометре МТ-2, концентрацию креатинина на спектрофотометре СФ-16, концентрацию ионов Na и K на пламенном фотометре Corning-410, концентрацию ионов Ca и Mg на атомном абсорбциометре Hitachi-508, концентрацию простагландина E_2 иммуноферментным методом на автоматическом ридере BIO-ТЕК Instruments.

Осморегулирующая функция почки у детей с острым пиелонефритом была обследована в остром периоде (в первые сутки от момента поступления в клинику) и через месяц при завершении лечения перед выпиской из клиники, когда у детей отсутствовали клинические и лабораторные признаки острого заболевания. Сопоставление параметров осморегулирующей функции почки у пациентов в эти два периода не выявило отличий в величине мочеотделения, уровне клубочковой фильтрации (C_{cr}) и величине общей канальцевой реабсорбции воды, рассчитанной по величине концентрационного показателя креатинина. Однако выявлены существенные изменения состояния осморегулирующей функции почки, при остром пиелонефрите уменьшена реабсорбция осмотически свободной воды, в среднем, на 27% по сравнению со здоровыми детьми. Выделение с мочой простагландина E_2 не отличается у детей обеих групп, у здоровых детей не найдено зависимости между экскрецией ионов натрия и простагландина E_2 ($r=-0,18$; $p>0,05$). У детей с острым пиелонефритом выявлена корреляция между диурезом и выделением простагландина E_2 ($r=0,79$; $p<0,001$), у здоровых детей подобная корреляция отсутствует ($r=-0,18$; $p=0,81$). При остром пиелонефрите при осмотическом концентрировании мочи в состоянии реабсорбции осмотически свободной воды ($U_{osm}/P_{osm}>1$) имеется зависимость между приростом мочеотделения и экскрецией простагландина E_2 ($r=0,51$; $p<0,04$; $n=17$); перед выпиской у этих пациентов не было достоверной зависимости между выделением простагландинов и диурезом ($r=0,36$; $p=0,21$; $n=14$). Таким образом, при остром пиелонефрите у детей не изменяется экскреция простагландина E_2 с мочой, но меняется реакция почки на него и его участие в регуляции ряда функций почки по сравнению с почкой здоровых детей.

Работа поддержана грантами (РФФИ 99-04-49189, 00-15-97803 и ИНТАС 97-11404).

115. А.И.Куликова, Ф.А.Тугушева, И.М.Зубина
ПОКАЗАТЕЛИ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ (ПОЛ) И ФАКТОРЫ СИСТЕМЫ АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ (АОЗ) КРОВИ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЛОМЕРУЛО-НЕФРИТОМ (ХГН), ЛЕЧЕННЫХ АНТИОКСИДАНТАМИ
Санкт-Петербург, Россия

A.I.Kulikova, F.A.Tugusheva, I.M.Zubina
THE PARAMETERS OF LIPID PEROXIDATION AND FACTORS OF THE SYSTEM OF ANTIOXIDANT DEFENSE OF BLOOD OF PATIENTS WITH CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS TREATED WITH ANTIOXIDANTS

В наших исследованиях мы неоднократно указывали на накопление продуктов ПОЛ и/или истощение факторов АОЗ в крови больных с ХГН. Нами была предпринята попытка исправить нарушения в антиоксидантном статусе крови 20 больных с ХГН с помощью препаратов, обладающих антиоксидантными свойствами. Продолжительность

схемы антиоксидантной терапии (АОТ) составляла 4 нед. В течение первых 2 нед больным внутривенно вводили 30% раствор тиосульфата натрия (ТСН) (из расчета 0,15 мг/кг в день). В последующие 2 нед пациенты продолжали получать инъекции ТСН через день. В ходе 3-й и 4-й нед больным ежедневно внутримышечно вводили 10% масляный раствор токоферола ацетата (по 1,0 мл два раза в день). Показатели ПОЛ и АОЗ определяли раздельно в плазме (ПЛ) и эритроцитах (ЭР) в 1-, 14-й и 28-й день лечения.

До начала лечения у пациентов было отмечено двукратное накопление первичных продуктов ПОЛ диеновых конъюгатов (ДК) в ПЛ и конечного метаболита ПОЛ — малонового диальдегида (МДА) — в ЭР (198% и 212% от нормальных величин, соответственно, $p<0,05$). Кроме того, в ПЛ было обнаружено достоверное уменьшение содержания важнейшего жирорастворимого антиоксиданта токоферола (ТФ) (84% от значений у доноров) и суммарного пула восстановленных тиолов — Т-SH гр. (54%); отмечена также гиперлипидемия (138%) (во всех случаях $p<0,05$).

Через месяц после начала АОТ было достигнуто снижение содержания как ДК в ПЛ (вплоть до 147% от значений у доноров), так и МДА в ЭР (до 151%). Кроме того, в ПЛ произошли нормализация уровня ТФ и увеличение содержания Т-SH гр. (с $0,42\pm 0,04$ до $0,45\pm 0,04$ мкмоль/мл), а в ЭР — также прирост Т-SH гр. (с $2,26\pm 0,15$ до $2,66\pm 0,14$ мкмоль/мл). Наконец, позитивный эффект проведенной АОТ заключался в увеличении содержания в ЭР уровня общих липидов (представленных, как известно, фосфолипидами) и снижении степени выраженности гиперлипидемии (с 6,27 до 5,43 г/л).

Таким образом, проведенная больным ХГН схема АОТ привела как к снижению интенсивности ПОЛ и в ПЛ, и в ЭР, а также позволила значительно уменьшить дефицит компонентов системы АОЗ. Представленные результаты позволяют рекомендовать включение разных вариантов АОТ в традиционные схемы лечения ХГН.

116. А.Г.Кучер, Н.Д.Григорьева, И.Г.Каюков
ПРОГРЕССИРОВАНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ (ХПН) ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ РАЗЛИЧНЫХ РЕЖИМОВ МАЛОБЕЛКОВОЙ ДИЕТЫ (МБД)
Санкт-Петербург, Россия

A.G.Kucher, N.D.Grigorieva, I.G.Kayukov
THE PROGRESSION OF CHRONIC RENAL FAILURE UNDER THE ACTION OF DIFFERENT REGIMENS OF LOW PROTEIN DIET

Обследованы 150 пациентов с ХПН, разделенных на три равные группы. В первой испытуемые получали комбинированную малобелковую диету с добавлением соевого изолята (0,4 г белка на 1 кг массы тела в сутки с обычным рационом и 0,2 г/кг с SUPRO 760, Protein Technologies Int., USA), во второй — стандартную МБД без добавок (0,6 г белка на 1 кг массы тела в сутки) и в третьей пациенты придерживались свободного рациона. Во всех группах соблюдались рекомендации по достаточному энергообеспечению (не менее 30–35 ккал на 1 кг массы тела в сутки). Исследование, в среднем, длилось 26 мес, на протяжении которых каждые 4 мес контролировали лабораторные и расчетные показатели.

В первой группе прирост креатинина сыворотки крови практически отсутствовал в течение 24 мес, во второй группе креатининемия оставалась относительно стабильной в течение 14 мес, позднее отмечено нарастание концентрации креатинина сыворотки крови. В среднем, прирост уровня сывороточного креатинина за время наблюдения во второй выборке был достоверно меньше, чем в первой ($p<0,05$). В третьей группе со 2-го месяца наблюдения происходило нарастание креатинина сыворотки крови, сохранявшееся на

протяжении всего срока. Отмечены статистически достоверные различия между показателями этой и первых двух групп ($p < 0,05$).

У пациентов, употребляющих соевый изолят, динамика клиренса креатинина была незначительной, тогда как при обычном малобелковом рационе он имел отчетливую тенденцию к уменьшению. Сопоставление двух выборок больных по темпам изменения клиренса креатинина вновь показало, что скорость прогрессирования ХПН во второй группе достоверно выше.

Полученные результаты, несомненно, свидетельствуют об отчетливом замедлении прогрессирования ХПН у пациентов на МБД по сравнению с больными, получающими диету без ограничения белка. В то же время МБД с соевым изолятом в данном плане явно более эффективна, чем стандартная.

117. Е.А.Лебедева

ОЦЕНКА ЙОДНОГО СТАТУСА ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ
Г. САМАРЫ

г. Самара, Россия

E.A. Lebedeva

ASSESSMENT OF THE IODINE STATUS OF ADULT
INHABITANTS OF THE CITY OF SAMARA ACCORDING
TO THE LEVEL OF IODURIA

Йодурия является объективным показателем экзогенного поступления йода в организм. В условиях эндемичного региона поступление йода с продуктами питания уменьшается, что приводит к развитию широкого спектра йоддефицитных заболеваний, самым частым из которых является зоб. Наиболее подвержены влиянию йодного дефицита дети и беременные женщины. Целью настоящей работы было изучение обмена йода по уровню йодурии в случайной выборке взрослых лиц, постоянно проживающих в г. Самаре, а также у беременных во II триместре беременности.

Методы. Обследованы 29 человек, случайно выбранных из студентов Самарского государственного медицинского университета в возрасте 20–23 лет, а также 20 беременных женщин в возрасте 18–26 лет, находящихся на стационарном лечении по поводу невынашивания беременности. Наличие зоба оценивали пальпаторно по критериям ВОЗ. Концентрацию йода в разовой порции утренней мочи определяли церий-арсенитовым методом.

Результаты. Йодурия в группе здоровых лиц была подвержена значительным колебаниям. Нормальный уровень более 10 мкг/дл отмечен у 10% обследованных, умеренное снижение от 5 до 10 мкг/дл у 44%, низкие значения менее 5 мкг/дл — у 43% обследованных. В среднем, йодурия составила $7,0 \pm 0,43$ мкг/дл, медиана — 6,5 мкг/дл. Частота зоба в случайной выборке достигала 33%. У беременных отмечено значительное снижение йодурии, в среднем, — $4,32 \pm 0,36$ мкг/дл, медиана — 3,8 мкг/дл. У всех женщин отмечено снижение выделения йода с мочой, причем у 65% обследованных отмечались низкие цифры менее 5 мкг/дл. У 10% женщин отмечено формирование зоба во время беременности.

Выводы. Снижение медианы йодурии у взрослых ниже 10 мкг/дл свидетельствует о существовании эндемии легкой степени в г. Самаре. Низкие цифры йодурии у беременных свидетельствуют о наличии у них выраженного йоддефицита, что связано с большими потребностями в йоде во время беременности. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости внедрения йодной профилактики и терапевтического назначения препаратов йода с целью ликвидации йоддефицита в г. Самаре.

118. Г.М.Летифов, Г.В.Хорунжий, Р.А.Беловолова, Р.В.Юрченко

ВЫРАЖЕННОСТЬ СИНДРОМА ЭНДОГЕННОЙ
ИНТОКСИКАЦИИ, ДИСФУНКЦИИ ИММУННОЙ
СИСТЕМЫ И ИХ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННАЯ
КОРРЕКЦИЯ ПРИ ПИЕЛОНЕФРИТЕ У ДЕТЕЙ

г. Ростов-на-Дону, Россия

*G.M. Letifov, G.V. Khorunzhij, R.A. Belovolova,
R.V. Yurchenko*

MANIFESTATIONS OF THE ENDOGENOUS
INTOXICATION SYNDROME, DYSFUNCTION OF THE IMMUNE
SYSTEM AND THEIR DIFFERENTIAL CORRECTION
IN CHILDREN WITH PYELONEPHRITIS

Целью исследования явилась разработка критериев выраженности синдрома эндогенной интоксикации (СЭИ) и дисфункции иммунной системы для обоснования дифференцированной терапии пиелонефрита (ПН) у детей.

Под наблюдением находились 223 больных с ПН в возрасте 3–15 лет (острое течение — у 88, хроническое течение — у 135). С учетом клинико-лабораторных проявлений заболевания выделены три степени активности микробно-воспалительного процесса: 1-я — у 65 (29,1%), 2-я — у 111 (49,8%) и 3-я — у 47 (21,1%) больных.

В активной фазе, через 3–4 нед стационарного лечения и в катамнезе через 1–1,5 года изучены клеточные и гуморальные факторы иммунной защиты, выраженность синдрома эндогенной интоксикации (СЭИ) по уровню среднемолекулярных пептидов (СМП), лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ), показателя специфического лейкоцитолита (ПСЛ) с ЭТ грамотрицательных бактерий.

Анализ полученных данных позволил отметить ведущую роль ЭТ грамотрицательных бактерий в генезе СЭИ и дисфункции иммунной системы у 75% детей в активной фазе ПН. Средняя и высокая степень активности ПН сопровождалась выраженным СЭИ, снижением уровня клеточных и гуморальных факторов иммунитета, повышением ПСЛ.

При отсутствии интоксикации (СМП $< 0,24$ ед., ЛИИ < 1 ед., ПСЛ $< 10\%$), а также нормальных показателях иммунной системы проводили общепринятое базисное лечение. В случаях (22 больных) с выраженным СЭИ (СМП $> 0,40$ ед., ЛИИ > 2 ед., ПСЛ $> 20\%$) использовали антибиотики парентерально и дополнительно назначали дезинтоксикационную терапию с использованием дисахарида Лактулозы (Нормазе) по 1 чайной ложке 2 раза в день в течение 20 дней, антиоксиданты (витамин Е, растительные проантицианидины), растительные адаптогены, витаминно-минеральные комплексы.

При выявлении стойкой дисфункции иммунной системы (у 28 больных), помимо базисной терапии, использовали лейкоинтерферон по 0,5–1 мл 1 раз в 3 дня. Всего на курс — 4–5 инъекций. Такая дифференцированная терапия ПН с учетом исходных показателей СЭИ и иммунного статуса позволила добиться положительной динамики течения патологического процесса через 3–4 недели и сохранить полученный эффект в катамнезе.

119. Н.А.Лисовая, В.Л.Эмануэль, Л.А.Носкин, А.В.Папаян, Л.А.Хоровская

ВОЗМОЖНОСТИ ЛАЗЕРНОЙ КОРРЕЛЯЦИОННОЙ СПЕКТРОСКОПИИ В ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ГЕМОДИАЛИЗА У ДЕТЕЙ

Санкт-Петербург, Россия

N.A.Lisovaya, V.L.Emanuel, L.A.Noskin, A.V.Papayan, L.A.Khorovskaya

POTENTIALITIES OF LASER CORRELATION SPECTROSCOPY IN THE ASSESSMENT OF HEMODIALYSIS EFFICIENCY IN CHILDREN

Метод лазерной корреляционной спектроскопии (ЛКС) основан на определении гидродинамических размеров частиц, что позволяет регистрировать субфракционный состав любых биологических жидкостей. Целью настоящего исследования явилось изучение информативности ЛКС сыворотки крови для оценки эффективности гемодиализа у больных в терминальной стадии хронической почечной недостаточности (ХПН). С этой целью обследованы 20 пациентов, находящихся на программном гемодиализе.

При исследовании субфракционного состава сыворотки крови методом ЛКС у пациентов с ХПН до гемодиализа выявлено увеличение вклада в светорассеяние низкомолекулярных частиц размером от 10 до 30 нм ($28,6 \pm 3,5\%$ по сравнению с контрольной группой — $13,0 \pm 2,0\%$), $p < 0,005$. После гемодиализа отмечалось снижение процентного содержания частиц данной фракции ($14,8 \pm 3,1\%$; $p < 0,01$) с параллельным увеличением вклада крупномолекулярных частиц размером от 71 до 150 нм ($44,3 \pm 4,7\%$ по сравнению с $29,9 \pm 3,1\%$; $p < 0,03$). Увеличение содержания в спектре низкомолекулярных частиц у больных в терминальной стадии ХПН в междиализный период отражает катаболическую направленность обменных процессов, сопровождающуюся накоплением в плазме крови конечных и промежуточных продуктов метаболизма. Удаление низкомолекулярных веществ и продуктов протеолиза через мембраны диализатора приводит к перераспределению ЛК-спектра с увеличением вклада крупномолекулярных субфракций.

При индивидуальном подходе нами получены несколько различные результаты эффективности гемодиализа на основании общепринятых методов определения в крови основных интоксикационных составляющих и метода ЛКС сыворотки крови. Так, по снижению в крови концентрации мочевины, креатинина, мочевой кислоты и калия во всех случаях процедура диализа была расценена как эффективная. В то же время, по данным ЛКС, достаточная эффективность была определена только у 70% больных, а у 1 пациента даже отмечалась отрицательная динамика в виде усиления катаболической направленности гомеостаза. Подобные различия, по-видимому, связаны с тем, что в первом случае отслеживается эффективность самой процедуры без учета конечного нормализующего воздействия на систему гомеостаза.

Согласно приведенным результатам, уже на уровне однократных исследований можно утверждать, что ЛКС сыворотки крови является достаточно информативным методом в комплексной оценке эффективности гемодиализа. Преимуществом использования ЛКС для оценки эффективности гемодиализа является возможность индивидуального прогноза и, следовательно, подбора режима и параметров диализной терапии. К тому же ЛКС исследование сыворотки крови можно дополнить ЛКС исследованием мочи, а также диализирующих растворов до и после сеанса диализной терапии. С учетом высокой экспрессивности и автоматизированности ЛКС-анализа такой комплексный подход не усложнит подобную многопараметровую диагностику.

120. Н.А.Лисовая, В.Л.Эмануэль, А.В.Папаян, Е.В.Данилова

СИСТЕМА ЛИТОС — ЗНАЧЕНИЕ В ДОКЛИНИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКЕ ПРОЦЕССА КАМНЕОБРАЗОВАНИЯ И СВЯЗЬ С ОСМОЛЯЛЬНОСТЬЮ МОЧИ У ДЕТЕЙ С РАЗЛИЧНОЙ ПОЧЕЧНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Санкт-Петербург, Россия

N.A.Lisovaya, V.L.Emanuel, A.V.Papayan, E.V.Danilova

THE LITHOS SYSTEM — ITS IMPORTANCE IN DIAGNOSTICS OF THE PROCESS OF LITHOGENESIS BEFORE CLINICAL MANIFESTATIONS AND ITS CORRELATION WITH URINE OSMOLALITY IN CHILDREN WITH DIFFERENT RENAL DISEASES

Диагностическая система ЛИТОС, в основе которой лежит феномен патологической кристаллизации камнеобразующих солей мочи, позволяет диагностировать мочекаменную болезнь (МКБ) на ранней стадии, до формирования конкрементов. А гиперосмоляльность мочи является одним из факторов риска МКБ. Поэтому целью настоящего исследования явилось изучение информативности системы ЛИТОС для диагностики процесса камнеобразования в почках и мочевыводящих путях у детей с различной почечной патологией и связи его с осмоляльностью мочи. С этой целью обследованы 75 детей с кристаллическими диатезами (КД), 26 детей — с МКБ, 20 больных — в активной фазе пиелонефрита, 46 детей составили контрольную группу.

При исследовании мочи по системе ЛИТОС процесс камнеобразования отсутствовал у 31 ребенка контрольной группы (67%), 41 пациента — с КД (55%), у половины больных — с МКБ (48%) и у 16 больных — с пиелонефритом (80%). При этом камнеобразование слабой степени активности (I) наблюдалось у 3 детей (6,5%) контрольной группы, у 7 детей (9%) — с КД и у 5 пациентов (18,5%) — с МКБ. Умеренная и высокая степени активности камнеобразования (II–III) обнаружены у 26% детей контрольной группы, 36% пациентов — с КД, 35% больных — с МКБ и 20% — с пиелонефритом.

Нами выявлена зависимость степени активности процесса камнеобразования, определяемого по системе ЛИТОС, от величины осмоляльности мочи в контрольной группе детей ($r = +0,74$; $p < 0,00001$) и у пациентов с КД ($r = +0,55$; $p < 0,00001$). При этом у здоровых детей процесс камнеобразования II–III степени активности не регистрировался при осмоляльности мочи ниже 600 мосм/кг, а его вероятность резко возрастала при осмоляльности выше 800 мосм/кг H_2O (67%). В то же время при МКБ данная связь была незначительной ($r = +0,32$; $p = 0,06$) и совсем отсутствовала при пиелонефрите ($r = +0,32$; $p = 0,15$), а процесс камнеобразования наблюдался и при осмоляльности мочи ниже 600 ммоль/кг H_2O .

Результаты исследования демонстрируют диагностические возможности системы ЛИТОС для доклинической диагностики и мониторинга процесса камнеобразования, что обеспечивает целесообразность ее использования в детской нефрологической практике. Зависимость камнеобразования от осмоляльности мочи у здоровых детей и большинства пациентов с КД указывает на необходимость поддержания достаточного питьевого режима для профилактики формирования камней мочевой системы. При пиелонефрите и МКБ осмоляльность мочи не является определяющим фактором камнеобразования, что предполагает участие других механизмов в процессах литогенеза и необходимость подбора терапевтических мероприятий в соответствии с предполагаемыми механизмами.

121. Л.А. Лысенко**ИРИДОЛОГИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ ПУЗЫРНО-МОЧЕТОЧНИКОВО-ЛОХАНОЧНОГО РЕФЛЮКСА У ДЕТЕЙ**

Санкт-Петербург, Россия

*L.A. Lysenko***IRIDAL SIGNS OF VESICoureTERAL PYELORENAL REFLUX IN CHILDREN**

В педиатрической нефрологии установлена значительная распространенность пузырно-мочеточниково-лоханочного рефлюкса (ПМЛР).

Целью данного исследования явилось определение реальной возможности иридоскопии как скрининг-метода ранней диагностики ПМЛР у детей.

Иридоскопия производилась на шелевой лампе ШЛ-2Б Загорского механического завода с использованием схемы проекционных зон тела человека на радужке [Jensen B., 1964]. Иридоскопически обследованы 60 пациентов с верифицированным ПМЛР в возрасте от 1 года до 15 лет, которые находились на обследовании и лечении в нефрологической клинике и стационаре одного дня СПбГПМА. Контрольную группу составили 50 практически здоровых детей того же возраста, которые прошли предварительное обследование по системе АСПОН-Д (автоматизированная система профилактических осмотров детского населения).

В результате исследования установлено, что ПМЛР проявляет себя определенным (7 из 12 изучаемых) сочетанием иридостигм. У практически здоровых детей аналогичные, но единичные (1–2 стигмы) нарушения выявлены лишь в 40% случаев ($p < 0,001$). Наиболее часто ($> 50\%$) при ПМЛР встречались следующие виды иридостигм: утолщение и изменение хода трабекул (87,2%), увеличение числа контрастных борозд (66,7%), диффузная зашлакованность брыжж (64,1%), патологические лакуны и извитость трабекул (по 59%), разволокнение трабекул (56,4%). Реже ($< 50\%$) выявлялись такие иридостигмы, как диффузная зашлакованность цилиарного пояса (43,9%), феномен «лимфатического розария» и втяжение брыжж (по 30,8%), диффузная зашлакованность корня радужки (23,3%), пигментные пятна (20,8%) и выбухание брыжж (2,6%). Достоверность различия результатов исследования оценивали по критерию соответствия χ^2 Пирсона.

Таким образом, иридоскопию целесообразно включать в программу профилактических и диспансерных осмотров детей в качестве скрининговой методики раннего обнаружения у них ПМЛР, который проявляет себя характерным сочетанием стигм.

122. С.О. Мазуренко, Б.Н. Челноков, П.Ф. Карпенко, Т.И. Яковлева**ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНАЯ КАРЦИНОМА, АССОЦИИРОВАННАЯ С КИСТОЗНОЙ ТРАНСФОРМАЦИЕЙ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ**

Санкт-Петербург, Россия

*S.O. Mazurenko, B.N. Chelnokov, P.F. Karpenko, T.I. Yakovleva***NEPHROCELLULAR CARCINOMA ASSOCIATED WITH CYSTIC TRANSFORMATION OF THE KIDNEYS IN PATIENTS WITH CHRONIC RENAL FAILURE**

Ассоциация почечно-клеточной карциномы с нефросклерозом и вторичной кистозной трансформацией почек доказана большой частотой ее встречаемости у больных с хронической почечной недостаточностью.

В представленной работе мы предлагаем рассмотреть два случая почечно-клеточной карциномы, выявлен-

ной у больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН), получавших лечение гемодиализом. В первом случае опухоль была выявлена случайно на аутопсии у больной 53 лет с ХПН, умершей на фоне нарастающей сердечной недостаточности. Почки умершей имели множество мелких кист. В левой почке была обнаружена гипернефрома диаметром 5 см. Клинических проявлений новообразования отмечено не было. Во втором случае представлен больной 54 лет, получающий лечение гемодиализом с 1990 г. В мае 2000 г. у пациента отмечено появление кровянистых выделений из уретры. При ультразвуковом исследовании обнаружены увеличенные в размерах почки, с множеством кист до 2,5 см. В области нижнего полюса правой почки было обнаружено округлое образование размером 2,5×2,8 см, с четкими контурами и неоднородной экзогенной структурой. При повторном ультразвуковом исследовании через 1/2 года было обнаружено, что образование в области нижнего полюса правой почки увеличилось в размерах до 5,8×4,5 см. При оперативном вмешательстве выявлена гипернефрома, которая была успешно удалена вместе с пораженной почкой. Обсуждается значение скрининговых исследований больных с хронической почечной недостаточностью, получающих лечение гемодиализом, с целью раннего выявления злокачественных новообразований.

123. С.О. Мазуренко, А.Н. Шишкин, Е.В. Комарова, Б.Н. Челноков, П.Ф. Карпенко, Т.И. Яковлева**ПРИБРЕТЕННАЯ КИСТОЗНАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ**

Санкт-Петербург, Россия

*S.O. Mazurenko, A.N. Shishkin, E.V. Komarova, B.N. Chelnokov, P.F. Karpenko, T.I. Yakovleva***ACQUIRED CYSTIC DISEASE OF THE KIDNEYS IN PATIENTS WITH CHRONIC RENAL FAILURE**

В 1977 г. Dunhill впервые описал кистозную трансформацию почек у больных с хронической почечной недостаточностью, получавших лечение гемодиализом. В последующем большинство авторов стали называть описанное явление приобретенной кистозной болезнью почек и ассоциировали его с возникновением злокачественных новообразований почек. Частота встречаемости приобретенной болезни, по данным аутопсий больных, длительно получающих гемодиализ, доходит до 90%.

В представленной работе была поставлена задача изучить динамику кистозной трансформации почек, используя ультразвуковой метод исследования. В группу исследуемых больных мы включили 55 пациентов с различными степенями хронической почечной недостаточности, получающих консервативную терапию и лечение гемодиализом. Изучали следующие параметры: размеры почек, количество и размеры кист, пол, возраст больных, количество лет, в течение которых у больного регистрировали хроническую почечную недостаточность, время (в годах) получения лечения гемодиализом. Появление кист было выявлено, как среди больных, получающих гемодиализ, так и без него. Отмечено уменьшение размеров почек и редкое появление кист у больных в первые два года диализной терапии. С каждым последующим годом лечения частота появления кист и их количество нарастали.

В результате проведенного исследования мы пришли к выводу, что появление кист в наибольшей степени зависит от давности развития хронической почечной недостаточности и от длительности лечения больного гемодиализом.

124. О.Г.Мазуренко, А.Н.Шишкин, Б.Н.Челноков, П.Ф.Карпенко, С.О.Мазуренко

ФАКТОРЫ РИСКА УМЕНЬШЕНИЯ МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТЕЙ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Санкт-Петербург, Россия

O.G.Mazurenko, A.N.Shishkin, B.N.Chelnokov, P.F.Karpenko, S.O.Mazurenko

RISK FACTORS OF LESSENING THE MINERAL DENSITY OF BONES IN PATIENTS WITH CHRONIC RENAL FAILURE

Почечная остеодистрофия — термин, объединяющий расстройства фосфорно-кальциевого обмена и ассоциированные с ними костные изменения, которые имеют место при хронической почечной недостаточности (ХПН).

Целью настоящего исследования было изучение закономерностей изменения минеральной плотности кости у больных с ХПН и вторичным гиперпаратиреоидизмом, получающих лечение гемодиализом. Были исследованы 64 больных с ХПН в возрасте от 19 до 53 лет ($50,4 \pm 11,5$), 30 мужчин и 34 женщины, получающих диализную терапию в течение $2,8 \pm 2,6$ лет. Уровень паратормона был определен у большинства пациентов, а минеральная плотность кости оценена методом двуэнергетической рентгеновской денситометрии в области поясничного отдела позвоночника (L_1-L_{IV}), проксимального отдела бедра и предплечья. Полученные данные были сопоставлены с возрастом и полом больных, временем лечения на гемодиализе и оценены с использованием многовариантного регрессионного анализа.

В результате проведенного исследования была выявлена отрицательная корреляционная зависимость между длительностью гемодиализа и минеральной плотностью кости. С другой стороны, мы не обнаружили значимого влияния на минеральную плотность кости пола, возраста больных и уровня паратормона.

125. М.В.Малишевский, В.А.Жмуров, Э.Э.Федорова, О.Ю.Корабейникова, Л.В.Шабанова, Т.Г.Солодовникова, Т.Н.Малишевская, О.Е.Шевелева, Н.В.Белова, Г.И.Шевелев

ИЗМЕНЕНИЯ МЕМБРАН НЕЙТРОФИЛОВ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ (ХПН)

г. Тюмень, Россия

M.V.Malishevsky, V.A.Zhmurov, E.E.Fedorova, O.Yu.Korabejnikova, L.V.Shabanova, T.G.Solodovnikova, T.N.Malishevskaya, O.E.Sheveleva, N.V.Belova, G.I.Shevelev

CHANGES OF NEUTROPHILE MEMBRANES IN PATIENTS WITH CHRONIC RENAL FAILURE

Всего под нашим наблюдением состояли 154 больных с патологией почек. Из них основная группа — 126 больных с различными стадиями ХПН: у 27 (17,5%) больных диагностирована I стадия ХПН, у 28 больных (18,8%) — II стадия ХПН, у 21 (13,6%) больного III стадия ХПН, у 17 (11,0%) больных — I-й период IV стадии ХПН и у 33 (21,4%) больных — 2-й а период IV стадии ХПН. Группу сравнения составили 28 (18,8%) больных с почечной патологией без ХПН (ХПН 0). В своей работе мы пользовались общепринятой современной классификацией ХПН [Лопаткин Н.А., 1975]. Средний возраст обследованных больных составил $37,56 \pm 2,08$ года. В качестве контрольной группы обследованы 25 практически здоровых людей, средний возраст которых составил $36,95 \pm 4,85$ года.

В результате проведенных исследований нами выявлено, что у больных с ХПН в мембранах нейтрофилов происхо-

дит накопление продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и активизируется мембраностабилизирующий фермент фосфолипаза A_2 , что сопровождается выраженным нарушением системы антирадикальной защиты в виде уменьшения уровня альфатокоферола и снижения активности основных антирадикальных ферментов — супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы. Прогрессирование почечной недостаточности сопровождается ухудшением антирадикальной защиты и активацией ПОЛ. Интересно отметить, что программный гемодиализ у больных с терминальной стадией ХПН частично восстанавливает антирадикальную защиту и незначительно снижает активность ПОЛ мембран нейтрофилов.

В мембранах нейтрофилов у больных с ХПН мы обнаружили существенное изменение содержания отдельных фракций фосфолипидов со значительным повышением уровня мембраноагрессивных фракций — лизофосфатидилолина и фосфатидных кислот. Кроме того, у больных с ХПН нами выявлено изменение содержания холестерина и его эфиров и нарушение соотношения холестерин/фосфолипиды в мембранах нейтрофилов.

Интересно отметить, что показатели мембранопатологических процессов достоверно коррелируют с клиническими проявлениями ХПН — уровнем АД, креатинином плазмы и гемоглобином, а также с показателями центральной гемодинамики, что свидетельствует о тесных взаимосвязях мембранопатологических процессов с механизмами прогрессирования ХПН.

126. А.В.Малкох, М.С.Игнатова, В.А.Таболин

АКТИВНОСТЬ ОКСИДА АЗОТА И АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ (АГ) У ДЕТЕЙ С НЕФРОТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Москва, Россия

A.V.Malkoch, M.S.Ignatova, V.A.Tabolin

NITROXIDE ACTIVITY AND ARTERIAL HYPERTENSION IN CHILDREN WITH THE NEPHROTIC SYNDROME

Оксид азота (NO) является активным радикалом и тканевым вазодилататором. Действие NO на клетку вызывает активацию клеточной гуанилатциклазы с образованием циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), который реализует эффекты NO. Цель исследования: оценить активность NO у детей с нефротическим синдромом (НС), протекающим с АГ и без АГ.

Материалы и методы исследования. Обследован 61 ребенок: 1-я группа (гр) — 33 пациента с активным НС без АГ; 2-я группа — 13 детей с активным НС, протекающим с выраженной АГ; 3-я группа — 15 детей в стадии ремиссии НС с нормальным артериальным давлением у всех детей. Активность NO косвенно оценивали по концентрации цГМФ в плазме крови, определяемой методом иммуноферментного анализа.

Результаты. У детей в 1-й группе отмечалось повышенное содержание цГМФ в плазме крови — $9,19 \pm 0,31$ пкмоль/мл (при нормальном значении — $4,0-7,0$ пкмоль/мл). Во 2-й группе также отмечалась повышенная концентрация цГМФ, однако ниже, чем в 1-й группе, и составила $8,23 \pm 0,12$ пкмоль/мл ($p < 0,05$). У детей в 3-й группе выявлены нормальные значения цГМФ в плазме крови — $5,24 \pm 0,29$ пкмоль/мл ($p < 0,01$).

Вывод. Таким образом, повышенная концентрация цГМФ в плазме крови у детей с активным НС может свидетельствовать об участии NO в патогенезе этого заболевания. Некоторое понижение концентрации цГМФ плазмы крови у детей с НС, протекающим с АГ, по сравнению с детьми с НС без АГ подчеркивает антигипертензивную роль NO-медиатора.

127. А.В. Мальков, С.Н. Шальнова, А.В. Горьков**К РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ НЕФРОПАТИЙ У ДЕТЕЙ**

г. Иваново, Россия

*A.V. Malkov, S.N. Shalnova, A.V. Gorkov***ON EARLY DIAGNOSIS OF NEPHROPATHY IN CHILDREN**

Вопросы ранней диагностики врожденной патологии почек, до развития выраженной клинической картины, не решены до настоящего времени. Для ряда заболеваний мочевыводящей системы характерно наличие стигм соединительнотканного дизэмбриогенеза.

Целью нашей работы явилось определение частоты встречаемости и выявление характера морфогенетических знаков при различных видах патологии мочевой системы.

Нами обследован 151 ребенок с почечной патологией. Дети обследовались на наличие 98 внешних морфогенетических знаков. Полученные данные были подвергнуты многофакторному анализу и математической обработке. У детей с вторичным пиелонефритом выявлено, что частота встречаемости стигм составила 5,7. У детей с гломерулонефритами мы установили отличный от других изучаемых групп набор морфогенетических знаков. В группе детей с тубулоинтерстициальным нефритом у 20% детей выявлены макротия и микрогензия, что не встречается при других нефропатиях.

Наблюдаемая разнонаправленность морфогенетических знаков отражает различия патогенетических механизмов, а именно, наследуемых форм нефропатий. При гломерулонефрите часто встречается набор из таких стигм как «мыс вдовы», высокое небо, короткая уздечка языка, диспластический рост зубов и аномальные формы ушных раковин, а при пиелонефрите «мыс вдовы» и короткая уздечка практически отсутствуют. Аномалии грудной клетки и грыжи в сочетании с другими стигмами при пиелонефрите не встречаются в группе детей с гломерулонефритом.

Характерными стигмами у детей с нефропатиями являются: гипертелоризм глаз, гипертелоризм сосков, сандалевидная щель, диспластичная форма ушной раковины, «мыс вдовы», диастема, брахицефалия, широкая переносица, низко расположенный пупок. Часто встречается сочетание гипертелоризма глаз и сосков между собой, а также с сандалевидной щелью, диспластической формой ушных раковин, «мысом вдовы», высоким небом.

Наиболее высокая стигматизация наблюдается у детей, проживающих в зонах антропогенного загрязнения.

128. О.В. Митрофанова**ВЗАИМОСВЯЗЬ ФОСФОЛИПИДНОГО СОСТАВА ПЛАЗМЫ КРОВИ С ПРОТЕИНУРИЕЙ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ (ХГН)**

Санкт-Петербург, Россия

*O.V. Mitrofanova***INTERRELATION OF BLOOD PLASMA PHOSPHOLIPID COMPOSITION WITH PROTEINURIA IN PATIENTS WITH CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS**

Целью настоящей работы было изучение содержания фосфолипидного (ФЛ) состава плазмы крови и характера протеинурии у 126 больных с ХГН. Наблюдались больные с различной степенью протеинурии от следовой до 20 г/сут при изолированном мочевом синдроме, мочевом синдроме в сочетании с вторичной артериальной гипертензией, при нефротическом синдроме.

Фосфолипидный состав плазмы оценивали по содержанию лизофосфатидилхолина (ЛФХ), фосфатидилхолина (ФХ), сфингомиелина (СФМ), фосфатидилэтаноламина (ФЭА). Нарастание протеинурии сопровождалось увеличением содержания общих фосфолипидов (ОФЛ) ($r=+0,42$; $p<0,0001$), в основном за счет метаболически инертного СФМ ($r=+0,51$; $p<0,001$), но при снижении относительного содержания ФХ ($r=-0,45$; $p<0,05$). Обострение ХГН также сопровождалось увеличением ОФЛ плазмы за счет СФМ, а также уменьшением относительного содержания ФХ и ФЭА ($p<0,001$).

Общеизвестна взаимосвязь диспротеинемии при ХГН с протеинурией. В меньшей степени изучена взаимосвязь дислипидемии с липидурией и протеинурией. Установлено, что потеря ФЛ с мочой может сопровождаться одновременным снижением уровня липопротеидов высокой плотности, где ФЛ в процентном соотношении с другими липидами представлены наиболее значимо. В группе обследованных больных гипоальфахолестеринемия наиболее выражена при нефротическом синдроме ($p<0,001$).

Полученные результаты свидетельствуют о взаимосвязи изменений фосфолипидного состава плазмы с протеинурией при ХГН.

129. О.В. Митрофанова**ФОСФОЛИПИДНЫЙ СПЕКТР ЭРИТРОЦИТАРНЫХ МЕМБРАН И ПРОТЕИНУРИЯ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ (ХГН)**

Санкт-Петербург, Россия

*O.V. Mitrofanova***THE PHOSPHOLIPID SPECTRUM OF ERYTHROCYTE MEMBRANES AND PROTEINURIA IN PATIENTS WITH CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS**

Мембрано-деструктивным клеточным процессам, приводящим к значительным изменениям структурно-функциональной организации клеточных гистоморфологических структур почек при ХГН и участию в них липидов, отводится значительная роль. Как известно, нарушения структуры и функции цитомембран носит системный характер, затрагивая почечную ткань и периферическую кровь.

Определение фосфолипидного (ФЛ) спектра эритроцитарных мембран у 126 больных с ХГН показало, что нарастание суточной протеинурии коррелирует с уменьшением общего количества фосфолипидов эритроцитарных мембран (ОФЛ) ($r=-0,38$; $p<0,05$) преимущественно за счет фосфатидилхолина (ФХ) ($r=-0,50$; $p<0,01$). При этом увеличивалось содержание лизофосфатидилхолина (ЛФХ) ($r=+0,47$; $p<0,01$), что является показателем дестабилизации клеточных мембран. Увеличение содержания ЛФХ при протеинурии сочетается с уровнем мочевины плазмы ($t=2,41$; $p=0,02$). Определены корреляционные взаимосвязи уровней общего белка плазмы с ОФЛ ($r=+0,34$; $p<0,05$), ФХ ($r=+0,45$; $p<0,05$) и ЛФХ ($r=-0,33$; $p<0,05$), а также уровня альбумина плазмы с ОФЛ ($r=+0,67$; $p<0,001$), ФХ ($r=+0,47$; $p<0,05$), ФЭА ($r=+0,71$; $p<0,001$).

Обострение ХГН с наличием отеков, протеинурии, артериальной гипертензии, изменением клубочковой фильтрации одновременно сопровождалось уменьшением в эритроцитарных мембранах ФХ ($L=0,84$) и ФЭА ($L=0,42$).

Полученные данные показывают взаимосвязь белкового и липидного метаболизма, указывают на наличие дестабилизации ФЛ-состава клеточных мембран при ХГН.

130. О.В.Митрофанова, В.В.Козлов

ФРАКЦИОННЫЙ СОСТАВ БЕЛКОВ МОЧИ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ (ХГН) И ИЗМЕНЕНИЯ ФОСФОЛИПИДНОГО СОСТАВА КЛЕТОЧНЫХ МЕМБРАН

Санкт-Петербург, Россия

O.V.Mitrofanova, V.V.Kozlov

THE FRACTION COMPOSITION OF URINE PROTEINS IN PATIENTS WITH CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS AND CHANGES IN THE PHOSPHOLIPID COMPOSITION OF CELL MEMBRANES

Снижение содержания фосфолипидов (ФЛ) базальной мембраны повышает ее порозность, что отражается на уровне протеинурии. Ранее нами показано наличие корреляционных взаимосвязей протеинурии с уменьшением общего количества ФЛ, увеличением лизофосфатидилхолина в эритроцитарных мембранах (как модели плазматической мембраны) у 126 больных с ХГН. В этой же группе больных изучен фракционный состав белков мочи методом электрофореза на ацетате целлюлозы.

Наличие отрицательной корреляционной зависимости между общим содержанием белков в моче и плазме ($r=-0,50$; $p=0,013$) подтверждает известное положение о том, что наибольшая часть белков мочи является плазменными протеидами. Протеинурия у больных данной группы наблюдалась как в период ремиссии, так и в период обострения ХГН. У части больных при обострении увеличение содержания белка в моче происходило за счет альбуминурии ($p<0,01$), у части — глобулинурии ($p<0,01$), а у некоторых больных в основном за счет гаммаглобулинурии ($r=0,57$; $p=0,004$). Выявлена отрицательная корреляционная взаимосвязь между содержанием в моче альбуминов и положительная — глобулинов с ионами аммония ($p<0,05$) и концентрацией водородных ионов ($p<0,05$), а также фракции α_2 -глобулинов с уровнем кальция мочи ($r=0,74$; $p<0,001$). Гаммаглобулинурия находится в прямой корреляционной связи с клиренсом калия ($r=0,55$; $p=0,005$), натрия ($r=0,62$; $p=0,001$), хлора ($r=0,62$; $p=0,001$) и в обратной зависимости с уровнем мочевины ($r=-0,43$; $p=0,035$) и креатинина ($r=-0,56$; $p=0,004$) мочи.

Полученные данные позволяют предположить взаимосвязь нарушений реабсорбции протеинов в проксимальном канальце с нарушениями канальцевого транспорта других реабсорбируемых веществ. ФЛ являются преобладающей липидной фракцией почечной ткани. Изменения ФЛ-состава клеточных мембран могут приводить не только к нарушению проницаемости мембран из-за структурных нарушений, но и оказывать влияние через метаболизм арахидоновой кислоты, простагландинов, конформационные изменения мембранных белков, в частности, K^+ , Na^+ -АТФазы.

131. С.Г.Мурадов, В.А.Таболлин, В.В.Длин, Е.С.Москалева, Е.А.Ружицкая, Г.П.Раба, И.М.Османов, М.С.Игнатова

ВЛИЯНИЕ ИММУНОТРОПНЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ИЗМЕНЕНИЕ СУБПОПУЛЯЦИОННОГО СОСТАВА МОНОНУКЛЕАРОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ (МНПК) В ДЛИТЕЛЬНОЙ КУЛЬТУРЕ КЛЕТОК ДЕТЕЙ С НЕФРОТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ (НС)

Москва, Россия

S.G.Muradov, V.A.Tabolin, V.V.Dlin, E.S.Moskaleva, E.A.Ruzhitskaya, G.P.Raba, I.M.Osmanov, M.S.Ignatova
EFFECT OF IMMUNOTROPIC AGENTS ON THE SUBPOPULATION COMPOSITION OF THE PERIPHERAL BLOOD MONONUCLEARS IN CONTINUOUS CULTURE OF CELLS FROM CHILDREN WITH THE NEPHROTIC SYNDROME

Цель. Изучить влияние иммунотропных препаратов: преднизолон (Пр) и нового иммуномодулятора глутоксим

(Гл) на субпопуляционный состав Т-лимфоцитов в 2-недельной культуре мононуклеаров периферической крови (МНПК) детей с гормонорезистентным (ГР) и гормоночувствительным (ГЧ) НС.

Материалы и методы. Обследованы 12 детей (средний возраст 9,9 лет) с ГРНС (4) и ГЧНС (8), не получавших лечения на момент обследования. МНПК пациентов, полученные методом центрифугирования гепаринизированной крови в градиенте плотности, культивировались в течение 14 дней в полной среде (на основе RPMI-1640 с добавлением эмбриональной телячьей сыворотки) в 4 вариантах: А — без стимуляции; Б — со стимуляцией ФГА (5 мкг/мл); В — со стимуляцией ФГА в присутствии Гл (72,7 мкг/мл); Г — со стимуляцией ФГА в присутствии Пр (22,7 мкг/мл). Экспрессия поверхностных рецепторов лимфоцитов определялась методом непрямой иммунофлюоресценции перед инкубацией и на 3-, 7-, 14-е сутки.

Результаты. Выявлены различия субпопуляционного состава лимфоцитов в обследуемых группах: 1) уровни CD4+-клеток в культурах с Пр у пациентов с ГРНС были выше, чем у ГЧНС ($p<0,001$) и в контроле ($p>0,05$) на 7-е и 14-е сутки инкубации; 2) уровни CD8+-клеток в культурах с Гл у пациентов с ГРНС были ниже, чем у ГЧНС ($p<0,05$) и в контрольной группе ($p>0,05$) на 3-и и 14-е сутки инкубации.

Заключение. Гормонорезистентность у пациентов с НС была ассоциирована с низкой чувствительностью CD4+-лимфоцитов лимфолитическому действию Пр и CD8+-лимфоцитов к иммуномодулирующему действию Гл in vitro. Возможно эти изменения реактивности иммунокомпетентных клеток могут быть вовлечены в механизмы гормонорезистентности in vivo. Эти результаты можно использовать для прогнозирования эффективности терапии преднизолоном у детей с НС.

132. С.Г.Мурадов, В.А.Таболлин, В.В.Длин, Е.С.Москалева, Е.А.Ружицкая, Г.П.Раба, И.М.Османов, М.С.Игнатова

ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ СУБПОПУЛЯЦИЙ ЛИМФОЦИТОВ К СТИМУЛЯЦИИ МИТОГЕНОМ (ФГА) И ВОЗДЕЙСТВИЮ ИММУНОМОДУЛЯТОРА ГЛУТОКСИМА (ГЛ) В ДЛИТЕЛЬНОЙ КУЛЬТУРЕ МОНОНУКЛЕАРОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ (МНПК) У ДЕТЕЙ С НЕФРОТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ (НС)

Москва, Россия

S.G.Muradov, V.A.Tabolin, V.V.Dlin, E.S.Moskaleva, E.A.Ruzhitskaya, G.P.Raba, I.M.Osmanov, M.S.Ignatova
SENSITIVITY OF THE LYMPHOCYTE SUBPOPULATION TO MITOGENE (PHA) STIMULATION AND ACTION OF IMMUNOMODULATOR GLUTOXIM IN CONTINUOUS CULTURE OF THE PERIPHERAL BLOOD MONONUCLEARS IN CHILDREN WITH THE NEPHROTIC SYNDROME

Цель. Установить характер изменений субпопуляционного состава Т-лимфоцитов под влиянием Гл в 2-недельной МНПК, стимулированных ФГА у детей с гормонорезистентным (ГР) и гормоночувствительным (ГЧ) НС.

Материалы и методы. Обследованы 12 детей с ГРНС (4) и ГЧНС (8), не получавших лечения на момент обследования, и 7 условно здоровых детей. МНПК пациентов, полученные методом центрифугирования гепаринизированной крови в градиенте плотности, культивировались в течение 14 дней в полной среде (на основе RPMI-1640 с добавлением эмбриональной телячьей сыворотки) в 4 вариантах: А — без стимуляции; Б — со стимуляцией ФГА (5 мкг/мл); В — со стимуляцией ФГА в присутствии Гл (72,7 мкг/мл). Экспрессия поверхностных рецепторов лимфоцитов определялась методом непрямой иммунофлюоресценции перед инкубацией и на 3-, 7-, 14-е сутки.

Результаты. Выявлены различия субпопуляционного состава лимфоцитов в обследуемых группах: 1) в культурах без стимуляции ФГА у больных с ГРНС по сравнению с ГЧНС отмечается более низкий уровень CD8+-клеток на 3-и ($p<0,05$), 7-е и 14-е ($p>0,05$) сутки инкубации; 2) у больных с ГРНС в культурах, стимулированных ФГА без присутствия Гл, выявлен более низкий по сравнению с ГЧНС и в контроле уровень CD8+-клеток на 3-и ($p>0,05$) и на 14-е сутки ($p<0,05$) инкубации; 3) в культурах, стимулированных ФГА в присутствии Гл, отмечаются аналогичные различия между ГРНС с одной стороны, ГЧНС и контролем с другой стороны, но несколько более выраженные.

Заключение. Гормонорезистентность у пациентов с НС была ассоциирована с относительно низким уровнем CD8+-лимфоцитов в нестимулированных культурах и со сниженной чувствительностью CD8+-клеток к воздействию Гл в тестах *in vitro*. Это указывает на возможность использования результатов тестов для прогнозирования чувствительности больных с НС к преднизолону.

133. И.В.Находкина, С.В.Канаев, Н.Д.Савенкова

ДИНАМИЧЕСКАЯ НЕФРОСЦИНТИГРАФИЯ С $^{99m}\text{TeDTPA}$ ИНДУЦИРОВАННАЯ ИНГИБИТОРОМ АНГИОТЕНЗИНКОНВЕРТИРУЮЩЕГО ФЕРМЕНТА (КАПОТЕНОМ) У ДЕТЕЙ С ЕДИНСТВЕННОЙ ПОЧКОЙ
Санкт-Петербург, Россия

I.V.Nakhodkina, S.V.Kanaev, N.D.Savenkova

DYNAMIC NEPHROSCINTIGRAPHY WITH $^{99m}\text{TeDTPA}$ INDUCED BY THE INHIBITOR OF ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME (KAPOTEN) IN CHILDREN WITH A SOLITARY KIDNEY

Цель исследования. Оценка функционального состояния единственной почки вследствие различных причин у детей методом динамической нефросцинтиграфии (ДНСГ) с гломерулотропным препаратом $^{99m}\text{TeDTPA}$ и функциональной пробы — ДНСГ с ингибитором ангиотензинконвертирующего фермента (АКФ) капотеном.

Материалы и методы. 74 пациентам с единственной почкой вследствие различных причин проведена ДНСГ с $^{99m}\text{TeDTPA}$ и функциональная проба — ДНСГ с капотеном на эмиссионном компьютерном томографе «APEX SP-6» фирмы LE LSCINT, Израиль. Повторную ДНСГ проводили через 1ч 30 мин после приёма капотена в дозе 1 мг/кг. Оценивали показатели Tmax. Проба считалась положительной, если значения Tmax после приёма капотена увеличивались в 2 раза и более, что предполагало нарушение регуляции гломерулярного кровотока в ответ на блокаду ангиотензина II капотеном и отрицательной, если значения Tmax после приёма капотена оставались прежними или даже уменьшались, что свидетельствовало о достаточных компенсаторных возможностях регуляции гломерулярного кровотока в единственной почке.

Результаты. Из 74 детей аплазия почки диагностирована у 31 ребёнка (41,9%). У 43 детей (58,1%) — произведена нефрэктомия, из них по поводу гидронефроза — у 24 (32,4%), по поводу мультикистоза — у 12 (16,2%), по поводу пузырно-мочеточниково-лоханочного рефлюкса (ПМЛР) — у 7 (9,5%).

Из 74 обследуемых пациентов с единственной почкой вследствие различных причин у 5 (6,76%) оценить функциональную пробу с капотеном не представилось возможным (при проведении ДНСГ значения Tmax до и после приёма капотена не определялись: на скинтиграммах зафиксирован обструктивный тип кривой). Из 69 пациентов с единственной почкой вследствие различных причин у 21 (30,4%) проба с капотеном оценена как положительная, что свидетельствует о сниженных компенсаторных возможностях регуляции гломерулярного и почечного кровотока единственной

почки в ответ на блокаду ангиотензина II капотеном и увеличение плазмотока. Это требует дальнейшего обследования и оценки морфофункционального состояния её, а также более пристального внимания при диспансерном наблюдении. Из 69 у 48 (69,6%) пациентов с единственной почкой функциональная проба с капотеном оказалась отрицательной, что свидетельствует о достаточных компенсаторных возможностях единственной почки.

Необходимо отметить, что из 74 у 4 (5,4%) детей, по данным динамической нефросцинтиграфии, поглотительно-эвакуаторная функция единственной почки оценивалась как удовлетворительная. И только положительная проба с капотеном явилась основанием для более углублённого обследования этих пациентов, а именно, проведения статической нефросцинтиграфии. По её результатам у всех 4 пациентов выявлено формирование очага нефросклероза в паренхиме единственной почки, что кардинально меняет план диспансерного наблюдения и рекомендации по образу жизни детям с единственной почкой.

Следует учитывать, что даже при наличии очага нефросклероза в паренхиме единственной почки функциональная проба с капотеном может быть отрицательной (1,35%).

Из 21 пациента с положительной капотеновой пробой лишь у 5 (23,8%) при выполнении статической нефросцинтиграфии выявлены очаги гипоплазии $^{99m}\text{TeDTPA}$, что указывает на формирование очага нефросклероза в паренхиме единственной почки, а у 16 (76,2%) на нефросцинтиграммах накопление $^{99m}\text{TeDTPA}$ в паренхиме достаточное, распределение — равномерное. Снижение количества функционирующих нефронов, которое может быть обусловлено гипоплазией, нефросклерозом, вторичным сморщиванием почки, одна из возможных причин снижения компенсаторных возможностей регуляции гломерулярного и почечного кровотока в единственной почке. Первичные реноваскулярные и ангиотензин II зависимые нарушения у пациентов с вторичным ухудшением почечной функции, уменьшение количества и качества резервных нефронов также приводят к снижению компенсаторных возможностей единственной почки.

Динамическая нефросцинтиграфия и динамическая нефросцинтиграфия с $^{99m}\text{TeDTPA}$, индуцированная ингибитором АКФ капотеном, даёт возможность оценить регистрируемые на нефросцинтиграммах изменения поглотительно-эвакуаторной функции и нарушения регуляции гломерулярного кровотока единственной почки в ответ на блокаду ангиотензина II капотеном. Это позволяет рекомендовать её как метод оценки морфофункционального состояния и компенсаторных возможностей единственной почки вследствие различных причин у детей.

134. М.В.Нежданова, Т.И.Раздолькина

ВЛИЯНИЕ ЭКОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ НА СОСТОЯНИЕ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ

г. Саранск, Россия

M.V.Nezhdanova, T.I.Razdolkina

THE INFLUENCE OF ECOLOGICAL FACTORS UPON THE STATE OF KIDNEYS IN CHILDREN

В настоящее время можно считать установленным факт отрицательного воздействия загрязнения окружающей среды тяжелыми металлами на состояние органов мочевой системы у детей. Однако до настоящего времени идет поиск критериев диагностики доклинической стадии повреждения почек.

Нами проведено обследование 115 детей с целью выявления влияния свинца и ртути на состояние органов мочевой системы. Всем детям определяли содержание ртути в моче, в качестве маркера токсического повреждения почечной паренхимы определяли содержание в моче бета-2-микроглобулина

(Б2М). За нормальное содержание Б2М в моче принят его уровень у детей без заболеваний органов мочевой системы и не выделяющих с мочой ртуть (0,022 ммоль/л).

Ртуть была выявлена у 21 ребенка (18,26%). Среди здоровых детей ртуть в моче была обнаружена у 15,49% обследованных, а среди детей с заболеваниями почек — у 22,73%. Средний уровень ртути у здоровых детей составил 0,0011 мг/л и был достоверно выше, чем у больных — 0,0005 мг/л ($p < 0,05$). У детей, не имеющих в моче ртути, средний уровень Б2М составил 0,0261 мг/л. У детей, выделяющих с мочой ртуть, средний уровень Б2М был достоверно выше, чем в предыдущей группе и составил 0,0587 мг/л ($p < 0,01$). Сопоставление концентраций ртути и Б2М в моче позволило установить, что концентрация Б2М в моче растет параллельно с увеличением концентрации металла. Так, при отсутствии ртути в моче средний уровень Б2М составил 0,026 ммоль/л, при ее уровне 0,0005 мг/л—0,042 ммоль/л, при уровне 0,001 мг/л—0,07 ммоль/л, а при содержании ртути в моче 0,003 мг/л—0,129 ммоль/л. При любом содержании ртути в моче концентрация Б2М достоверно превышала его нормальный уровень, что может свидетельствовать о токсическом повреждении почечной паренхимы даже небольшими дозами ртути, выделяющейся с мочой ребенка. Всем здоровым детям (57 человек) проводили общий анализ мочи (ОАМ), анализ мочи по Нечипоренко и пробу Зимницкого. Ни в одной из проведенных проб ни у одного ребенка с ртутью в моче не было выявлено патологических изменений.

Таким образом, даже небольшие концентрации ртути могут оказывать повреждающее действие на паренхиму почек, которое, к сожалению, не диагностируется с помощью общепринятых лабораторных методов и требует для обнаружения использования специальных методов, например, таких как определение уровня Б2М в моче.

135. М.В.Нежданова, Т.И.Раздолькина, Е.Ф.Московская

КОНСЕРВАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПУЗЫРНО-МОЧЕТОЧНИКОВОГО РЕФЛЮКСА (ПМР) У ДЕТЕЙ С ПИЕЛОНЕФРИТОМ

г. Саранск, Россия

M.V.Nezhdanova, T.I.Razdolkina, E.F.Moskovskaya
CONSERVATIVE TREATMENT OF VESICOURTERAL REFLUX IN CHILDREN WITH PYELONEPHRITIS

Нами проанализирована эффективность консервативного лечения обструктивного пиелонефрита (на фоне ПМР I—III степени) у 78 детей в возрасте от рождения до 14 лет. Контроль за степенью ПМР осуществлялся с помощью микционной цистографии в начале исследования и после 3 курсов консервативного лечения. Консервативное лечение включало в себя физиопроцедуры (в зависимости от типа нейрогенной дисфункции мочевого пузыря), инъекции ципрофлоксацина, использование средств метаболического комплекса и антибактериальную терапию пиелонефрита. Дети в возрасте до 3 лет составили 39,74%, от 3 до 7 лет — 32,05%, старше 7 лет — 28,21%. В большинстве случаев выявлялся односторонний ПМР — 70,51%. Рефлюкс I степени диагностирован у 19,23% детей, II — у 33,33%, III — у 47,44%.

В целом по исследуемой группе положительная динамика (выздоровление и уменьшение степени ПМР) по окончании первого цикла консервативного лечения была достигнута у 57,69% пролеченных детей. Выздоровление зарегистрировано у 44,87% детей, улучшение — у 12,82%. По окончании первого цикла консервативной терапии в связи с увеличением степени ПМР или отсутствием положительной динамики оперативная коррекция рефлюкса была проведена у 26,92% детей. Проведенный анализ эффективности консервативного лечения в зависимости от степени ПМР дал следующие результаты. Выздоровление достоверно чаще достигалось при более низких степенях рефлюкса:

при I степени — в 60%, при II — в 53,85% против 32,43% (в обоих случаях $p < 0,001$). Частота выявления ухудшения процесса имела ту же тенденцию: достоверно чаще нарастание степени рефлюкса отмечалось при его низких степенях — у 20% у детей с I степенью, у 15,38% — со II степенью, у 5,41% — с III степенью (в обоих случаях $p < 0,001$). Отсутствие какой-либо динамики достоверно чаще отмечалось у детей с III степенью рефлюкса по сравнению с I и II степенями (48,65%, 13,33% и 15,38% соответственно, в обоих случаях $p < 0,001$). Необходимость оперативного лечения достоверно чаще отмечалась при III степени ПМР по сравнению с I и II (43,24%, 6,67% и 15,38%, соответственно, в обоих случаях $p < 0,001$), а также при II степени по сравнению с I (15,38% и 6,67% соответственно, $p < 0,001$).

Таким образом, консервативное лечение ПМР можно считать достаточно эффективным методом лечения, который позволяет достигнуть положительной динамики более чем у половины детей (57,69%), причем почти у половины детей (44,87%) достигнуто выздоровление. Наиболее эффективно консервативное лечение при I и II степенях рефлюкса, однако и при III степени ПМР консервативное лечение является достаточно эффективным (положительная динамика отмечена у 45,94% детей).

136. А.Н.Ни, В.Н.Лучанинова, В.В.Попова, В.Ю.Леонтьева

ВЛИЯНИЕ ГОРНОВОДНЕНСКОГО НАРЗАНА НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ С ДИСМЕТАБОЛИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИЕЙ

г. Владивосток, Россия

A.N.Ni, V.N.Luchaninova, V.V.Popova, V.Yu.Leontieva
EFFECTS OF GORNOVODNINSK MINERAL WATER NARZAN ON THE FUNCTIONAL STATE OF THE KIDNEYS IN CHILDREN WITH DYSMETABOLIC NEPHROPATHY

Почки являются важным эффекторным органом системы ионной регуляции. Целью нашего исследования было изучение физиологического и лечебного действия Горноводненского нарзана (ГН) у детей с дисметаболической нефропатией (ДМН). ГН — это углекислая вода с минерализацией до 3,1 г/дм³, гидрокарбонатно-кальциевая, магниевая-кальциевая, натриево-кальциевая.

Обследованы 49 детей с ДМН (мальчиков — 13, девочек — 36), в возрасте от 8 до 16 лет. У обследованных кристаллурия была в основном представлена оксалатами и уратами. Методика приема ГН соответствовала общепринятой для минеральных вод из расчета 5 мл/кг массы 3 раза в сутки, температура воды + 40 °С, за 40 мин до еды. Курс лечения, в среднем, составил 2 нед. В нашем исследовании определялись диурез, рН мочи, аммонийногенез, титруемая кислотность, неорганический фосфор, кальций, хлориды, оксалаты и мочевая кислота до и после применения нарзана. На фоне увеличения суточного диуреза на 38% (с 754,36 мл до 1061,84 мл) экскреция оксалатов снизилась с 93,2 мг/сут до 42,3 мг/сут ($p < 0,001$), мочевой кислоты — с 1397 мг/сут до 640,5 мг/сут ($p < 0,001$). Получены небольшие колебания значений рН мочи на фоне приема ГН (5,56—5,6), а также незначительные изменения уровней аммиака и титруемых кислот с 392,5 мг N/сут до 464,7 мг N/сут и с 376,2 ммоль/сут до 454,1 ммоль/сут, соответственно. Влияние бальнеотерапии на показатели обмена кальция сопровождались повышением экскреции катиона с 2,1 ммоль/сут до 2,2 ммоль/сут ($p < 0,001$), что, по-видимому, связано с увеличением клубочковой фильтрации и повышением факторов стабильности мочи к кристаллизации оксалатов. Выявлено достоверное увеличение экскреции неорганического фосфора на фоне приема ГН с 10,2 ммоль/сут до 14,6 ммоль/сут ($p < 0,001$) и хлора с 11,5 г/сут до 8,7 г/сут ($p < 0,001$).

Таким образом, внутреннее применение ГН у детей с ДМН способствует улучшению функционального состояния почек, что проявляется в увеличении суточного диуреза, нормализации показателей ионного обмена фосфора и хлора, отсутствии изменений показателей аммиака и титруемых кислот, соответственно, рН мочи, достоверном снижении экскреции оксалатов и мочевой кислоты, что позволяет рекомендовать применение данной минеральной воды при любых вариантах ДМН.

137. Л.Е.Панин, О.Н.Потеряева, О.П.Шевкопляс

ОПРЕДЕЛЕНИЕ АПОПРОТЕИНА А-1 В МОЧЕ БОЛЬНЫХ С ИНСУЛИНОНЕЗАВИСИМЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

г. Новосибирск, Россия

L.E.Panin, O.N.Poteryaeva, O.P.Shevkoptyas

DETERMINATION OF APOPROTEIN A-1 IN URINE OF PATIENTS WITH INSULIN-INDEPENDENT DIABETES MELLITUS

У больных с инсулинонезависимым сахарным диабетом (ИНЗСД) развитие почечной недостаточности наблюдается в 20 раз чаще по сравнению с общей популяцией [Дженнингс П., 1995]. Определение низкомолекулярных белков моче (α_1 - и β_2 -микроглобулинов, ретинол-связывающего белка и др.) является ценным клиническим инструментом для оценки функциональных нарушений почек. С этой целью мы предлагаем использовать твердофазный иммуноферментный анализ для определения в моче аполипопротеин А-1 (апоА-1). Ранее нами было показано, что в неконцентрированной моче здоровых лиц содержание апоА-1 составляет $32,5 \pm 3,0$ мкг/л, у полиарников Антарктиды — 534 ± 57 мкг/л, а при выполнении ими дозированной физической нагрузки в виде степ-теста выделение низкомолекулярного аполипопротеина с мочой усиливается — 938 ± 118 мкг/л ($p < 0,001$).

Нами была обследована моча больных с ИНЗСД, всего 20 человек. Из биохимических анализов крови известно, что мочевины, в среднем, составляет $6,3 \pm 0,3$ ммоль/л, креатинин крови — $78,6 \pm 7,3$ мкмоль/л, мочевины — $282,8 \pm 16,8$ мкмоль/л, что соответствует физиологической норме. Только у 3 больных была обнаружена микроальбуминурия в моче иммунологическим методом с применением полосок с антителами, меченными коллоидным золотом против человеческого альбумина (Boehringer Mannheim, Германия). При этом содержание апоА-1 в моче было, в среднем, 1699 ± 297 мкг/л. Ранее нами было показано, что содержание данного белка в моче у больных с хронической почечной недостаточностью составляла 3848 ± 211 мкг/л [Потеряева, 1998], что в 117 раз превышало норму.

Таким образом, использованный метод по чувствительности превосходит рутинные методы исследования почечной патологии. Метод позволяет обнаруживать следовые количества белка, что особенно важно для диагностики бессимптомной стадии диабетической нефропатии.

138. Д.Г.Пеньков, Н.Д.Савенкова

ИССЛЕДОВАНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО ПОЧЕЧНОГО РЕЗЕРВА У ДЕТЕЙ С ЕДИНСТВЕННОЙ ВРОЖДЕННОЙ ПОЧКОЙ И ПОСЛЕ НЕФРЕКТОМИИ КОНТРАЛАТЕРАЛЬНОЙ ПО ПОВОДУ ГИДРОНЕФРОЗА И МУЛЬТИКИСТОЗА

Санкт-Петербург, Россия

D.G.Penkov, N.D.Savenkova

INVESTIGATION OF THE FUNCTIONAL RENAL RESERVE IN CHILDREN WITH A SOLITARY CONGENITAL KIDNEY AND AFTER NEPHRECTOMY OF THE CONTRALATERAL KIDNEY FOR HYDRONEPHROSIS AND MULTICYSTOSIS

Целью работы является исследование функционального почечного резерва (ФПР) у 72 детей с единственной поч-

кой, из них вследствие аплазии 31 (17 — мальчики, 14 — девочки), вследствие нефрэктомии по поводу гидронефроза 26 (19 — мальчиков, 7 — девочки), вследствие мультикистоза 15 (8 — мальчиков, 7 — девочек), с использованием метода J.P.Bosch (1983) — острая проба с нагрузкой белком из расчета 1,5 г на 1 кг массы тела. В качестве белкового материала использовали отварную не соленую говядину 5 г/кг. Определяли скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по пробе Реберга до и после потребления отварной говядины через 3 ч. Увеличение СКФ на 5% от базального уровня и более указывает на сохраненную резервную способность почки отвечать на повышенную нагрузку белком, менее 5% — на истощение резервной способности. Всем пациентам исследуемых групп проведено: ультразвуковое исследование почек и мочевого пузыря, экскреторная урография, цистография, ренография.

Результаты. Через 3 ч после проведения острой пероральной нагрузки белком в группе с единственной врожденной почкой отмечено возрастание уровня клубочковой фильтрации от 9 до 281 мл/мин. Исходный уровень клубочковой фильтрации $97,3 \text{ мл/мин} \pm 4,5 \text{ мл/мин}$. Через три часа после нагрузки $207,4 \text{ мл/мин} \pm 15,6 \text{ мл/мин}$. Величина функционального почечного резерва составила — $114,4\% \pm 12,2\%$.

В группе с гидронефрозом исходный уровень клубочковой фильтрации — $119,9 \text{ мл/мин} \pm 10,3 \text{ мл/мин}$, через 3 ч после нагрузки — $189,2 \text{ мл/мин} \pm 13,5 \text{ мл/мин}$. Величина функционального почечного резерва составила — $67,2\% \pm 10,4\%$. У детей (2) с уретерогидронефрозом III–IV степени без признаков микробно-воспалительного процесса зарегистрировано снижение уровня клубочковой фильтрации после нагрузки белком, что указывает на истощение функционального почечного резерва.

После проведения острой пероральной нагрузки белком в группе детей с единственной почкой вследствие нефрэктомии по поводу мультикистоза отмечено возрастание уровня клубочковой фильтрации от 24 до 228 мл/мин. Исходный уровень клубочковой фильтрации — $94,7 \text{ мл/мин} \pm 7,7 \text{ мл/мин}$, через 3 ч после нагрузки — $185,6 \text{ мл/мин} \pm 21,2 \text{ мл/мин}$. Величина функционального почечного резерва составила $97,2\% \pm 19,3\%$.

Выводы. У детей с единственной почкой вследствие аплазии и нефрэктомии контралатеральной по поводу мультикистоза по методу Bosch [1983] выявлен достаточный ФПР, т. е. запасная мощность почки отвечать, на повышенную нагрузку белком сохранена.

Выявлены статистически достоверно различные величины ФПР у детей с единственной врожденной почкой в сравнении с величинами ФПР у детей с нефрэктомией по поводу гидронефроза (таким образом запасная мощность почки отвечать на повышенную нагрузку белком у детей с нефрэктомией по поводу гидронефроза снижена в сравнении с пациентами с единственной врожденной почкой).

139. Ю.Б.Певезенцева, Л.Г.Бекмаматова

ОЦЕНКА ФУНКЦИОНАЛЬНОГО ПОЧЕЧНОГО РЕЗЕРВА МЕТОДОМ ОСТРОЙ ПЕРОРАЛЬНОЙ НАГРУЗКИ СОЕВЫМ ИЗОЛЯТОМ

Санкт-Петербург, Россия

Yu.B.Perevezentseva, L.G.Bekmammatova

ASSESSMENT OF THE FUNCTIONAL RENAL RESERVE BY THE METHOD OF ACUTE PERORAL LOADING WITH THE SOY-BEAN ISOLATE

В условиях дневного нефрологического стационара ГДЦ изучался функциональный почечный резерв методом острой пероральной нагрузки соевым изолятом SUPRO-940, на 91% состоящим из белка, в дозе 1 г белка на 1 кг массы тела. Определяли базальную СКФ и прирост СКФ

спустя 2 и 4 часа после нагрузки. Обследовано 7 пациентов с вторично сморщенной почкой, 4 больных хроническим пиелонефритом вне обострения. Контрольную группу составили 6 практически здоровых детей той же возрастной группы (6–15 лет). Результаты проведенного исследования показали, что нагрузка растительным белком (соевый концентрат) вызывает у здоровых детей отчетливое увеличение СКФ и составляет 11%–57,2%, в среднем 36,6%. По данным разных авторов, увеличение СКФ у здоровых лиц в ответ на нагрузку мясным белком составляет 10–60%. Полученные данные позволяют сделать вывод, что растительные и животные белки одинаково стимулируют прирост СКФ у здоровых, однако соевые препараты более удобны в дозировании и применении, обладают неплохими вкусовыми качествами и, что немаловажно, значительно дешевле. У 7 обследованных пациентов с вторично сморщенной почкой прирост СКФ составил, в среднем, $5,53 \pm 1,2\%$, что свидетельствует о сниженном ПФР по шкале, предложенной В.А.Роговым и соавт. Также для этих больных было характерно сохранение гиперfiltrации через 4 ч после белковой нагрузки. При определении ПФР у 4 больных с хроническим пиелонефритом без признаков сморщивания прирост СКФ после белковой нагрузки составил от 20,6% до 62,4% (в среднем, $41,5 \pm 12,3\%$), что свидетельствует о сохранном ПФР в настоящее время.

140. Ю.Б.Перевезенцева, Н.Н.Смирнова

ЭТАПЫ ДИАГНОСТИКИ ВТОРИЧНО СМОРЩЕННОЙ ПОЧКИ В УСЛОВИЯХ ГОРОДСКОГО ДЕТСКОГО ДИАГНОСТИЧЕСКОГО ЦЕНТРА САНКТ-ПЕТЕРБУРГА
Санкт-Петербург, Россия

Yu. B. Perevezentseva, N. N. Smirnova

STAGES OF DIAGNOSING THE ARTERIOLOSCLEROTIC KIDNEY UNDER CONDITIONS OF THE CITY CHILDREN'S DIAGNOSTIC CENTER OF ST. PETERSBURG

Вторичное сморщивание почки является результатом хронических воспалительных или дистрофических заболеваний клубочков, канальцев и стромы почки, т. е. исходом хронического гломерулонефрита или хронического тубулоинтерстициального нефрита (в частности, пиелонефрита). Морфологической основой сморщивания является нефросклероз, т. е. разрастание соединительной ткани. Причинами вторичного сморщивания почек в детском возрасте чаще всего служат пузырно-мочеточниково-лоханочный рефлюкс (ПМЛР), гидронефротическая трансформация или хронический пиелонефрит. Вторичное сморщивание почки составляет 68% среди детей с первоначальным диагнозом «малая» почка [Кирюхина Л.В., 1999]. У детей с ПМЛР III–IV степени сморщивания почек отмечалось в 90% [Балалаев И.Ю., 1997]. Эти больные составляют 5–10% от пациентов, находящихся на гемодиализе [Becker G. и Kincaid-Smith P., 1993].

Материал и методы исследования. В условиях дневного нефрологического стационара ГДЦ за период сентябрь 1999 — сентябрь 2000 г. обследованы 960 нефрологических больных, из которых у 126 больных (13,1%) диагностирован ПМЛР и у 17 пациентов (1,7%) выявлено вторичное сморщивание почки (9 девочек и 8 мальчиков). Средний возраст пациентов составил 10,7 лет, средний возраст установления диагноза сморщивания почки — 9,9 лет. Большинство пациентов диагноз сморщивания был установлен впервые. Всем больным с подозрением на сморщивание почки (указание на асимметрию размеров почек по УЗИ, наличие ИМВП, высоких степеней ПМЛР и гидронефроза по данным предыдущих обследований) проводилось клинико-анамнестическое обследование, включавшее подробный анамнез жизни и заболевания, выявление отягощенной по

нефрологической патологии наследственности, осмотр, контроль артериального давления, такие общие исследования как клинический анализ крови, общий анализ мочи, посев мочи. Наиболее часто высеваемой в моче флорой явились *E.coli* и *Streptococcus*. Для постановки диагноза сморщивания почки использовались методы ультразвукового исследования почек, включающие наряду с первичным УЗИ метод неинвазивной оценки состояния ренального кровотока — дуплексное доплеровское сканирование (ДДС) с последовательной локацией ствола почечной артерии в проекции почечного синуса, сегментарных и междолевых ветвей, дуговых артерий. Проводились внутривенная урография и ангиореносцинтиграфия. Причина сморщивания почки устанавливалась с помощью рентгено-урологического обследования (цистографии и внутривенной урографии). Функциональное состояние почек оценивалось по пробе Реберга, данным ацидоаммиогенеза, суточной потере белка.

Результаты исследования. У 13 из 17 пациентов (76,4%) причиной сморщивания стал пузырно-мочеточниково-лоханочный рефлюкс, что соответствует данным других исследователей (76,9%), причем у большинства из них (70,5%) имел место левосторонний рефлюкс и, соответственно, сморщивание левой почки. Таким образом, сморщивание почки развивается у 10,3% пациентов с ПМЛР. Как правило, это пациенты с высокой степенью ПМЛР (III–V). У 2 пациентов (11,7%) причина сморщивания не установлена (в анамнезе не было указаний на наличие мочевого инфекции, не найдено органической патологии по данным цистографии и урографии, но при тщательном расспросе и анализе амбулаторной карты у одного больного отмечались эпизоды немотивированных подъемов температуры тела до фебрильных цифр, при этом патологии в анализах мочи не зафиксировано, а у другого имелась нейрогенная дисфункция мочевого пузыря и энурез. Полученные данные позволяют думать о возможном ПМЛР в анамнезе). У 1 больного — пиелонефритически сморщенная почка. У большинства пациентов дебют ИМВП отмечался на 1-м году жизни (41%), от 1 года до 3 лет — у 17,6%, от 3 до 7 лет — у 17,6% и старше 7 лет — у 2 пациентов (мальчики) — 11,7%. Асимметрия размеров почек по УЗИ выявлена в 41,1% случаев у детей в возрасте до 5 лет, в 47% случаев — у детей от 5 до 10 лет и в 11,7% — старше 10 лет. Подавляющему большинству (58,8%) сразу был установлен диагноз сморщивания почки. У 17,6% диагноз ранее трактовался как малая почка и по 11,7% как гипоплазия и дисплазия почки. У 2 пациентов (11,7%) имела место артериальная гипертензия. Характерными признаками сморщивания почки по УЗИ были: уменьшение размера почки, неровность ее контура, повышенная эхогенность паренхимы, нарушение дифференцировки кортикального и медулярного слоев со снижением почечного индекса, снижение толщины паренхимы, деформация ЧЛС. Характерными признаками сморщивания при ДДС в режиме цветного и/или энергетического картирования явились: парциальное обеднение интратенального сосудистого рисунка, лоцирование редких, истонченных, деформированных сегментарных артерий, диффузное обеднение ренального кровотока с преимущественным поражением кортикального слоя. В медулярном слое паренхимы кровотока был резко снижен (единичные точечные цветовые сигналы). При определении количественных показателей отмечалось повышение конечной диастолической скорости кровотока, диссоциация сосудистых индексов со снижением индекса резистивности (RI) ниже 0,60. На скintiграфии сморщенная почка характеризовалась уменьшением размеров, снижением кровенаполнения и функциональной мощности. Функциональные пробы почек не выявили снижения скорости клубочковой фильтрации, по-видимому, за счет компенсаторного увеличения функции контралате-

ральной почки. Это позволяет предположить, что почка, контралатеральная сморщенной, работает в режиме гиперфильтрации, что способствует ее декомпенсации. У всех больных имело место нарушение тубулярных функций почек по данным ацидоаммиогенеза (снижение суточной экскреции титруемых кислот ниже 10 ммоль/сут, снижение суточной аммиурии ниже 30 ммоль/сут), что связано с высокой частотой пиелонефрита в этой группе. Суточная потеря белка у пациентов со сморщенной почкой была в пределах нормы (до 150 мг в сутки). Таким образом, используемые в детской нефрологии традиционные функциональные пробы не дают полного представления об истинном состоянии функции почек при наличии сморщивания. Использование методики дуплексного доплеровского сканирования позволяет объективно и неинвазивно оценить интрааренальный сосудистый рисунок, сохранность паренхимы, наличие очагов ишемии.

141. Н.Ю.Перепелкина

НЕФРОУРОЛОГИЧЕСКАЯ ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ДЕТЕЙ,
ПРОЖИВАЮЩИХ В Г. ОРЕНБУРГЕ

г. Оренбург, Россия

N. Yu. Perepelkina

NEPHROUROLOGICAL MORBIDITY AMONG CHILDREN
LIVING IN THE CITY OF ORENBURG

Ранняя диагностика, лечение и диспансерное наблюдение детей с патологией органов мочевой системы представляют определенные трудности, особенно в амбулаторных условиях. Поэтому в г. Оренбурге функционируют специализированные кабинеты районных нефрологов в детских поликлиниках, которые призваны решать данные проблемы.

С целью изучения нефроурологической заболеваемости детей проведен анализ всех случаев обращений в специализированный кабинет нефролога детской поликлиники № 1 Муниципальной центральной детской клинической больницы г. Оренбурга за три года (1998–2000 г.). В ходе исследования изучены: распространенность и нозологическая структура заболеваний органов мочевой системы у детей, возрастно-половые особенности детей с нефроуропатиями, частота сопутствующих заболеваний других органов и систем.

Установлено, что распространенность болезней мочевой системы у детей, проживающих на территории обслуживания поликлиники, за 3 года варьирует от 14 до 19 на 1000 детского населения.

Выявлена следующая структура обращений в специализированный кабинет: наследственные и врожденные нефроуропатии — 30%, приобретенные заболевания органов мочеполовой системы — 41%, пограничные состояния (кристаллурия, УЗИ-признаки пиелозектазии почек и др.) — 16%, неуточненные диагнозы (инфекция органов мочевой системы, гематурия неясной этиологии и др.) — 13%. Кроме того, при обращении к нефрологу у 1/3 детей диагностированы урологические заболевания, как изолированные, так и сочетанные с патологией почек. За последние три года наметились следующие тенденции — рост и омоложение мочекаменной болезни, увеличение случаев изолированной гематурии, тубулоинтерстициального нефрита и кристаллурии у детей. При этом, отмечается снижение случаев острого постстрептококкового гломерулонефрита и нефротического синдрома у детей.

К нефрологу детской поликлиники в 58% случаев обращаются девочки. Заболевания органов мочевой системы чаще диагностируются в возрасте 7–12 лет.

Около 70% детей с нефроуропатиями имеют сочетанные поражения других органов и систем, что свидетельствует о полиорганном характере патологии в детском возрасте.

142. В.Я.Плоткин, Б.А.Ребров, И.В.Никитина, О.И.Нишкунмай

ПРОИЗВОДСТВЕННАЯ СРЕДА И ПОЧКИ

Санкт-Петербург, Россия; г. Луганск, Украина

V. Ya. Plotkin, B. A. Rebrov, I. V. Nikitina, O. I. Nishkumaj

PRODUCTION ENVIRONMENT AND THE KIDNEYS

Эпидемиологические наблюдения и наши исследования показали роль производственных факторов в развитии и прогрессировании заболеваний почек. Однако мало известно о процессах, происходящих в организме рабочих до развития явных заболеваний.

Целью настоящей работы явилось изучение ранних нарушений в организме 238 здоровых рабочих глубоких угольных шахт, механизм их возникновения и роль этих изменений в поражении почек.

Тяжелый физический труд в условиях нагревающего микроклимата приводил к снижению концентрации K^+ и Na^+ плазмы крови, повышению выделения креатинина (до работы) вне зависимости от тяжести труда и времени исследования; повышению АРП, экскреции 6-кетоPgf_{1α} как до, так и после рабочей смены, увеличению уровней альдостерона и эндотелина-1 в плазме крови и ТхВ₂ в моче после работы, повышению периферического сосудистого сопротивления и числа коррелятивных связей между РААС, экскрецией Pgf и электролитов (14 вместо 6 в контрольной группе) у лиц основных профессий.

Наряду с этим наблюдалось усиление процессов перекисного окисления липидов и повышение активности ферментов антиоксидантной защиты, более выраженное у рабочих, выполнявших тяжелую физическую работу, определялась выраженная депрессия клеточного и гуморального звеньев иммунитета с развитием иммунодефицитного состояния по относительно гиперсупрессорному варианту. Изменения иммунного статуса не зависели от возраста шахтеров, но были связаны со стажем работы. В развитии иммунодефицитного состояния у горнорабочих принимает участие α₁-тимозин, уровень которого значительно снижался особенно у лиц, выполняющих тяжелые работы.

При изучении влияния нагревающего микроклимата в эксперименте на крысах с острым и хроническим перегревом установлена роль нарушения работы лизосомально-вакуолярного аппарата (ЛВА) клеток проксимальных канальцев (ПК) почки и выхода лизосомальных ферментов в цитоплазму клеток в развитии дистрофии, фокальных и тотальных некрозов клеток.

Развитие протеинурии у горнорабочих после рабочей смены было связано с повышением уровня эндотелина-1 плазмы крови и выделения ТхВ₂ и ТхВ₂/6-кетоPgf_{1α} на фоне низкой активности ренина плазмы и значительного падения уровня альдостерона и выделения 6-кетоPgf_{1α} после работы и, возможно, нарушения работы ЛВА клеток ПК.

Гематурия у шахтеров после рабочей смены возникала при снижении исходно высокой СКФ, резком повышении АРП и выделения ТхВ₂, снижении K^+ и креатинина плазмы крови и Na^+ мочи, исчезновении коррелятивных связей между всеми регулирующими системами и, по-видимому, нарушении целостности проксимальных канальцев почки.

Таким образом, под влиянием производственных условий у здоровых рабочих нарушается обмен электролитов, активность РААС, уровень эндотелина-1 в плазме крови, синтез простаноидов, параметры гемодинамики, повышается активность оксидантной и антиоксидантной систем, возникает иммунодефицит по относительно гиперсупрессорному типу, изменяется работа ЛВА, происходит выход лизосомальных ферментов в цитоплазму клеток ПК с развитием дистрофии и некрозов клеток, развивается протеинурия и гематурия после рабочей смены, что может служить основанием для возникновения и прогрессирования уже имеющегося заболевания почек.

143. Н.А.Потапова, А.В.Папаян

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ УРОВНЯ АКТИВНОСТИ ТРЕГАЛАЗЫ В МОЧЕ У ДЕТЕЙ С НЕФРОТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Санкт-Петербург, Россия

N.A.Potapova, A.V.Papayan

THE DIAGNOSTICAL SIGNIFICANCE OF THE LEVEL OF TREHALASE ACTIVITY IN URINE OF CHILDREN WITH THE NEPHROTIC SYNDROME

Трегаллаза (КФ 3.2.1.28) — фермент, локализованный на мембране щеточной каёмки эпителия проксимальных канальцев почек.

Цель работы. Установление диагностических возможностей определения активности трегалазы в моче у детей с нефротическим синдромом для оценки тяжести поражения тубулоинтерстициальной ткани.

Материалы и методы. Определение активности трегалазы проводилось по методике, описанной M.Sasai-Takedatsu и соавт. (Nephron.—1995; Vol. 70; P. 443–448). Обследованы 18 детей с нефротическим синдромом, из них 11 детей с нефротической формой хронического гломерулонефрита (ХГН) и 7 детей — с нефротическим синдромом с минимальными изменениями. Исследование проводили при рецидиве заболевания и в стадии неполной клинико-лабораторной ремиссии. Диагноз хронического гломерулонефрита у всех детей подтверждён морфологически.

Результаты. При рецидиве нефротической формы ХГН средний уровень активности трегалазы в моче составил $0,228 \pm 0,8$ мкмоль/(ч · ммоль) Сг, в стадию неполной клинико-лабораторной ремиссии — $0,186 \pm 0,07$ мкмоль/(ч · ммоль) Сг. При липоидном нефрозе средний уровень активности трегалазы составил, соответственно, $0,934 \pm 0,2$ и $0,236 \pm 0,04$ мкмоль/(ч · ммоль) Сг.

Обсуждение. При нефротической форме ХГН не отмечено достоверного снижения уровня активности трегалазы в моче ($p > 0,05$) в стадию неполной клинико-лабораторной ремиссии, что отражает сохранение тубулоинтерстициальных повреждений и при отсутствии активности заболевания. У 2 детей с ХГН, напротив, отмечалось нарастание в динамике активности трегалазы в моче, причём у 1 из них через 6 мес развилась клиника терминальной почечной недостаточности. В отличие от нефротической формы ХГН при липоидном нефрозе в стадию неполной клинико-лабораторной ремиссии отмечается достоверное снижение активности трегалазы в моче ($p < 0,01$). Это соответствует данным о том, что при липоидном нефрозе отмечаются незначительные тубулоинтерстициальные изменения, связанные в основном с перегрузкой тубулярных клеток белком, проходящие при глюкокортикоидной терапии.

Выводы. Определение активности трегалазы в моче является информативным маркером поражения тубулоинтерстициальной ткани при различных вариантах нефротического синдрома, что может быть использовано для оценки тяжести нарушений канальцев и интерстиция и индивидуального прогноза у детей с нефротической формой ХГН, так как именно тяжесть тубуло-интерстициальных повреждений во многом определяет скорость прогрессирования заболевания.

144. М.О.Пугаева

ВЛИЯНИЕ ДОНОРОВ ОКСИД АЗОТА — НИТРАТОВ НА ФУНКЦИЮ ПОЧЕК БОЛЬНЫХ С СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

г. Оренбург, Россия

M.O.Pugaeva

THE INFLUENCE OF DONORS OF NITROXIDE NITRATES UPON THE FUNCTION OF KIDNEYS OF PATIENTS WITH CARDIAC INSUFFICIENCY

Оксид азота (NO), продуцируемый эндотелием сосудов, клубочками и клетками почечных канальцев, не только уча-

ствует в регуляции почечного кровотока, но и является одним из модуляторов транспорта натрия в нефроне, препятствующим увеличению его реабсорбции при сердечной недостаточности.

Для оценки способности доноров NO — нитратов корректировать дисфункцию почек при декомпенсации сердца проведено сравнительное изучение влияния изосорбида мононитрата (60–180 мг/сут) и ингибитора АПФ рамиприла (2,5–10,0 мг/сут) на показатели ионорегулирующей функции почек в рандомизированных группах больных с ХСН II (18 больных), III (16 больных) и IV (20 больных) ФК (NYHA). Больным с легкой сердечной декомпенсацией проводили монотерапию, пациенты с ХСН III и IV ФК получали препараты на фоне лечения дигоксином и фуросемидом. Длительность терапии составила, в среднем, 17,8 дня для изосорбида мононитрата и 23,3 дня — для рамиприла.

Изосорбида мононитрат вызывал сопоставимое с ингибитором АПФ улучшение функции почек больных с ХСН II ФК, хотя и давал менее выраженный лечебный эффект. Суточный диурез возрос при этом на 24,3%, в то время как прирост экскреции натрия составил 46,1% по сравнению с исходным уровнем. Объем клубочковой фильтрации при этом практически не изменился, а EF_{Na} , являющаяся показателем реабсорбции иона в почках, возросла, хотя и в меньшей степени, чем при назначении рамиприла. В этих условиях отмечено также повышение индекса Na/K мочи с отсутствием достоверного прироста к концу наблюдения потери K с мочой. Однако уже в следующей группе больных с ХСН III ФК донор NO, в отличие от рамиприла, терял при добавлении к дигоксину и фуросемиду способность увеличивать EF_{Na} и вызывать достаточно выраженную диуретическую и натрийуретическую реакцию у большинства больных этой группы. Еще более четкие данные об ослаблении реакции почек на изосорбида мононитрат при его добавлении к базисной терапии были получены в группе пациентов с ХСН IV ФК, у которых суточный диурез, потеря натрия и калия с мочой и другие показатели почечной функции сохранялись к концу терапии практически на прежнем уровне.

Таким образом, нитраты, подобно ингибиторам АПФ, препятствуют дисфункции почек у больных с ХСН, но их благоприятное влияние на почки ограничивается начальными стадиями сердечной декомпенсации. Следует подчеркнуть, что доноры NO не ухудшают также функцию почек у пациентов с ХСН III–IV ФК, препятствуя одновременно избыточной потере калия с мочой при назначении препаратов, используемых для базисной терапии этого синдрома.

145. Т.И.Раздолькина, М.В.Нежданова, Е.Ф.Московская

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА У ДЕТЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПРЕДШЕСТВУЮЩИХ ФАКТОРОВ

г. Саранск, Россия

T.I.Razdolkina, M.V.Nezhdanova, E.F.Moskovskaya

SPECIFIC FEATURES OF THE CLINICAL COURSE OF ACUTE GLOMERULONEPHRITIS IN CHILDREN DEPENDING ON THE FOREGOING FACTORS

Ясное представление об особенностях клинического течения острого гломерулонефрита (ОГН) с нефритическим синдромом у детей необходимо для эффективной терапии заболевания, в связи с чем, ОГН до настоящего времени привлекает пристальное внимание клиницистов.

Проведен анализ клинического течения ОГН с нефритическим синдромом у 78 детей (возраст 1–14 лет). В 64,1% случаев ОГН предшествовала стрептококковая инфекция (ангина — у 28,2%, стрептодермия — у 21,8%, скарлатина — у 14,1%), в 39,9% случаев — ОРЗ.

Классическое сочетание симптомов (макрогематурия, гипертензия, отеки) диагностировано в 62,8% случаев. Причем сочетание макрогематурии, гипертензии и отеков отмечено у 60% из 50 детей с ОГН, развившимся после стрептококковой инфекции и у 46,4% из 28 — после ОРЗ. Причем при развитии ОГН после стрептодермии классическое сочетание клинических признаков заболевания установлено в 76,5% случаев, несколько реже (54,5%) — после ангины и значительно реже — после скарлатины (36,4%, $p < 0,05$). Макрогематурия встречалась значительно чаще при проявлении ОГН после стрептодермии (82,4%) по сравнению с ОГН, развившимся после ангины (54,5%, $p < 0,05$) и скарлатины (36,4%, $p < 0,01$). При развитии ОГН после ОРЗ макрогематурия отмечена в 46,4% случаев. Артериальная гипертензия встречалась несколько чаще при проявлении ОГН после стрептококковой инфекции (80%), чем после ОРЗ (67,8%). Причем при развитии ОГН после ангины артериальная гипертензия выявлена в 86,3% случаев, после стрептодермии — в 76,5% случаев, после скарлатины — в 72,2% случаев. Отеки отмечены в 98% случаев при ОГН, развившимся после стрептококковой инфекции и в 92% — после ОРЗ.

Таким образом, клинические проявления ОГН с нефритическим синдромом у детей имеют особенности, зависящие от факторов, предшествующих заболеванию, что необходимо учитывать в процессе диагностики и комплексного лечения острого гломерулонефрита.

146. В.В.Разумов

НЕФРОПАТИЯ БЕРЕМЕННЫХ КАК НЕСОВЕРШЕННАЯ РЕКАПИТУЛЯЦИЯ

г. Новокузнецк, Россия

V.V.Razumov

NEPHROPATHY OF PREGNANCY AS INCOMPLETE RECAPITULATION

Несмотря на всю многоаспектность непрерывного изучения нефропатии беременных (НБ), ясности в понимании сущности этого состояния нет. Ниже делается попытка проанализировать ее природу с позиций системного подхода, объединяющего биологическую концепцию пола В.А.Геодакяна и основной биогенетический закон Э.Геккеля.

По В.Геодакяну, женская часть популяции является «консервативным ядром», носителем наследственности, относительно мало поддающимся воздействию внешней среды и факторов естественного отбора, с относительным преобладанием в ней филогенетически более древних черт во всех формах организации и проявлений жизнедеятельности как более нутритивных по своему предназначению (кровь, почки, желудочно-кишечный тракт, репродуктивные органы). Мы полагаем, что эволюционный смысл меньшей удаленности организации женской особи от начальных этапов эволюции предопределен биогенетическим законом Э.Геккеля (онтогенез повторяет филогенез) и принципом рекапитуляции, равнообязательными не только для плода, но и для матери. Одним из условий, позволяющих плоду за несколько месяцев формирования «пробежать» многомиллионную в годах историю развития предков, является не только относительная сближенность организаций плода и женской особи, но и способность ее организации при беременности опуститься по эволюционной лестнице еще на одну ступень, т. е. как бы вновь в схематизированном виде повторить процесс рекапитуляции. Задержка жидкости в организме как дань зарождения жизни в водной среде, повышение иммунологической толерантности, оживление в почках клубочкового типа регуляции мочеобразования, преобладание в коре головного мозга процессов торможения, изменение динамического соотношения деятельности коры и под-

корковых образований в пользу последних, повышение возбудимости спинного мозга с оживлением спинальных рефлексов, мукополисахаридная переориентация биохимизма в соединительнотканых структурах, незамкнутый тип кровообращения в маточно-плацентарном бассейне, увеличение доли шунтового кровообращения — всего лишь единичные из многочисленных примеры подвижек структурных и функциональных проявлений жизнедеятельности беременной в сторону филогенетического упрощения, бросающих вызов неизбежности представлений о постоянстве внутренней среды как условия свободной жизни. Изначальной движущей силой постоянной перестройки (гомеостаза) материнского организма как сущности беременности мы считаем медиаторы межклеточных взаимодействий плода, оказывающими в организме беременной системные эффекты. С этих позиций НБ представляется нам как несостоятельность женского организма следовать эволюционно предопределенной необходимости повторять в схематизированном виде этапы исторического развития вида как необходимого условия развития плода, всецело определяющегося принципом рекапитуляции.

147. В.В. Разумов

«ПРОТИВ» ТРАКТОВКИ НЕФРОПАТИИ БЕРЕМЕННЫХ КАК ДИФФУЗНОГО ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА И КАК НЕФРОТИЧЕСКОГО СИНДРОМА

г. Новокузнецк, Россия

V.V.Razumov

«AGAINST» THE INTERPRETATION OF NEPHROPATHY OF PREGNANCY AS A DIFFUSE GLOMERULONEPHRITIS AND AS THE NEPHROTIC SYNDROME

Признаки нефропатии беременных (НБ), формально имитирующие острый диффузный гломерулонефрит (ГН), хорошо известны. Против такой трактовки НБ свидетельствуют: облигатность для НБ внепочечных признаков почечного заболевания — артериальной гипертензии и/или отеков — и первоначальность их появления, нежели мочевого синдрома; преимущественная представленность последнего высоко селективной протеинурией, чем гематурией; осложнение тяжелых форм НБ развитием ОПН как состояния, запускающегося внепочечными факторами (не путать с азотемией при высокой степени активности ГН, нуждающегося в патогенетической терапии стероидами и цитостатиками!); протектирующее (стероидообусловленное) действие беременности от возникновения ГН и казуистическая редкость возникновения его при ней, доказанного световой, электронной и иммунофлюоресцентной микроскопией почечных биоптатов; возникновение в отдаленном после НБ периоде нейрогенно обусловленных состояний — гипертонической болезни, ожирения, сахарного диабета, различных нарушений менструальной функции; отсутствие в почечных клубочках полулуний и лейкоцитарной его инфильтрации; диффузный и генерализованный характер клубочковых изменений; преимущественно субэндотелиальное и крайне редкое внутримезангиальное отложение депозитов; отсутствие субэпителиальной и интрамембранозной локализации депозитов, а также мембранозной трансформации; преимущественное оседание в клубочках IgM, а не IgG; отложение в клубочках значительных количеств фибрина, в количественном отношении превосходящее таковое иммуноглобулинов G или происходящее без отложения последних; необязательность присутствия в депозитах компонентов комплемента; локализация депозитов на стенках почечных артериол; преимущественная представленность в депозитах сывороточных протеинов малого размера — альбумина, антигемофильного глобулина; специфичность эндотелиального набухания капилляров клубочка, определившая

трактовку гистологической картины при НБ как «капиллярного эндотелиоза»; подчиненность иммунологических проявлений нормальной и патологической беременности закономерностям трансплантационного иммунитета в противоположность иммунокомплексной природе острого ГН; более благоприятное течение повторной беременности, чем первой, как результат развития при беременности иммунологической толерантности; *быстрое* (в течение первых недель и месяцев после прекращения беременности) и *спонтанное* исчезновение при НБ морфологических изменений в почках в противоположность многолетней эволюции гистологических признаков ГН, эквивалентного по клинико-лабораторным проявлениям НБ. Причинность нефропатии при НБ следует искать в аспектах межклеточных взаимодействий, учитывая кардинальную роль последних в развитии плода и гистогенетическую близость репродуктивных и выделительных органов.

148. И.А.Ракитянская, Т.В.Абрамова

ГЛОМЕРУЛОСКЛЕРОЗ И ИЗМЕНЕНИЕ НЕКОТОРЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ НЕЙТРОФИЛЬНЫХ ГРАНУЛОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У БОЛЬНЫХ С МЕМБРАНОЗНО-ПРОЛИФЕРАТИВНЫМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ I ТИПА И IgA-НЕФРОПАТИЕЙ

Санкт-Петербург, Россия

I.A.Rakityanskaya, T.V.Abramova

GLOMERULOSCLEROSIS AND CHANGES IN SOME INDICES OF THE PERIPHERAL BLOOD NEUTROPHIL GRANULOCYTES IN PATIENTS WITH MEMBRANOUS-PROLIFERATIVE TYPE I GLOMERULONEPHRITIS AND IgA NEPHROPATHY

При прогрессировании мембранозно-пролиферативного гломерулонефрита I типа (МПГН I тип) и IgA-нефропатии большую роль играют иммунные механизмы. Значение лимфоидного инфильтрата и цитокиновой реакции в развитии гломерулосклероза у больных с МПГН I типа и IgA-нефропатии доказана. Участие нейтрофильных гранулоцитов (НГ) в этих процессах показано, в основном на экспериментальных моделях гломерулонефрита. Поэтому цель данного исследования заключалась в изучении экспрессии E⁺-, C3b⁺-, FcIgGR⁺- и FcIgMR⁺-рецепторов на мембране НГ периферической крови в зависимости от выраженности склероза почечных клубочков у больных с МПГН I типа и IgA-нефропатии. Были обследованы 22 больных с МПГН I типа и 15 больных с IgA-нефропатией. Все обследованные пациенты на момент исследования не получали патогенетическую терапию и имели сохранную функцию почек. У всех больных морфологический диагноз был установлен методом прижизненной нефробиопсии с использованием световой микроскопии и иммунофлюоресцентной, у больных с МПГН I тип было проведено электронно-микроскопическое исследование почечной ткани для выяснения типа. В максимально приближенные сроки к проведению диагностической нефробиопсии у больных забирались на исследование кровь, из которой выделялись на желатине НГ. С помощью световой микроскопии определяли степень выраженности гломерулосклероза.

У больных МПГН I тип при склерозе более 25% клубочков имеет место достоверное увеличение экспрессии на мембране НГ C3b⁺-рецепторов с $8,44 \pm 1,85\%$ до $17,57 \pm 2,60\%$ ($p < 0,05$) и снижение экспрессии FcIgM⁺-рецепторов с $27,33 \pm 5,43\%$ до $13,29 \pm 3,15\%$ ($p < 0,05$). У больных с IgA-нефропатией нами обнаружена обратная закономерность, которая выражается в снижении экспрессии C3b⁺-рецепторов при гломерулосклерозе более 25% с $23,60 \pm 5,17\%$ до $10,0 \pm 2,20\%$ ($p < 0,05$) и повышении экспрессии FcIgMR⁺-рецепторов на мембране НГ с $7,40 \pm 2,94\%$ до $26,0 \pm 5,26\%$ ($p < 0,05$). При изучении изменения экспрессии

других исследованных рецепторов достоверных различий выявлено не было.

При анализе корреляционных зависимостей между выраженностью гломерулосклероза и экспрессией изучаемых рецепторов на мембране НГ были выявлены прямолинейные корреляции при МПГН I типа между выраженностью гломерулосклероза и степенью экспрессии C3b⁺-рецепторов на мембране НГ ($r=0,506$; $p < 0,05$), а при IgA-нефропатии между гломерулосклерозом и степенью экспрессии FcIgMR⁺-рецепторов ($r=0,729$; $p < 0,02$).

Из полученных данных можно предположить о заинтересованности НГ в развитии склероза почечных клубочков при МПГН I типа и IgA-нефропатии. Также можно сделать вывод о различии иммунных механизмов развития гломерулосклероза при этих двух морфологических формах хронического гломерулонефрита.

149. И.А.Ракитянская, А.В.Папаян, А.А.Соловьев

ИЗУЧЕНИЕ ОТЛОЖЕНИЙ ИНТЕРЛЕЙКИНА-6 И ИНТЕРЛЕЙКИНА-10 В ТКАНИ ПОЧЕК ПРИ РАЗЛИЧНЫХ КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ВАРИАНТАХ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА У ДЕТЕЙ

Санкт-Петербург, Россия

I.A.Rakityanskaya, A.V.Papayan, A.A.Solovjev

INVESTIGATION OF DEPOSITS OF INTERLEUKIN-6 AND INTERLEUKIN-10 IN RENAL TISSUES IN CHILDREN WITH DIFFERENT CLINICO-MORPHOLOGICAL VARIANTS OF GLOMERULONEPHRITIS

Целью исследования было изучение отложений в ткани почек (ИЛ-6) и ИЛ-10 при различных клинико-морфологических вариантах гломерулонефрита у детей. Были обследованы больные с IgA-нефропатией (19 детей) и мембранозно-пролиферативным гломерулонефритом (МПГН) (6 детей), не получающие иммуносупрессивной терапии. Отложения интерлейкинов оценивали в баллах (0–3) отдельно в клубочках нефрона и в интерстиции.

При анализе выраженности отложений ИЛ-6 при IgA-нефропатии отмечается ее увеличение с повышением уровня протеинурии, причем больше отложений наблюдается в клубочках нефрона. При гематурической форме IgA-нефропатии отложений ИЛ-6 в ткани почек не выявлено.

У больных с МПГН интенсивность отложений ИЛ-6 значительно выше, особенно при смешанной форме, чем у больных с IgA-нефропатией с изолированным мочевым синдромом, что связано, по-видимому, с активностью атрофических, фибропластических процессов в интерстициальной ткани почек.

При оценке корреляционных связей с клинико-лабораторными и морфологическими показателями выявлена прямая связь выраженности отложений ИЛ-6 с уровнем артериальной гипертензии, с распространенностью сращений петель капилляров с капсулой, степенью дистрофии канальцевого эпителия и склерозом сосудов интерстиция.

При анализе интенсивности отложений интерлейкина-10 (ИЛ-10) у больных с IgA-нефропатией и МПГН выявлена обратная зависимость со степенью прогрессирования гломерулонефрита. Максимальная выраженность отложений ИЛ-10 наблюдалась при IgA-нефропатии. Меньшая интенсивность отложений ИЛ-10 выявлена у больных с нефротическим синдромом независимо от наличия гипертензии и гематурии. Обращает внимание отсутствие отложений в интерстиции при смешанной форме МПГН.

При оценке корреляционных связей выраженности отложений ИЛ-10 с морфологическими показателями выявлено, что отложения ИЛ-10 увеличиваются при начальных степенях дистрофии и сегментарном склерозе. При выраженных атрофических и фибропластических процессах ак-

тивность ИЛ-10 в ткани почки резко снижается, в первую очередь, в интерстиции.

Полученные данные подтверждают участие интерлейкинов в патогенезе гломерулонефрита, выполняя противоположные функции — ИЛ-6 через патологическую пролиферацию и апоптоз приводит к склерозированию, а ИЛ-10 блокирует процесс пролиферации. Поэтому степень выраженности отложений ИЛ-6 может являться показателем активности прогрессирования гломерулонефрита, а выявление отложений ИЛ-10 в ткани почек может говорить о сохраняющихся резервах иммунной системы в регулировании пролиферативных процессов при хроническом гломерулонефрите.

150. И.А.Ракитянская, А.В.Папаян, А.А.Соловьев

ИЗУЧЕНИЕ СУБПОПУЛЯЦИОННОГО СОСТАВА ЛИМФОИДНОЙ ИНФИЛЬТРАЦИИ ПОЧЕЧНОЙ ТКАНИ У ДЕТЕЙ С РАЗЛИЧНЫМИ КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИМИ ФОРМАМИ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА

Санкт-Петербург, Россия

I.A.Rakityanskaya, A.V.Papayan, A.A.Solovjev

INVESTIGATION OF THE SUBPOPULAR COMPOSITION OF THE LYMPHOID INFILTRATION OF RENAL TISSUE IN CHILDREN WITH DIFFERENT CLINICO-MORPHOLOGICAL FORMS OF GLOMERULONEPHRITIS

Целью исследования было изучение субпопуляционного состава лимфоидной инфильтрации почечной ткани у больных детей с различными клиническими формами IgA-нефропатии (20 детей) и мембранозно-пролиферативного гломерулонефрита (МПГН) (8 детей). Исследование проводилось у детей, не получающих иммуносупрессивную терапию с использованием моноклональных антител к лимфоцитам (CD4, CD8, CD25, CD71, CD4/CD45RA) фирмы «DAKO». Оценку проводили отдельно в клубочках нефрона и в интерстиции.

Для гематурической формы IgA-нефропатии был характерен насыщенный лимфоидный инфильтрат, с высоким содержанием, особенно в интерстиции, активно пролиферирующих лимфоцитов CD71 и лимфоцитов CD25. При исследовании лимфоидной инфильтрации у больных с IgA-нефропатией с микрогематурией и протеинурией инфильтрат был значительно беднее, с самым низким, среди клинических форм IgA-нефропатии, содержанием прехелперов CD4/CD45RA. Для смешанной формы IgA-нефропатии было характерно снижение соотношения CD4/CD8 в клубочках нефрона, приводящее к превалированию цитотоксических реакций над регенераторными. Регрессионный анализ показал, что снижение соотношения CD4/CD8 при прогрессировании заболевания связано не с увеличением цитотоксических лимфоцитов CD8, а со значительным снижением лимфоцитов хелперного фенотипа в инфильтрате (CD4, CD4/45RA), несущих морфогенетическую, трофическую функцию.

Больные с МПГН с нефротической формой имеют высокое содержание в инфильтрате активных лимфоцитов с рецептором к интерлейкину-2 (CD25) в клубочках и высоким содержанием лимфоцитов хелперного фенотипа (CD4, CD4/CD45RA) в клубочках и, особенно, в интерстиции. При прогрессировании МПГН в смешанную форму, характер лимфоидного инфильтрата подобен изменениям при смешанной форме IgA-нефропатии — повышение лимфоцитов CD8 в клубочках и, в большей степени, в интерстиции, и снижение соотношения CD4/CD8 в интерстиции. Однако эти изменения сопровождаются большим, чем при IgA-нефропатии, снижением количества лимфоцитов CD4/CD45RA в ткани почек и резким уменьшением лимфоцитов CD4 и активно пролиферирующих клеток CD25 и CD71 в клубочках и в интерстиции.

При проведении регрессионного анализа установлено, что у детей с развитием начальных дистрофических и атрофических процессов в ткани почки повышается содержание лимфоцитов CD4 и CD4/CD45RA, способствующих поддержанию репаративной регенерации. У детей с нефротическим синдромом прогрессирование гломерулонефрита с развитием склеротических изменений характеризуется повышением содержания в инфильтрате лимфоцитов-супрессоров CD8 и снижением количества прехелперов CD4/CD45RA, что ведет к активации цитотоксических, супрессорных реакций над регенераторными.

151. И.А.Ракитянская, И.И.Трофименко

СОДЕРЖАНИЕ CD4 В ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ (ХГН) И СВЯЗЬ С КЛИНИЧЕСКИМИ И ЛАБОРАТОРНЫМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ

Санкт-Петербург, Россия

I.A.Rakityanskaya, I.I.Trofimenko

CONTENT OF CD4 IN PERIPHERAL BLOOD OF PATIENTS WITH CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS AND ITS RELATION TO CLINICAL AND LABORATORY DATA

Изменение содержания хелперной фракции клеток CD4 находят как в периферической крови, так и в ткани почки, у больных с различными формами ХГН и им придается большое значение как показателям, влияющим на особенности течения и прогрессирования заболевания. Эти клетки обладают морфогенетической функцией и участвуют в репарации почечной ткани, что объясняет их значение для развития болезни.

Проанализирована группа из 68 больных с разными морфологическими формами хронического гломерулонефрита (ХГН), заболевание в которой характеризовалось активным течением, т.е. частой сменой обострений и ремиссий. Проведено динамическое исследование содержания в крови больных CD4+ на протяжении длительного (несколько лет) наблюдения и его взаимоотношение с клинико-лабораторными критериями активности заболевания [уровень суточной протеинурии, содержание креатинина в сыворотке крови, уровень среднего артериального давления (САД)] на момент проведения исследования. Исследование содержания в периферической крови CD4+-клеток проводилось с помощью моноклональных антител фирмы «Дако», меченных ¹²⁵I. Для динамического анализа формировались временные серии. Между клинико-лабораторными данными и результатами иммунологического исследования рассчитывали множественную регрессию во времени. Если она была достоверна, методом кусочно-линейной регрессии рассчитывали точку перелома для клинико-лабораторного и иммунологического показателей.

При оценке динамики изменения во времени содержания CD4+ в крови у больных выявлено постоянно сниженное содержание их в крови на всем протяжении болезни. При этом имеется временное повышение содержания клеток с 21% до 36,4% к 1500-му дню от начала заболевания и последующее снижение, начиная с 1700-го дня и вплоть до конца периода наблюдения (4405 дней), до очень низких цифр — 13,5%. Подобные изменения содержания CD4 в крови демонстрируют постоянно существующую недостаточность в крови больных клеток, относящихся к хелперной субпопуляции.

При анализе методом множественной пошаговой регрессии отмечается достоверная взаимосвязь между: содержанием CD4 в крови, уровнем суточной потери белка с мочой и длительностью заболевания от его начала ($p < 0,001$), а также содержанием CD4 в крови, средним артериальным давлением и длительностью заболевания ($p < 0,001$). При анали-

зе методом кусочно-линейной регрессии точек перелома для CD4 и клинико-лабораторных показателей отмечено запаздывание во времени точки перелома для суточной протеинурии ($2300,8 \pm 5,4$ дня) по сравнению со временем точки перелома для CD4 крови ($1120,3 \pm 2,8$ дня, $p < 0,001$) при цифрах $CD4 = 30,4 \pm 0,1\%$ ($p < 0,001$). Различия времени точек перелома достоверно ($p < 0,01$).

Выявленное опережение точки перелома CD4 по отношению к точке перелома СРБ во времени демонстрирует опережающее изменение лимфоидных клеток по отношению к изменению клинических проявлений болезни.

152. И.А.Ракитянская, И.И.Трофименко, Т.В.Абрамова

ВЗАИМОСВЯЗЬ ОТЛОЖЕНИЙ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ В ТКАНИ ПОЧКИ С КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТЕ
Санкт-Петербург, Россия

I.A.Rakityanskaya, I.I.Trofimenko, T.V.Abramova

INTERRELATIONSHIP OF IMMUNOGLOBULIN DEPOSITS IN THE RENAL TISSUE WITH CLINICAL AND LABORATORY DATA IN PATIENTS WITH CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS

При различных формах хронического гломерулонефрита (ХГН) в ткани почки обнаруживают отложения иммуноглобулинов различных классов. С присутствием некоторых из них связывают клинические особенности течения заболевания.

В работе проведено исследование значимости отложений иммуноглобулинов (Ig) A, M, G в ткани почки для течения хронического гломерулонефрита.

Иммунофлюоресцентное исследование нефробиоптата проводили на свежемороженых срезах с использованием моноклональных антител к иммуноглобулинам A, M, G с Fitts-меткой («Dako», Германия). Степень свечения оценивалась в баллах (0–3). Обследовано 193 больных с различными морфологическими формами ХГН с разной активностью и различными клиническими формами заболевания. Взаимосвязь результатов иммунофлюоресцентного исследования и данных клинико-лабораторного обследования больных проводилась с помощью непараметрического коэффициента корреляции τ (Kendall).

Обнаружено, что в группе больных с отсутствием гломерулярного склероза, при наличии отложений IgM вдоль капиллярных петель клубочка регистрируются более высокие цифры систолического ($\tau = 0,50$; $p < 0,002$; $n = 20$) и диастолического артериального давления ($\tau = 0,56$; $p < 0,001$; $n = 20$). В общей группе больных с ХГН выявлены отрицательная связь отложений IgM, при их мезангиальной локализации, с величиной клиренса креатинина ($\tau = -0,20$; $p < 0,001$; $n = 172$) и положительная связь капиллярных отложений IgG с этим показателем ($\tau = 0,31$; $p < 0,001$; $n = 163$). При обострении ХГН получена взаимосвязь наличия отложений IgM в интерстиции с более высокими цифрами «разовой» протеинурии ($\tau = 0,37$; $p < 0,02$; $n = 23$). При исследовании связи отложений иммуноглобулинов в клубочке с морфологическими признаками склероза, при обострении ХГН, наличие отложений IgM вдоль капиллярных петель имело положительную корреляционную связь ($\tau = 0,52$; $p < 0,001$; $n = 21$) с развитием гломерулярного склероза. Наличие интерстициальных отложений IgM характеризовалось большей интенсивностью коркового ($\tau = 0,42$; $p < 0,01$; $n = 22$) и мозгового ($\tau = 0,33$; $p < 0,04$; $n = 22$) интерстициального отека.

Приведенные данные позволяют расценивать присутствие в ткани почки отложений IgM как неблагоприятный фактор, характеризующий высокую активность заболевания и плохой прогноз при ХГН.

153. И.А.Ракитянская, И.И.Трофименко, Т.В.Абрамова

ДИНАМИКА СОДЕРЖАНИЯ ОБЩИХ Т-ЛИМФОЦИТОВ (E^+ -ПОК), $FcIgMR^+$ - E^+ ПОК, $FcIgGR^+$ - E^+ ПОК, В-ЛИМФОЦИТОВ (ЕАС-ПОК) В ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ БОЛЬНЫХ С ХГН НА ПРОТЯЖЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Санкт-Петербург, Россия

I.A.Rakityanskaya, I.I.Trofimenko, T.V.Abramova

THE DYNAMICS OF THE CONTENT OF TOTAL T-LYMPHOCYTES (E^+ -POK), $FcIgMR^+$ - E^+ POK, $FcIgGR^+$ - E^+ POK, B-LYMPHOCYTES (EAC-POK) IN PERIPHERAL BLOOD OF PATIENTS WITH CHRONIC RENAL FAILURE DURING THE DISEASE

Проведено ретроспективное исследование содержания разных субпопуляций лимфоцитов периферической крови у больных с разным течением хронического гломерулонефрита (ХГН) на протяжении заболевания и проанализирована их связь с клинико-лабораторными критериями активности процесса. 68 больных с разными морфологическими формами ХГН составили группу с частым рецидивированием заболевания (группа 1), 29 больных — группу с редкими обострениями (группа 2). Для динамического анализа формировались временные серии. Между клинико-лабораторными данными и результатами иммунологического исследования рассчитывалась множественная регрессия во времени. Если она была достоверна, методом кусочно-линейной регрессии рассчитывалась точка перелома для клинико-лабораторного и иммунологического показателей. Исследовали следующие субпопуляции Т-лимфоцитов в периферической крови: общие Т-лимфоциты (E^+ -ПОК), субпопуляции Т-лимфоцитов с рецепторами к Fc-фрагментам иммуноглобулинов IgG, IgM ($FcIgGR^+$ -, $FcIgMR^+$ -), а также содержание В-лимфоцитов (ЕАС-ПОК) в периферической крови.

При анализе изменения содержания общих Т-лимфоцитов (E^+ -ПОК) во времени, в группе с частым рецидивированием ХГН отмечаются сниженные цифры показателя (средние показатели — 29–38%) на протяжении всего срока наблюдения. В группе с редкими обострениями средние значения E^+ -ПОК на протяжении всего срока наблюдения несколько выше, но также снижены и находятся в пределах 28–42%.

Отмечается постоянно низкий уровень на протяжении наблюдения содержания $FcIgMR^+$ в крови больных группы 1 — в пределах 15–22%. В группе 2, несмотря на схожие цифры $FcIgMR^+$ (19%) в дебюте заболевания, с течением времени этот показатель принимает более высокие значения (17–27%, максимум — 37%), чем в 1-й группе, и лишь к концу наблюдения (после 13500-го дня болезни) отмечается резкое падение относительного содержания $FcIgMR^+$ в периферической крови до 3–5%.

При анализе изменения $FcIgGR^+$ во времени в группе 1, от начала и до 4800-го дня наблюдения, содержание $FcIgGR^+$ в крови больных находится на верхней границе нормальных величин или несколько превышает её (15–21%, в среднем, амплитуда колебаний 8–35%) и лишь в последней трети периода наблюдения снижается до нормального уровня 9–14%. В группе 2 значения содержания в крови $FcIgGR^+$, в среднем, ниже, чем в группе 1 — средние значения не превышают 16,6%, со снижением к концу наблюдения (15 400-й день) до средних цифр 9,4%.

Оценка изменения В-лимфоцитов (ЕАС-ПОК) крови у больных как с активным (группа 1), так и с более спокойным (группа 2) течением ХГН демонстрирует, что на протяжении всего срока наблюдения в группе 1 (9653 дней) и в группе 2 (15604 дней) содержание В-лимфоцитов

(ЕАС-РОК) находится в пределах нормальных или близких к ним величин (12–15%) без каких-либо их существенных колебаний на протяжении болезни, независимо от особенностей её течения.

Полученные результаты согласуются с данными литературы об основной роли в развитии иммунного повреждения при ХГН разных субпопуляций Т-лимфоцитов и об отсутствии значимости для развития заболевания содержания В-лимфоцитов при гломерулонефрите.

154. И.А.Ракитянская, И.И.Трофименко, Т.В.Абрамова

ЗНАЧЕНИЕ ОТЛОЖЕНИЙ ФРАКЦИЙ КОМПЛЕМЕНТА В ТКАНИ ПОЧКИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТЕ
Санкт-Петербург, Россия

I.A.Rakityanskaya, I.I.Trofimenko, T.V.Abramova
THE SIGNIFICANCE OF DEPOSITS OF COMPLEMENT FRACTIONS IN THE RENAL TISSUE IN CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS

Проведено исследование взаимосвязи отложений фракций комплемента C1q, C3, C4 и C5 в ткани почки у больных с хроническим гломерулонефритом (ХГН) с особенностями его клинико-лабораторных проявлений. Анализировалась взаимосвязь присутствия в ткани фракций комплемента с клинико-лабораторными и морфологическими данными на момент нефробиопсии у 51 больного с ХГН с различными морфологическими и клиническими формами ХГН.

Иммунофлюоресцентное исследование нефробиоптата проводили на свежемороженых срезах с использованием моноклональных антител к компонентам системы комплемента C1q, C3, C4, C5 с Fitec-меткой («Dako», Германия). Степень свечения отложений оценивали в баллах (0–3). Взаимосвязь результатов иммунофлюоресцентного исследования и данных клинико-лабораторного обследования больных проводили с помощью непараметрического коэффициента корреляции тау (τ) Kendall.

Выявлена связь отложений C4-компонента комплемента вдоль капиллярных петель клубочка с более высокими цифрами диастолического артериального давления (АД) ($\tau=0,29$; $p<0,04$; $n=28$). В группе с отсутствием гломерулярного склероза при отложениях C3 и C4 вдоль капиллярных петель отмечались более высокие цифры систолического ($\tau=0,43$; $p<0,01$; $n=17$ и $\tau=0,49$; $p<0,05$; $n=10$, соответственно) и диастолического АД ($\tau=0,49$; $p<0,01$; $n=17$ и $\tau=0,49$; $p<0,05$; $n=10$, соответственно). При наличии отложений C1q-фракции комплемента выявляются более низкие значения уровня креатинина сыворотки крови ($\tau=-0,30$; $p<0,04$; $n=27$) и более низкий клиренс креатинина сыворотки крови ($\tau=0,28$; $p<0,05$; $n=25$). Наличие отложений C3 в мезангии, напротив, характеризовалось более высокими цифрами креатинина сыворотки крови ($\tau=0,24$; $p<0,03$; $n=46$) и большей выраженностью коркового отека ($\tau=0,32$; $p<0,003$; $n=44$). В группе с наличием склероза клубочков, при наличии отложений C5 вдоль капиллярных петель определялся более низкий клиренс креатинина крови ($\tau=-0,40$; $p<0,04$; $n=15$). Наличие депозитов C1q вдоль капиллярных петель клубочка выявляет отрицательную связь с выраженностью коркового интерстициального склероза ($\tau=-0,30$; $p<0,05$; $n=23$).

Таким образом, наличие отложений C3, C4, C5 ассоциируется с более тяжелыми клиническими, лабораторными и морфологическими данными, а при обнаружении отложений C1q, напротив, регистрируются более благоприятные лабораторные показатели.

155. М.М.Рудаков, А.Ш.Румянцев

О ПРОБЛЕМЕ ДИАГНОСТИКИ ПОРАЖЕНИЙ МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Санкт-Петербург, Россия

M.M.Rudakov, A.Sh.Rumyantsev

ON THE PROBLEM OF DIAGNOSTICS OF LESIONS OF THE MYOCARDIUM IN PATIENTS WITH CHRONIC RENAL FAILURE

Число больных с патологией почек, осложнившейся хронической почечной недостаточностью (ХПН), за последние 10 лет в Санкт-Петербурге возросло в 2,5 раза. Применение адекватных консервативных методов лечения позволяет большинству из них сохранять работоспособность. Следует учесть, что количество диализных мест в городе удовлетворяет потребности в этом виде лечения лишь на 20–25%. Однако выживаемость диализных больных четко коррелирует с наличием в анамнезе артериальной гипертензии и атеросклероза. Примерно у $1/3$ пациентов, которые по тем или иным причинам не могут получать процедуры внепочечного очищения крови, непосредственная причина смерти обусловлена изменениями сердечно-сосудистой системы.

В схеме традиционного стационарного нефрологического обследования методики изучения состояния сердечно-сосудистой системы представлены очень скромно. К ним относятся измерение артериального давления, ЭКГ, рентгенография грудной клетки. Все остальное выходит за рамки программы обязательного медицинского страхования и требует дополнительных материальных затрат самого пациента.

За последние пять лет количество больных с ХПН, госпитализированных в нефрологические отделения СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова, колебалось в пределах 189–231 человек в год. Среди них признаки ишемической болезни сердца регистрировались у 70–75%, артериальная гипертензия — у 48–78%. Таким образом, у большинства пациентов можно было предполагать наличие изменений в миокарде. Однако характер последних (преимущественное нарушение систолической или диастолической функции) невозможен без проведения ультразвукового исследования сердца. Легко подсчитать, что дополнительные ассигнования в размере, не превышающем 30 000 руб. в год, позволили бы индивидуализировать терапию и уточнить прогноз у больных с ХПН.

156. А.Ш.Румянцев

КАКОЙ СПОСОБ РАСЧЕТА «ДОЗЫ ДИАЛИЗА» ПРЕДПОЧТИТЕЛЕН?

Санкт-Петербург, Россия

A.Sh.Rumyantsev

WHAT METHOD OF CALCULATING THE «DOSE OF DIALYSIS» IS PREFERABLE?

В настоящее время не существует единого подхода к оценке адекватности гемодиализа (ГД) даже с использованием определения показателя kt/v . В публикациях авторы далеко не всегда указывают, какой именно формулой они пользовались. Вместе с тем описаны не менее 15 различных методик расчета. Они основаны на представлении об однополовой модели кинетики мочевины, предполагающей равномерное распределение мочевины во всех средах организма и равенстве концентраций в сосудистом и внесосудистом пространстве. Несмотря на то, что в них фи-

гурируют такие показатели, как концентрация мочевины в венозной крови, длительность сеанса ГД, масса тела пациента, получаемые результаты далеко не всегда можно корректно сопоставить с рекомендуемыми значениями 1,2–1,4.

В связи с этим мы рассчитали показатель kt/v по 10 самым часто употребляемым формулам. Наиболее низкие значения были получены по способу P.Calzavara [1988] $1,04 \pm 0,015$, наиболее высокие — по E.G.Lowrey [1983] — $1,73 \pm 0,017$. Доверяя полученным цифрам, в первом случае пришлось бы говорить о неадекватном диализе, а во втором — подумать о возможности более экономного использования аппаратуры. Вариабельность любого показателя существенно влияет на достоверность его взаимосвязей с клинико-лабораторными данными пациента. Расчеты коэффициентов вариации дозы диализа показали, что наименее постоянным был показатель kt/v , вычисленный для однократной процедуры ГД по методу R.M.Nakim, J.M.Lazarus [1986] (16%) и K.K.Jindall и соавт. [1987] (16%), а наиболее устойчивым — по методу J.T.Daugirdas [1993] (5%). Кроме того, лишь в последнем случае была получена достоверность связи между kt/v и выживаемостью больных: $\tau=0,67$; $p<0,01$.

Таким образом, при оценке тактики ведения больного, а также в научных публикациях следует особое внимание обращать на способ определения «дозы диализа». Наиболее информативным, с точки зрения прогноза и стабильности получаемых результатов, можно считать методику расчета kt/v по J.T.Daugirdas [1993].

157. Сайед Камар Али, Е.В.Рязанцев, Е.Б.Шаталина, В.Е.Рязанцев, В.Ф.Дудников

ФИЛЬТРАЦИОННО-РЕАБСОРБЦИОННАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПЕРВИЧНО-ХРОНИЧЕСКОГО ПИЕЛОНЕФРИТА

г. Саранск, Россия

Sajed Kamar Ali, E.V.Ryazantsev, E.B.Shatalina, V.E.Ryazantsev, V.F.Dudnikov

THE FILTRATION-REABSORPTION CHARACTERISTIC OF PRIMARY CHRONIC PYELONEPHRITIS

Состояние почек при первично-хроническом пиелонефрите (ПХП) долгие годы изменяется медленно в виде прогрессирующего процесса в межтубулярной ткани органа с постепенным нарастанием симптомов почечной недостаточности и клинических признаков заболевания. Некоторые механизмы хронизации во многом остаются неясными.

Нами проведен анализ 106 историй болезней пациентов, находившихся на стационарном обследовании и лечении в нефрологическом отделении Мордовской республиканской клинической больницы с диагнозом «Первично-хронический пиелонефрит»: мужчин — 45 (42,5%), женщин — 61 (57,5%); жителей города — 59 (55,7%), села — 22 (42,3%) человек.

Чаше всего первичный хронический пиелонефрит наблюдали в возрасте 16 — 20 лет у 35 (33%) человек. На возраст 21–30, 31–40 и 41–50 лет приходится по 17 (16%) пациентов. В возрасте от 51 до 60 лет и старше 61 года данное заболевание зарегистрировано у 9,5% (по 10 человек в каждой группе) больных.

Состояние почек у больных с первичным хроническим пиелонефритом оценивали комплексно с учетом жалоб, анамнеза, объективных данных, биохимических показателей, функциональных проб, рентгенологической и ультразвуковой картины. В настоящем сообщении представлены пробы Зимницкого, Реберга.

В первые 3 сут после поступления у больных отмечались умеренные функциональные нарушения почек. Пе-

рестройка органного кровотока сопровождалась уменьшением клубочковой фильтрации до $21,95 \pm 4,5$ мл/мин и канальцевой реабсорбции — до $20,48 \pm 3,92$ мл/мин ($p<0,001$), что приводило к снижению почасового диуреза до $18,6 \pm 0,03$ мл/ч. Падение фильтрационной способности клубочков сопровождалось субкомпенсированным дисбалансом азотсодержащих веществ и повышением количества лейкоцитов в крови и моче, достоверно свидетельствующими о наличии латентно протекающего процесса в почечной ткани.

Таким образом, возникающие при первично-хроническом пиелонефрите фильтрационно-реабсорбционные дисфункции предполагают наличие динамических нарушений процесса мочеотделения и чаще ассоциируются с гематогенным, метастатическим поражением почек в рамках системных инфекций, нарушивших почечную гемодинамику.

158. З.В.Светлова, Н.Н.Смирнова, Л.А.Александрова
СОСТОЯНИЕ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И БЕЛКОВ ПЛАЗМЫ КРОВИ У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМ ПИЕЛОНЕФРИТОМ ВНЕ ОБОСТРЕНИЯ

Санкт-Петербург, Россия

Z.V.Svetlova, N.N.Smirnova, L.A.Aleksandrova

THE STATE OF LIPID PEROXIDATION AND BLOOD PLASMA PROTEINS IN CHILDREN WITH CHRONIC PYELONEPHRITIS AT THE PERIOD WITHOUT EXACERBATION

Развитие инфекционно-воспалительного процесса в почках и мочевыводящих путях при пиелонефрите сопровождается интенсификацией процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и белков (ПОБ), что в случае недостаточности антиоксидантной защиты (АОЗ) приводит к повреждению клеточных мембран нефрона продуктами ПОЛ, нарушению работы ферментов, способствует хронизации процесса, переходу в более тяжелые формы.

У 18 детей (5–16 лет) с хроническим пиелонефритом (ХрПН) с сохранной функцией почек вне обострения изучали состояние ПОЛ и ПОБ. Контрольную группу составили 15 здоровых детей школьного возраста. Интенсивность перекисного окисления оценивали по уровню малонового диальдегида (МДА) и по содержанию продуктов спонтанного ПОБ в плазме крови. О состоянии АОЗ судили по концентрации в плазме токоферолов (ТФ), общих SH-групп, суммарной СОД-подобной активности плазмы (СОД), Fe-оксидазной активности церулоплазмина (ЦП), а также по уровню Fe(II) стимулированного ПОБ.

У больных с ХрПН по сравнению со здоровыми выявлено достоверное ($p<0,05$) повышение концентрации МДА ($12,32 \pm 0,47$ против $8,97 \pm 0,25$ нмоль/л) и СОД-активности плазмы ($0,34 \pm 0,02$ против $0,28 \pm 0,01$ усл. ед./мг белка), снижение содержания SH-групп ($0,374 \pm 0,013$ против $0,457 \pm 0,011$ мкмоль/мл) и Fe-оксидазной активности ЦП ($19,14 \pm 0,96$ против $20,04 \pm 0,76$ ммоль/ч·л). Концентрация ТФ практически не отличалась у больных и здоровых детей. Также мы не получили достоверных различий по показателям системы ПОБ.

Таким образом, интенсификация ПОЛ у детей с ХрПН вызывает адекватное компенсаторное усиление СОД-активности плазмы. Однако дефицит SH-групп свидетельствует о слабости антиперекисного звена АОЗ. Снижение оксидазной активности ЦП может происходить вследствие модификации этого фермента и повышения его СОД-подобной активности. Выявленные изменения, вероятно, связаны с переходом свободно радикальных процессов в плазме крови детей с ХрПН на качественно новый уровень, сопровождающимся активацией одних и ослаблением других звеньев АОЗ.

159. В.С.Семенов, И.М.Балкаров, А.В.Щербак

ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ И СПЕЦИФИЧНОСТЬ СТАНДАРТНОГО ОПРОСА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ «УРАТНОЙ ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ АНКЕТЫ» ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ НАРУШЕНИЙ ПУРИНОВОГО ОБМЕНА И УРАТНОЙ НЕФРОПАТИИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПОЧЕК
г. Орел, Москва, Россия

V.S.Semenov, I.M.Balkarov, A.V.Shcherbak

THE SENSITIVITY AND SPECIFICITY OF A STANDARD INQUEST USING «THE URATE DIAGNOSTICS QUESTIONNAIRE» FOR THE DETECTION OF DISTURBANCES IN PURINE METABOLISM AND URATE NEPHROPATHY IN PATIENTS WITH CHRONIC DISEASES OF THE KIDNEYS

Обследована случайная выборка из 83 пациентов, поступивших в нефрологическое отделение, в возрасте от 15 до 70 лет (средний возраст 39,6 лет) с использованием методологии стандартного опроса по «уратной диагностической анкете», разработанной в клинике нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е. М. Тареева ММА им. И. М. Сеченова, для выявления нарушений пуринового обмена и уратной нефропатии. В своей работе мы использовали рекомендуемую оценку в размере 150 баллов и более как положительный тест, свидетельствующий о возможности нарушения обмена мочевой кислоты. Пациентов обследовали по стандартной программе нефрологического отделения, с акцентом на наличие характерных проявлений тубулоинтерстициального нефрита, уратного нефролитиаза. Эти данные сопоставлялись с определением мочевой кислоты в сыворотке крови, в суточной моче и расчетом клиренса мочевой кислоты.

Положительные результаты опроса были выявлены у 55 из 83 пациентов (66,3%). Среди них у подавляющего большинства 44 (80%) было получено биохимическое подтверждение нарушения обмена мочевой кислоты: 27,7% — гиперурикемия и 74,7% — гиперурикозурия.

Таким образом, у пациентов нефрологического профиля регистрируется высокая распространенность нарушения пуринового обмена, у значительной части из них это сочетается с наличием специфических проявлений уратного поражения почек. «Уратная диагностическая анкета» для стандартизованного опроса позволяет с достаточно высокой степенью чувствительности и специфичности выявлять данную патологию.

160. К.М.Сергеева

ВЛИЯНИЕ ПРЕМОРБИДНОГО ФОНА У ДЕТЕЙ НА РАЗВИТИЕ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА

Санкт-Петербург, Россия

K.M.Sergeeva

THE INFLUENCE OF THE PREMORBID BACKGROUND IN CHILDREN UPON THE DEVELOPMENT OF GLOMERULONEPHRITIS

Проведен ретроспективный анализ преморбидного фона и его возможного влияния на развитие гломерулонефрита у 296 больных. Выявлено весьма неблагоприятное и частое сочетание отягощенной наследственности по заболеваниям почек (у 42% пациентов) с вирусной инфекцией, как факторов, предшествующих развитию гломерулонефрита.

Среди больных с гломерулонефритом в 8 раз чаще выявлены задержка внутриутробного развития и внутриутробная гипоксия плода, чем в общей популяции новорожденных города.

Среди изученных преморбидных факторов отмечено, что наибольшее влияние на гуморальный иммунитет оказывает

вид вскармливания ребенка до 1 года жизни. Выявлена прямая связь между признаками «естественное вскармливание» и абсолютным числом В-лимфоцитов ($r=0,38$; $p<0,02$) и обратная связь между признаком «раннее искусственное вскармливание» ($r=-0,37$; $p<0,05$).

Часто болеющие дети среди больных с гломерулонефритом, по данным анамнеза, составили 66%, у 17,8% детей имелся высокий инфекционный индекс. Частота аллергических реакций выявлена у 66%, из них у 15,3% — наблюдалась полиаллергия (пищевая, лекарственная и вакцинальная).

Среди факторов, предшествующих заболеванию гломерулонефритом, в 69,6% констатирована острая респираторная вирусная инфекция. По результатам учета первичной ежемесячной заболеваемости в детской поликлинике, установлено совпадение «пиков» первичной заболеваемости гломерулонефритом и заболеваемости острой респираторно-вирусной инфекцией (ОРВИ).

Отмечено у большинства больных с гломерулонефритом сочетание нескольких факторов риска: у 8,5% детей по 2 фактора (ОРВИ и стрептококковая инфекция), у 8,5% — трех факторов (отягощенный анамнез по болезням почек, внутриутробная гипотрофия, наличие хронического очага инфекции в носоглотке с частыми обострениями); у 19% — 4 фактора (внутриутробная гипоксия, искусственное вскармливание, высокий инфекционный индекс, аллергия), у 21,7% наблюдалось 5 сочетаний (отягощенная наследственность по болезням почек, внутриутробная гипоксия, искусственное вскармливание, частые ОРВИ, полиаллергия), у 10,6% выявлено 6 факторов с преобладанием аллергии, частых длительных заболеваний, искусственного вскармливания, ОРВИ, хронического очага инфекции в ЛОР-органах, у 6,3% — 7 факторов.

Таким образом, ретроспективный анализ показал, что у большинства детей, больных гломерулонефритом, наблюдается неблагоприятный преморбидный фон с сочетанием нескольких факторов риска развития гломерулонефрита.

161. В.Н.Спиридонов, Е.Д.Суглобова, И.М.Кузнецова, Э.Б.Лебедева, П.В.Гавриленков

ВОЗДЕЙСТВИЕ ПЛАЗМЫ КРОВИ НА ФУНКЦИИ ЭРИТРОЦИТАРНОЙ МЕМБРАНЫ В ПРОЦЕССЕ СЕАНСА ГЕМОДИАЛИЗА

Санкт-Петербург, Россия

V.N.Spiridonov, E.D.Suglobova, I.M.Kuznetsova, E.B.Lebedeva, P.V.Gavrilencov

EFFECT OF BLOOD PLASMA ON FUNCTIONS OF THE ERYTHROCYTE MEMBRANE DURING A SEANCE OF HEMODIALYSIS

Известно, что процедура гемодиализа влияет на гомеостаз организма: электролитный и органический состав плазмы крови, кислотно-основное состояние, функцию клеточных мембран.

Целью работы явилось изучение функционирования калиевых нистатиновых каналов, сформированных в мембранах отмытых эритроцитов, помещенных в солевую среду и плазму крови больного «до» и «после» сеанса гемодиализа.

Кровь для исследований отбиралась до начала процедуры гемодиализа и в конце сеанса до отключения больного от аппарата искусственная почка. Эритроциты отмывали от плазмы солевым раствором. Отмытые эритроциты помещали в плазму или солевой раствор, в который добавляли полиеновый антибиотик нистатин. Концентрацию K^+ регистрировали методом прямой ионометрии.

Группу больных из 14 человек составили 7 мужчин и 7 женщин, средний возраст — $40,5 \pm 2,9$ лет, которые полу-

чали заместительную терапию гемодиализом от 2 до 13 лет. У одного больного был диагностирован поликистоз почек, а у остальных — хронический гломерулонефрит.

Величина концентрации калия измерялась в процентах по отношению к максимальной концентрации калия после гемодиализа эритроцитов. Полученные данные не показали достоверного различия выхода ионов калия под воздействием нистатина в солевом растворе «до» и «после» диализа. При добавлении плазмы отмечалось снижение выхода ионов калия во внешнюю среду в 1,5 раза. До начала процедуры гемодиализа содержание калия составило $4,44 \pm 0,32$ и было достоверно выше ($t=2,46$; $p<0,05$) его содержания ($3,28 \pm 0,35$) после окончания процедуры гемодиализа.

Таким образом, даже полное воспроизведение электролитного состава плазмы крови не приводит к превентивной по отношению к действию каналоформера стабилизации клеточной мембраны. Более того, резистентность к нистатину отмытых эритроцитарных клеток в ходе сеанса гемодиализа фактически не меняется. Лишь органические компоненты гомологичной плазмы препятствуют формированию неселективных каналов в мембранной фазе и, следовательно, облегченной диффузии ионов калия из эритроцитов с дальнейшим усилением этой тенденции в ходе гемодиализной процедуры.

162. Е.А.Стецюк, С.Н.Петров, Б.В.Третьяков

КИНЕТИКА КАЛИЯ ВО ВРЕМЯ ГЕМОДИАЛИЗА

Москва, Россия

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

KINETICS OF POTASSIUM DURING HEMODIALYSIS

Обычная концентрация калия в диализате — 2,0 ммоль/л. Если у больного гиперкалиемия, то такой диализат позволяет в короткое время нормализовать уровень калия. При нормальном преддиализном уровне калия 5,0–5,5 ммоль/л в ходе гемодиализа не будет гипокалиемии. Таким образом, концентрация калия 2,0 ммоль/л наиболее универсальна.

Но и с калием во время стандартного гемодиализа не все так просто. Хорошо известно, что самое быстрое снижение уровня калия в крови во время гемодиализа происходит в первые 2 ч при стандартном содержании калия в диализате 2 ммоль/л. Затем его уровень снижается очень медленно. Поэтому именно в первые 2 ч гемодиализа и возникает самое сильное аритмогенное действие гемодиализа. Этот эффект очень опасен для больных пожилого возраста и для пациентов с выраженными изменениями миокарда. Аритмогенное влияние гемодиализа в значительной степени обусловлено высоким градиентом калия в начале гемодиализа. Градиентом калия называется перепад концентраций калия между кровью и диализатом. Этот феномен показал B. Redaelli [1996]. В самом деле, при стабильной концентрации калия в диализате 2,5 ммоль/л в 1-й час гемодиализа градиент калия высок.

Описана попытка применить профилирование концентрации калия в диализате путем плавного его снижения от 3,9 ммоль/л в начале гемодиализа до 2,5 ммоль/л в конце. В результате профилирования калия в диализате удалось получить стабильный градиент калия в ходе всего гемодиализа.

Мониторинг ЭКГ в ходе гемодиализа показал статистически достоверное снижение частоты аритмий во время гемодиализа с профилированием калия.

Если же у больного гипокалиемия, например, в результате чрезмерной потери калия с кишечным содержимым или при упорном и бессмысленном лечении почечной недостаточности диуретиками, уровень калия в диализате надо увеличить до 3,5–4,0 ммоль/л.

При лечении больных сердечными гликозидами (дигоксин) концентрацию калия в диализате также необходимо повысить, хотя назначение диализным больным сердечных гликозидов очень спорно. Тщательный контроль гидробаланса — самый эффективный способ лечения сердечной недостаточности.

163. Т.С.Суворова, Е.А.Мовчан, Н.Т.Тов,

М.Ф.Валентик, В.А.Влазнева

ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ТУБУЛОИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫЙ НЕФРИТ В КЛИНИКЕ ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ

г. Новосибирск, Россия

T.S.Suvorova, E.A.Movchan, N.T.Tov, M.F.Valentik, V.A.Vlazneva

MEDICINAL TUBULOINTERSTITIAL NEPHRITIS IN THE CLINIC OF INTERNAL DISEASES

Тубулоинтерстициальный нефрит (ТИН) — это большая и этиологически разнородная группа билатеральных заболеваний почек, отличительной особенностью которых является первичное поражение канальцев и интерстициальной ткани. Предположение о ведущей роли интерстиция и канальцев в прогрессировании заболеваний почек, учащение ятрогенной патологии, полипрагмазия, а также возможности лечения и профилактики ТИН (явно больше, чем при гломерулярных заболеваниях) обуславливают современную волну интереса к данной нозологии. Популяционное значение приобретают сегодня такие неинфекционные этиологические факторы ТИН, как лекарственные воздействия. В литературе приводятся данные о различной частоте острых и хронических ТИН, развившихся на фоне терапии анальгетиками, включающими парацетамол (ацетаминофен), антибиотиками различных групп, особенно аминогликозидами, нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС), фторхинолонами, H_2 -блокаторами, петлевыми диуретиками и другими препаратами. Также обсуждается роль факторов окружающей среды в развитии ТИН. Новосибирская область (НСО) отличается повышенными минерализацией воды и выбросом промышленных отходов в атмосферу и водоемы, что является неблагоприятным фоном для возникновения ТИН.

По данным ГОКБ г. Новосибирска, количество пациентов с ТИН за последние 5 лет возросло с 3 до 7,6% от общего числа госпитализированных в отделение нефрологии. При этом анализ нашего материала выявил гиподиагностику у половины больных с морфологически верифицированным ТИН, что указывает на высокую частоту диагностических ошибок, особенно на амбулаторном этапе. В структуре ТИН явно доминирует лекарственная этиология: в $2/3$ всех случаев острого и в $1/2$ — хронического ТИН непосредственной причиной заболевания явились анальгетики-антипиретики, антибиотики, в том числе туберкулостатики, НПВС. При этом отмечено преобладание женщин по отношению к мужчинам (2:1) среди больных с лекарственным ТИН, чаще других встречались пациенты в возрасте старше 40 лет. Фоновые заболевания почек, включая хронический пиелонефрит, anomalies развития почек и сосудов в виде нефроптоза, синдрома Фролля, удвоения полостной системы почек, были диагностированы у $1/3$ всех больных с лекарственным ТИН.

Таким образом, длительное употребление лекарственных препаратов, в первую очередь анальгетиков-антипиретиков, полипрагмазия, женский пол, возраст пациентов старше 40 лет, предшествующие заболевания почек являются факторами риска, приводящими к тубулоинтерстициальному поражению почек у жителей НСО с учетом экологических особенностей региона.

164. Б.Г.Султанова, А.Ж.Карабаева, И.Р.Маусымбаева
ФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ ПОЧЕЧНЫЙ РЕЗЕРВ У ЛИЦ
С ЕДИНСТВЕННОЙ ПОЧКОЙ

г. Алма-Ата, Казахстан

B.G.Sultanova, A.Zh.Karabaeva, I.R.Mausymbaeva

FUNCTIONAL RENAL RESERVE IN SUBJECTS WITH
A SOLITARY KIDNEY

Определение функционального почечного резерва (ФПР) для раннего выявления внутривенной гипертензии широко применяют при первичных и вторичных гломерулопатиях.

Мы предлагаем применять данный тест у пациентов с ту-булопатиями, а именно при различных формах хронического пиелонефрита, в том числе осложненного артериальной гипертензией, с целью ранней диагностики нарушений внутривенной гемодинамики.

Нами разработана модификация пробы J.P.Bosch, заключающаяся в определении скорости клубочковой фильтрации (СКФ) еще и через 4 часа от момента белково-водной нагрузки, так как воспаление сопровождается экссудативными процессами и пролиферативной мезенхимальной реакцией, проявляющихся более поздним включением в работу функционально «неактивных» нефронов.

Особый интерес представляет изучение резерва фильтрационной функции у пациентов, перенесших нефрэктомия, в связи с возможностью замедления развития нефросклероза путем регуляции внутривенной гемодинамики и тонуса афферентной и эфферентной артериол.

Нами изучен ФПР у 10 пациентов с хроническим пиелонефритом единственной почки методом J.P.Bosch и его модификацией. Через 2 ч после стимуляции (1 г/кг алиментарного белка и 10 мл/кг жидкости) получено увеличение СКФ на $28,3 \pm 3,4\%$. Еще через 2 ч уровень СКФ несколько снизился, превышая, однако, базальный. Вероятно, такой своеобразный ответ является результатом некоторого напряжения адаптационных механизмов в результате функциональной перестройки почки после односторонней нефрэктомии.

165. Б.Г.Султанова, И.Р.Маусымбаева,
А.Ж.Карабаева, Ж.С.Шалхарова

АЛГОРИТМ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ
НЕФРОГЕННОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

г. Алма-Ата, Казахстан

B.G.Sultanova, I.R.Mausymbaeva, A.Zh.Karabaeva,
Zh.S.Shalkharova

ALGORITHM OF DIFFERENTIAL DIAGNOSTICS
OF NEPHROGENIC HYPERTENSION

Целью работы явилось изучение функционального состояния почечной паренхимы для выявления особенностей ее повреждения при нефрогенной гипертензии (НГ) и на этой основе разработка алгоритма диагностики, который позволит дифференцировать ее от других видов гипертензионного синдрома. В основу положены результаты комплексного клинического обследования 197 больных с артериальной гипертензией (АГ). На основании многоэтапной схемы обследования нами предлагается алгоритм диагностики НГ, включающий 5 этапов:

1-й этап — диагностика гипертензионного синдрома + мониторинг АД, ЭКГ, исследование глазного дна;

2-й этап — диагностика мочевого синдрома для определения участия почек в развитии и поддержании АГ (серия ОАМ, бактериологическое исследование мочи, биохимия крови с определением мочевины, креатинина, сахара, триглицеридов, холестерина, общего белка, калия,

натрия, мочевой кислоты; УЗИ-исследование почек, надпочечников);

3-й этап — оценка функционального состояния почек по пробам Зимницкого, Реберга; определение ФПР после белковой нагрузки, а также проведение экскреторной урографии, радиоизотопной ренографии, скинтиграфии почек, ультразвуковой доплерографии сосудов почек;

4-й этап — проведение топической диагностики поражения частей нефрона, оценка глубины повреждения нефротелия и адаптационных реакций в нефроне при АГ в зависимости от тяжести гипертензионного синдрома. Определение активности ГГТ, ЛДГ, ЩФ, ХЭ, альбумина, натрия, калия, мочевины, мочевой кислоты, фосфора и кальция в моче;

5-й этап — верификация различных форм НГ, в том числе вазоренальной (определение уровня гормонов надпочечников, КТ надпочечников, ангиография почек, надпочечников).

166. В.Н.Ткачук, С.Х.Аль-Шукри,
А.А.Мухаммед Кувайдер

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ,
ПЕРЕНЕСШИХ ЗАКРЫТЫЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК
 Санкт-Петербург, Россия

V.N.Tkachuk, S.Kh.Al-Shukri,
A.-A.Mukhammed Kuvajder

LONG-TERM RESULTS OF TREATMENT OF PATIENTS
WITH THE HISTORY OF CLOSED INJURIES OF THE KIDNEYS

В основу настоящего исследования положен анализ отдаленных результатов у 189 пациентов, перенесших в прошлом закрытые повреждения почек. Оценку результатов проводили в зависимости от степени повреждения почки и от предпринятого сразу же после полученной травмы метода лечения. Сроки наблюдения после закрытой травмы почки составили от 1 до 22 лет. У 103 (54,5%) из 189 обследованных нами больных по поводу травмы почки ранее было выполнено консервативное лечение, а 86 (45,5%) больным сразу же после травмы были выполнены органосохраняющие оперативные вмешательства (ушивание разрыва почки, ушивание дефекта почечной вены, дренирование околопочечной клетчатки, резекция полюса почки).

Оказалось, что в отдаленные сроки функция травмированной ранее почки оставалась нормальной у 99 (52,4%) больных, при этом после консервативного лечения — у 37 (35,9%) из 103 больных, а после оперативного — у 62 (72,1%) из 86 больных, хотя оперативное лечение у большинства больных и было предпринято по поводу более существенного повреждения почки. Степень нарушения функции поврежденной почки соответствовала выраженности морфологических повреждений в течение всего посттравматического периода. Морфофункциональные изменения в поврежденной почке после консервативного лечения завершались к 1,5–2 годам посттравматического периода, а после оперативного лечения — к 4–6-му месяцу.

Одним из частых осложнений позднего посттравматического периода явился хронический пиелонефрит, который был диагностирован у 106 (56,1%) больных, в том числе у 75 (72,8%) — после консервативного лечения и у 31 (36,0%) — после оперативного лечения, что в 2 раза реже. У 16 (8,5%) мы наблюдали образование камня в почке после травмы, у 18 (9,5%) — посттравматические кисты почек, у 15 (7,9%) — склерозирующий паранефрит, у 7 (3,7%) — гидронефроз, у 33 (17,5%) — была выявлена нефрогенная артериальная гипертензия. При этом все эти осложнения позднего посттравматического периода в 4 раза чаще были диагностированы после консервативного лечения.

В связи с этим мы полагаем, что показания к оперативному органосохраняющему лечению у больных с закрыты-

ми травмами почки должны быть расширены, что в значительной степени уменьшит количество осложнений позднего посттравматического периода.

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

ВЗАИМОСВЯЗЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЛИПОПЕРОКСИДАЦИИ (ЛП) И АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ (АОЗ) КРОВИ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ (ХГН) С ДАННЫМИ СТАНДАРТНОГО КЛИНИЧЕСКОГО АНАЛИЗА МОЧИ (СКАМ)

Санкт-Петербург, Россия

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

INTERRELATION OF INDICES OF LIPID PEROXIDATION AND ANTIOXIDANT DEFENSE OF BLOOD OF PATIENTS WITH CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS WITH THE DATA OF A STANDARD URINALYSIS

У больных с ХГН отмечается стимуляция процессов ЛП и истощение факторов АОЗ крови, которые усугубляются по мере прогрессирования заболевания. Задачей настоящего исследования стало выявление взаимосвязи между параметрами СКАМ и показателями, характеризующими ЛП и АОЗ крови 256 больных с ХГН.

Исследования показали, что по мере нарастания гиперлипидемии (ГЛЕ) увеличивается протеинурия ($r=+0,36$; $p<0,001$; $r_s=+0,30$; $p<0,001$; $n=256$), цилиндрурия ($r=+0,21$; $p<0,001$; $r_s=+0,26$; $p<0,001$; $n=232$) и лейкоцитурия ($r_s=+0,15$; $p<0,019$; $n=254$).

Сходный эффект оказывало и увеличение содержания в плазме крови продукта ЛП — диеновых конъюгатов: возрастает протеинурия ($r=+0,15$; $p<0,014$; $r_s=+0,25$; $p<0,001$; $n=254$), цилиндрурия ($r_s=+0,17$; $p<0,009$; $n=230$) и увеличивается количество выделяющихся с мочой морфологически измененных эритроцитов ($r=+0,19$; $p<0,043$; $n=120$).

Эффект, обратный описанному выше, оказывают общий белок (ОБ) и восстановленные тиолы плазмы (Т-SHгр.).

Так, чем выше протеинурия ($r=-0,30$; $p<0,001$; $r_s=-0,30$; $p<0,001$; $n=250$), цилиндрурия ($r=-0,20$; $p<0,002$; $r_s=-0,24$; $p<0,001$; $n=228$) и лейкоцитурия ($r_s=-0,19$; $p<0,003$; $n=249$), тем ниже концентрация ОБ.

Имеется отрицательная корреляция между Т-SHгр. и протеинурией ($r=-0,16$; $p<0,02$; $r_s=-0,19$; $p<0,005$; $n=215$), цилиндрурией ($r=-0,19$; $p<0,008$; $r_s=-0,23$; $p<0,001$; $n=198$) и лейкоцитурией ($r_s=-0,16$; $p<0,022$; $n=213$).

Уровень важнейшего жирорастворимого антиоксиданта — токоферола (ТФ) — обратно пропорционален количеству в СКАМ эритроцитов с измененной формой ($r=-0,28$; $p<0,002$; $r_s=-0,28$; $p<0,002$; $n=121$) и выраженности цилиндрурии ($r_s=-0,19$; $p<0,049$; $n=232$).

Величина относительной плотности мочи увеличивается параллельно ГЛЕ и обратно пропорциональна уровням ТФ ($r=-0,23$; $p<0,03$; $r_s=-0,26$; $p<0,001$; $n=160$), ОБ ($r=-0,35$; $p<0,001$; $r_s=-0,29$; $p<0,001$; $n=157$) и Т-SHгр. ($r=-0,26$; $p<0,001$; $r_s=-0,21$; $p<0,012$; $n=160$).

Параметры СКАМ практически никак не были взаимосвязаны с показателями ЛП и АОЗ эритроцитов.

Проведенный анализ показал, что липиды и первичные продукты ЛП обладают прямым повреждающим воздействием на почки, усиливая протеинурию, цилиндрурию, лейкоцитурию и вызывая появление в моче эритроцитов с измененной формой. С другой стороны, компоненты АОЗ (ТФ, Т-SHгр. и белки плазмы) обладают прямо противоположным свойством, которое в полной мере можно назвать защитным в отношении функциональной активности ткани почек.

168. Ф.А.Тугушева, А.И.Куликова, И.М.Зубина, В.В.Козлов

ВЕДУЩАЯ РОЛЬ ТРИГЛИЦЕРИДОВ СЫВОРОТКИ КРОВИ (ТГ) В УСИЛЕНИИ ЛИПОПЕРОКСИДАЦИИ (ЛП) И УГНЕТЕНИИ АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ (АОЗ) КРОВИ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ (ХГН)

Санкт-Петербург, Россия

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

THE LEADING ROLE OF BLOOD SERUM TRIGLYCERIDES IN THE ENHANCEMENT OF LIPID PEROXIDATION AND INHIBITION OF ANTIOXIDANT DEFENSE OF BLOOD OF PATIENTS WITH CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS

Задачей настоящей работы явилось изучение роли гипертриглицеридемии (ГТГЕ) в стимуляции ЛП и снижении антиоксидантного потенциала в крови больных с ХГН. Необходимость такого исследования исходит из того, что нарушения липидного обмена сопровождают течение ХГН, но в качестве их клинического маркера обычно используется только холестерин (ХС).

Проведенный анализ показал, что на фоне ГТГЕ в плазме увеличивается содержание продуктов ЛП — диеновых конъюгатов (ДК) и малонового диальдегида ($r=+0,63$; $n=189$; $p<0,0001$ и $r=+0,21$; $n=186$; $p<0,0042$, соответственно), что свидетельствует о стимуляции ЛП.

При этом сила взаимосвязи как общих липидов плазмы (ОЛпл.), так и ДК, отражающих степень ЛП, именно с ТГ, оцениваемая по результатам множественного регрессионного анализа, превосходит силу взаимосвязи их с содержанием ХС:

I. ОЛпл.=2,503+0,581×(ХС).	$R^2=0,31$; $F=112,3$; $p<0,0001$.
ОЛпл.=2,523+0,530×(ТГ)+0,358×(ХС).	$R^2=0,49$; $F=72,96$; $p<0,0001$.
II. ДКпл.=1,482+0,187×(ХС).	$R^2=0,09$; $F=25,63$; $p<0,0001$.
ДКпл.=1,597+0,408×(ТГ).	$R^2=0,39$; $F=101,3$; $p<0,0001$.

В то же время в эритроцитах обнаруживается негативный эффект ГТГЕ на активность каталазы (КАТ) — одного из самых мощных антиоксидантов, предохраняющих гемоглобин от окисления:

КАТ=0,773–0,137×(ТГ)+0,066×(ХС);	$R^2=0,98$; $F=136,57$; $p<0,0001$.
----------------------------------	---

Следовательно, уровень сыровоточных ТГ, будучи тесно связан с важнейшими параметрами системы ЛП-АОЗ крови, играет очень важную роль в оценке антиоксидантного статуса больных с ХГН, в связи с чем мы считаем целесообразным рекомендовать определение содержания ТГ для регистрации тяжести нарушений антиоксидантного потенциала крови больных.

169. С.О.Фалалеева, Л.Н.Иванова, Ю.В.Задорова, Т.В.Атрохова

ФУНКЦИОНАЛЬНО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ СОПОСТАВЛЕНИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТЕ (ХГН) У ДЕТЕЙ

г. Красноярск, Россия

S.O.Falaleeva, L.N.Ivanova, Yu.V.Zadorova, T.V.Atrokhova

COMPARISON OF FUNCTIONAL-MORPHOLOGICAL DATA IN CHILDREN WITH CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS

Проведено сопоставление функционального состояния почек и особенностей морфологических изменений у 16 де-

тей, больных ХГН. У 4 детей имела место нефротическая, у других 4 — гематурическая и у 8 — смешанная форма ХГН. Функциональное состояние почек характеризовалось следующим образом: неизмененное (у 5 детей), парциальное нарушение только канальцевых функций (у 6) и их сочетание с нарушением фильтративной способности (у 5).

Оценка особенностей морфологической структуры в этих функциональных группах была выполнена с помощью точного критерия Фишера. Сначала проведено сравнение между группой больных с ХГН с интактными функциями почек и с объединенной группой детей, имеющих функциональные нарушения. Выяснено, что во 2-й группе было достоверно больше больных со следующими морфологическими особенностями: наличие выраженных деструктивных изменений эпителия канальцев — субатрофии или атрофии ($p=0,018$), склероза интерстиция коркового слоя, занимающего более 25% своей площади ($p=0,026$), изменений сосудистой стенки — отек, артериологипертрофия, артериосклероз ($p=0,018$).

Проведены сравнения между группой детей с нарушением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и теперь новой объединенной группой с сохраненной гломерулярной функцией. В группе больных со снижением СКФ достоверно чаще выявлено присутствие диффузной атрофии проксимальных канальцев ($p=0,018$), диффузного склероза интерстиция коркового ($p=0,013$) и мозгового ($p=0,026$) слоев. Также различалась доля детей, обладающих диффузным склерозом клубочков, но различия между группами были не достоверны ($p=0,063$).

Таким образом, у большинства детей, больных ХГН, нарушены функции почек. Из них у половины имеется только изолированное снижение канальцевых функций. Ослабление функциональных способностей при ХГН обусловлено структурными морфологическими изменениями как нефронов, так и соединительной ткани, причем первоопределяющее значение имеет выраженность атрофически-склеротических изменений тубулоинтерстиция.

170. С.О.Фалалеева, Т.Н.Меньшикова, М.В.Борисова, Л.Н.Анциферова

ТУБУЛОИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫЙ КОМПОНЕНТ (ТИК) ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТЕ (ХГН) У ДЕТЕЙ
г. Красноярск, Россия

S.O.Falaleeva, T.N.Menshikova, M.V.Borisova, L.N.Antsiferova

A TUBULOINTERSTITIAL COMPONENT IN CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS IN CHILDREN

Морфологическая и функциональная оценка состояния канальцев и соединительной ткани почек проведены у 16 детей, больных ХГН.¹ Возраст больных варьировал от 5 до 15 лет. Стаж болезни на момент нефробиопсии составлял от 2 нед до 12 лет. Установлены следующие морфологические формы ХГН: фокально-сегментарный гломерулосклероз/гипертрофия — у 1 ребенка, мембранозная нефропатия — у 3, мезангиопролиферативный ХГН — у 8, фибропластический — у 4 детей. ТИК выявлен у всех больных. Критериями его диагностики были: слабо выраженный ТИК (у 1 ребенка) — очаговые (занимающие менее 50% от всех канальцев) дистрофические изменения тубулярного эпителия и отсутствие склеротических изменений интерстиция. Умеренный ТИК (выявлен у 2 человек) — диффузные (поражены более 50% канальцев) дистрофические изменения нефротелия и также отсутствие склероза коркового интерстиция. Выраженный ТИК (всего диагностирован

у 13 детей) — при наличии диффузного склероза интерстиция коркового слоя (площадь поражения более 50%) — у 5 больных или очагового интерстициального склероза, но в сочетании с диффузными дистрофическими изменениями эпителия канальцев — у 8 человек.

Функции почек сравнивали между группами, сформированными следующим образом: 1-я группа — выраженный ТИК; 2-я группа — слабо выраженный и умеренный ТИК. В 1-й группе были достоверно снижены показатели (критерий Манна-Уитни): максимальная относительная плотность по пробе Зимницкого ($T=43,0$; $z=2,39$; $p=0,017$), осмолярность суточной мочи ($T=31,0$; $z=2,15$; $p=0,031$), соотношение осмолярности мочи и сыворотки ($T=31,0$; $z=2,15$; $p=0,031$), суточный уровень титруемой кислотности ($T=43,0$; $z=2,39$; $p=0,017$) и секреции аммиака ($T=45,0$; $z=2,65$; $p=0,008$), а также суммарной суточной секреции водородных ионов ($T=41,0$; $z=2,11$; $p=0,035$). Кроме нарушения канальцевых функций в группе больных с ХГН с выраженным ТИК, были снижены скорость клубочковой фильтрации, определенная по среднесуточному клиренсу эндогенного креатинина ($T=40,0$; $z=1,97$; $p=0,049$), и повышен креатинин сыворотки крови ($T=10,0$; $z=1,97$; $p=0,049$).

Таким образом, ТИК присутствует у всех детей, больных ХГН. У большинства он является выраженным. От степени ТИК зависит нарушение не только канальцевых, но и фильтративной функции почек.

171. О.П.Харина, Н.Н.Шумаков, Г.П.Филиппов

ЭФФЕКТИВНОСТЬ БОС-ТРЕНИНГА ПРИ НЕЙРОГЕННОЙ ДИСФУНКЦИИ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ У ДЕТЕЙ
г. Томск, Россия

O.P.Kharina, N.N.Shumakov, G.P.Filippov

EFFECTIVENESS OF BOS-TRAINING IN CHILDREN WITH NEUROGENIC DYSFUNCTION OF THE URINARY BLADDER

Коррекция психоэмоционального синдрома является перспективным направлением в патогенетической терапии нейрогенных дисфункций мочевого пузыря (НДМП) у детей на всех этапах реабилитации. В данной работе в комплексе общепринятых схем лечения НДМП использована компьютерная технология с биологической обратной связью по параметрам структуры сердечного ритма (БОС-тренинг), позволяющая обучать пациентов управлению функциями своего организма, повышать устойчивость к стрессу, оптимизировать адаптивные процессы.

Исследования состояния вегетативной регуляции и психоэмоциональной сферы выполнены у 30 детей с НДМП в возрасте от 6 до 14 лет: 20 пациентов — основная группа (проведен БОС-тренинг), контрольная — 10 детей (БОС-тренинг не проводился). Вегетативный статус изучался по кардиоинтервалометрическим (КИМ) показателям с проведением клинортогностической пробы. Психоэмоциональная сфера оценивалась с помощью проективных методик и опросников (Спилберга, ЛОБИ и др.).

По ведущим клиническим симптомам основная и контрольная группы были сопоставимы. Среди детей с НДМП преобладал гиперрефлекторный тип.

Интегральная оценка степени выраженности вегетативной дисрегуляции была вариабельна и составила до лечения у детей контрольной группы 119 баллов, у детей основной группы — 211 баллов. Психоэмоциональный статус характеризовался преобладанием высокого (45%) и среднего (55%) уровней личностной и ситуативной тревожности. Были диагностированы следующие типы отношений к болезни: гармоничный — у 23% пациентов, ин-

¹Нефробиопсии проведены ассистентом кафедры детских болезней № 1 Б.Г.Макарцом, морфологическая оценка биоптатов произведена зав. отделением общей патологии Краевого патологоанатомического бюро С.С.Бекузаровым.

дифферентный — у 15%, гипонатический — у 17%, гипернатический — у 45%.

После проведенного лечения у всех детей отмечена положительная динамика клинических симптомов НДМП, показателей вегетативной регуляции и психоэмоционального состояния. При этом у пациентов основной группы эффективность терапии была значительно выше.

Таким образом, предлагаемый нами компьютерный вариант БОС-тренинга по параметрам структуры сердечного ритма и методика его проведения у детей с нейрогенными дисфункциями мочевого пузыря является эффективным средством коррекции психоэмоционального синдрома при этой патологии, что значительно повышает результаты лечения на госпитальном этапе, уменьшает негативные влияния, связанные с госпитализацией и лечебно-диагностическими процедурами.

172. Л.М.Хейфец, Ю.С.Мухеева, А.В.Зуев

ПРИМЕНЕНИЕ ЭРИТРОПОЭТИНА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АНЕМИИ У БОЛЬНЫХ НА ХРОНИЧЕСКОМ ГЕМОДИАЛИЗЕ

г. Петрозаводск, Россия

L.M.Kheifets, Yu.S.Mikheeva, A.V.Zuev

APPLICATION OF ERYTHROPOIETIN FOR TREATMENT OF ANEMIA IN PATIENTS ON CHRONIC HEMODIALYSIS

Наиболее частым показанием для назначения эритропоэтина (ЭП) остается анемия при хронической почечной недостаточности (ХПН) и прежде всего у больных, получающих лечение хроническим гемодиализом (ГД).

Мы проследили эффекты использования ЭП у 13 диализных больных. Из них — 6 мужчин и 7 женщин. Средний возраст — 31,85±7,88 лет (колебания — от 23 до 47). Причиной ХПН у 10 пациентов был хронический гломерулонефрит, у 2 — сахарный диабет и у 1 — врожденный гидронефроз единственной почки. Средняя продолжительность диализного лечения до начала терапии ЭП была 19,5±21,06 мес (колебания — от 1 до 70 мес). Всем больным до использования ЭП проводились практически ежемесячные гемотрансфузии. До начала терапии ЭП средний уровень гемоглобина (Hb) был 55,16±0,68 г/л, эритроцитов (эр) — 2,21±0,27 · 10¹²/л, цветовой показатель (ЦП) — 0,77±0,04, железо сыворотки у всех больных было в нормальных пределах. На фоне лечения ЭП средний НВ — 95,16±12,42 г/л, эр — 3,18±0,32 · 10¹²/л, ЦП — 0,91±0,04. Длительность терапии ЭП составила, в среднем, 8,73±5,3 мес (колебания — от 4 до 24 мес). У 3 больных в связи с возникшей гипохромией к терапии подключались препараты железа.

Обследуемые больные были разделены на 2 практически равные по количеству группы: 1-я группа (7 пациентов) — ЭП применяли внутривенно и 2-я группа (6 пациентов), в которой ЭП вводили преимущественно подкожно. Группы больных достоверно не отличались по возрасту, почечной патологии в основе ХПН, продолжительности ГД, биохимическим параметрам и длительности терапии ЭП.

У больных при внутривенном введении ЭП средняя поддерживающая доза равнялась 96,86±16,55 Ед/(кг · нед) и была достоверно выше поддерживающей дозы при подкожном введении, которая, в среднем, составила 61,5±20,26 Ед/(кг · нед) (p=0,003).

У пациентов 1-й группы уровень НВ максимально нарастал ко 2-му месяцу терапии ЭП, тогда как у больных 2-й группы — к 3–6-му месяцу. В течение первых 3 мес лечения ЭП динамика нарастания уровня НВ происходила параллельно. Однако при подкожном введении ЭП через 4 и 6 мес показатели НВ были достоверно выше, чем при внутривенном введении (p=0,05).

Нами не зарегистрировано ни одного случая аллергических реакций, тромбоза артериовенозной фистулы и гиперкалиемии. У 4 больных (по 2 пациента в каждой группе) отмечено нарастание артериальной гипертензии, которая не зависела от способа введения ЭП.

Таким образом, терапия ЭП эффективна в коррекции анемии при ХПН у больных, получающих лечение хроническим ГД. Подкожное введение ЭП предпочтительнее внутривенного в связи с меньшей поддерживающей дозой и более высокими показателями НВ через 6 мес.

173. Л.М.Хейфец, Ю.С.Мухеева, В.А.Стратегопуло

СЛУЧАЙ РАЗВИТИЯ ОСТРОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ (ОПН) НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ (ХПН).

г. Петрозаводск, Россия

L.M.Kheifets, Yu.S.Mikheeva, V.A.Strategopulo

A CASE OF DEVELOPMENT OF ACUTE RENAL FAILURE AGAINST THE BACKGROUND OF CHRONIC RENAL FAILURE

Развитие ОПН на фоне ХПН в литературе описывается крайне редко. Такие ситуации создают определенные трудности в дифференциальной диагностике. Мы предоставляем один из таких случаев.

Больной И., 36 лет. Впервые протеинурия до 1 г/л и микрогематурии, а также преходящие отеки лица и ног, мягкая артериальная гипертензия отмечались с 1994 года. При обследовании в нефрологическом отделении Республиканской больницы (РБ) диагностирован хронический гломерулонефрит (ХГН). В дальнейшем не наблюдался.

Заболел остро 04.01.97 г. после злоупотребления алкоголем, появились отеки лица, затем голеней. С 06.01. — резкое снижение диуреза до 100 мл/сут.

При поступлении в нефрологическое отделение РБ состояние средней тяжести. Анасарка. Уровень креатинина 1,037 ммоль/л, мочевины 21,6 ммоль/л. Гипертензия до 160/90 мм рт. ст. Снижение относительной плотности мочи до 1005, протеинурия 2,25 г/л, гематурия 15–25. Умеренная анемия (гемоглобин 90,3 г/л, эр. 3,12 · 10¹²/л). Констатирована почечная недостаточность. Проводился дифференциальный диагноз между ХПН с учетом ХГН в анамнезе и ОПН в результате острого интерстициального нефрита вследствие алкогольного отравления на фоне ХПН. В связи с проявлениями гипергидратации и умеренной гиперкалиемии до 6,0 ммоль/л начато гемодиализное (ГД) лечение. Проведены 4 сеанса ГД по 2 ч с помощью артериовенозного шунта на ноге. Дополнительно проводили терапию гепарином в связи с тромботическими осложнениями в виде неоднократных тромбозов шунта. На фоне диализной терапии купированы явления гипергидратации. Период олигоанурии продолжался в течение 17 дней.

На 18-е сутки восстановился диурез с переходом в полиурическую стадию до 2200 мл в сутки. Снижился уровень азотемии: креатинин — до 0,378, мочевина — до 12,1 ммоль/л.

Таким образом, у больного диагностирована ОПН в результате острого интерстициального нефрита вследствие алкогольного отравления на фоне ХПН. В пользу ОПН свидетельствовали резкое снижение диуреза, быстрая скорость нарастания азотемии, четкое выделение фаз в течение заболевания (олигоанурия в течение 17 дней, восстановление диуреза, полиурическая стадия), снижение уровня азотемии после восстановления диуреза.

В последующем наблюдался по поводу ХПН в течение 2 лет и с 14.05.99 г. было начато лечение хроническим диализом в связи с уремической стадией ХПН вследствие ХГН.

174. Г.В.Хорунжий, В.М.-Э.Ибрагимов, Г.М.Летифов
ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ
ПИЕЛОНЕФРИТА У ДЕТЕЙ С ДИСФУНКЦИЕЙ МОЧЕВОГО
ПУЗЫРЯ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ТРАДИЦИОННОЙ
ИГЛОРЕФЛЕКСОТЕРАПИИ И ПО РЕЗУЛЬТАТАМ
КОМПЬЮТЕРНОЙ ДИАГНОСТИКИ БИОЛОГИЧЕСКИ
АКТИВНЫХ ТОЧЕК

г. Ростов-на-Дону, Россия

G.V.Khorunzhij, V.M.-E.Ibragimov, G.M.Letifov
EFFECTIVENESS OF COMPLEX TREATMENT
OF PYELONEPHRITIS IN CHILDREN WITH DYSFUNCTION
OF THE URINARY BLADDER WHEN USING TRADITIONAL
ACUPUNCTURE AND BY THE RESULTS OF COMPUTED
DIAGNOSIS OF BIOLOGICALLY ACTIVE POINTS

Лечение пиелонефрита (ПН) остается актуальной проблемой детской нефрологии. Современная терапия ПН создает значительную медикаментозную «нагрузку» на больного ребенка. Если к этому добавить резистентность многих микробов к антибиотикам, то возрастает роль так называемых «нетрадиционных» методов лечения данной патологии.

Цель исследования: изучить сравнительную эффективность лечения ПН у детей с дисфункцией мочевого пузыря (ДМП) при использовании традиционной иглорефлексотерапии (ИРТ) и по результатам компьютерной диагностики БАТ.

Для оценки результатов лечения при ПН у детей с ДМП нами был использован балльный метод, разработанный Л.К.Андреевской и С.М.Макеевым (1985) с расчетом интегрального показателя патологии — ИПП.

В соответствии с упомянутой методикой, оценка клинических данных у больных с ПН в динамике заболевания проводилась трижды: до лечения, перед выпиской из стационара и в катамнезе (через 12 мес). Клиническую картину оценивали по 25 симптомам (баллам), объединенным в 4 симптомокомплекса. Компьютерная подборка БАТ проведена с использованием методики «Риодораку».

Так, при компьютерной подборке БАТ коэффициент сравнительной эффективности лечения при выписке был на 16% выше по сравнению с традиционным методом. Однако в катамнезе в этих группах не было выявлено существенных различий в эффективности лечения.

Таким образом, по эффективности лечения метод автоматизированного подбора точек ИРТ не уступает традиционному.

Вместе с тем, использование компьютерной установки занимает у врача в 2–2,5 раза меньше времени для подбора точек, чем традиционный метод. Следовательно, по этому показателю компьютерный метод является более предпочтительным и может быть рекомендован к использованию на практике.

175. Ф.Д.Цаликова, О.В.Шатохина, О.В.Катышева, А.К.Берешева, И.Н.Лиманцева, В.В.Невструева, В.В.Длин, М.С.Игнатова

ГОРМОНОРЕЗИСТЕНТНЫЙ НЕФРОТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ
У ДЕТЕЙ С МУЖСКИМ ПСЕВДОГЕРМАФРОДИТИЗМОМ

Москва, Россия

F.D.Tsalikova, O.V.Shatokhina, O.V.Katysheva, A.K.Beresheva, I.N.Limatseva, V.V.Nevstrueva, V.V.Dlin, M.S.Ignatova

HORMONORESISTANT NEPHROTIC SYNDROME IN CHILDREN
WITH MALE PSEUDOHERMAPHRODITISM

Frasier синдром — это сочетание фокально-сегментарного гломерулосклероза, мужского псевдогермафродитизма с

высокой частотой встречаемости гонадобластом. Мутации в гене опухоли Вильмса на 11-й хромосоме (WT1) описаны как у пациентов с синдромом Frasier, так и при синдроме Denys-Drash. Синдром Denys-Drash — это сочетание диффузного мезангиального склероза, мужского псевдогермафродитизма с опухолью Вильмса и гонадобластомой в ряде случаев.

Нами наблюдаются 2 ребенка, имеющих женский фенотип, 14 и 6 лет. У обоих имеет место ранний дебют гормонорезистентного нефротического синдрома: фокально-сегментарный гломерулосклероз выявлен в нефробиоптате первого ребенка, а мезангиальный склероз — у второго. У первого пробанда кариотип 46,XY,t(13,16). Идентичная транслокация выявлена у его матери и сестры — их кариотип 46,XX,t(13,16), обе здоровы. Рождению первого пробанда предшествовали 10 беременностей. Исходами семи из них стали спонтанные аборт в I триместре. Две беременности закончились родами доношенных мальчиков со спинномозговыми грыжами, множественными пороками развития, умерших на первом году жизни. У самого пробанда, его матери и сестры нет подобных аномалий. Кариотип второго пробанда 46,XY. В первом случае был диагностирован синдром Frasier, во втором — синдром Denys-Drash. Семейная сбалансированная транслокация в первом наблюдении не имеет отношения к симптомокомплексу пробанда.

Заключение. Наши наблюдения добавляют к ранее известной гетерогенности стероидрезистентного нефротического синдрома такие редкие состояния, как синдром Frasier и Denys-Drash, характеризующиеся сочетанием мужского псевдогермафродитизма и фокально-сегментарного гломерулосклероза в первом случае, и мезангиального склероза — во втором. Терапия таких состояний исключает применение иммуносупрессантов и цитостатических препаратов. У девочек с ранним дебютом стероидрезистентного нефротического синдрома должно исключаться нарушение половой дифференцировки путем кариотипического исследования. Ранняя гонадэктомия предотвращает у таких пациентов развитие гонадобластомы, а регулярное ультразвуковое обследование помогает диагностировать опухоль Вильмса на ранних этапах развития.

176. М.А.Шабунин, Ю.А.Ермаков, И.Г.Каюков

ОСОБЕННОСТИ ОСМОТИЧЕСКОГО КОНЦЕНТРИРОВАНИЯ
МОЧИ У БОЛЬНЫХ С ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИЕЙ

Санкт-Петербург, Россия

M.A.Shabunin, Yu.A.Ermakov, I.G.Kayukov
SPECIFIC FEATURES OF OSMOTIC CONCENTRATING
URINE IN PATIENTS WITH DIABETIC NEPHROPATHY

Обследованы 64 пациента с диабетической нефропатией (ДН), развившейся вследствие сахарного диабета I типа. Всем больным была выполнена 18-часовая водная депривация. Исходно и по окончании депривационного периода определялись уровень глюкоземии (Pgl), концентрация креатинина сыворотки крови (Pcr), осмоляльность сыворотки крови (Posm), осмоляльность мочи (Uosm), концентрация мочевины в моче (Uur). Больные в зависимости от максимальных значений Pcr делились на две группы: 1-я — Pcr<0,16 ммоль/л, 2-я — Pcr≥0,16 ммоль/л. Исходные значения Pcr в 1-й группе составили 0,093±0,003 ммоль/л, во второй — 0,150±0,011 ммоль/л. Группы были сравнимы по возрасту, полу, длительности заболевания. По исходным значениям Pgl выборки не различались (11,07±0,59 и 11,92±1,17 ммоль/л, p=0,54). Исходная Uosm у больных 1-й группы была достоверно выше, чем у больных 2-й выборки (730,27±27,28 и 602,15±34,01 мосм/кг H₂O; p<0,05). Аналогичные различия Uosm были выявлены в конце нагрузочного периода (830,44±27,43 и 653±41,62 мосм/кг H₂O; p<0,05). При этом, если у пациентов 1-й группы в хо-

де нагрузки осмоляльность мочи выросла ($p=0,012$), то подобного изменения у больных 2-й группы не регистрировалось. Если исходная U_{osm} достоверно не различалась между выборками 1-й и 2-й группы ($246,13 \pm 14,33$ и $237 \pm 22,86$ ммоль/л; $p=0,856$), то в конце водной депривации этот показатель был значимо выше у пациентов 1-й группы ($313,27 \pm 19,31$ и $257,89 \pm 26,04$ ммоль/л; $p=0,021$). Наблюдалось достоверное нарастание U_{osm} к окончанию депривации у пациентов 1-й группы ($p=0,001$) и отсутствие такового эффекта у испытуемых 2-й выборки ($p=0,932$). Исходная $Posm$ была значимо меньше в 1-й группе, чем в группе 2 ($289,02 \pm 1,21$ и $298,12 \pm 1,34$ мосм/кг H_2O ; $p<0,01$), однако в конце нагрузочного периода это различие было недостоверным ($292,14 \pm 2,30$ и $298,17 \pm 3,18$ мосм/кг H_2O ; $p>0,1$), при этом отчетливого нарастания $Posm$ в ходе нагрузки не наблюдалось ни в одной из изучаемых выборок. Полученные данные свидетельствуют о комбинации гломерулярных и тубулоинтерстициальных поражений у больных с ДН. Вероятно, нарушения концентрационной способности почек тесно связаны у изучаемых пациентов с изменениями резорбции мочевины во внутренней медулле на фоне развития осмотического диуреза и гиперфильтрации. Для более детального изучения этих нарушений целесообразно оценить показатели почечной экскреции электролитов в условиях водной депривации.

177. А.Н.Шишкин, Е.Л.Жижина, Ю.А.Кускова, С.Р.Минкин

РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ С ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Санкт-Петербург, Россия

A.N.Shishkin, E.L.Zhizhina, Yu.A.Kuskova, S.R.Minkin

REMODELLING OF THE HEART IN PATIENTS WITH RENAL FAILURE

Сердечно-сосудистые осложнения являются наиболее серьезными у больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН), а у получающих лечение гемодиализом — они наиболее частая причина смерти.

Целью настоящего исследования явилось изучение особенностей ремоделирования миокарда у больных с хронической почечной недостаточностью в додиализном и диализном периодах, а также исследование факторов, влияющих на возникновение сердечно-сосудистых нарушений. Были исследованы 3 группы больных: 30 пациентов с хронической почечной недостаточностью (ХПН), 42 пациента — с ХПН, получающих гемодиализную терапию, и 20 практически здоровых лиц. Всем пациентам была выполнена эхокардиография. Группы были сопоставимы по возрасту и полу. У 10 пациентов причиной ХПН являлся диабетический нефроз.

Множественный регрессионный анализ показал, что наибольшее прогностическое значение для возникновения сердечно-сосудистых нарушений имели следующие показатели: возраст, выраженность артериальной гипертензии (особенно показатель додиализного уровня среднего артериального давления), сахарный диабет, гиперлипидемия, уровень гемоглобина, увеличенная масса левого желудочка (ММЛЖ), которая наблюдалась у большинства больных (82%) до начала диализной терапии. У больных с диабетической нефропатией отмечались ранние структурные изменения в аорте.

Отмечались достоверные различия в показателях фракции выброса, ударного объема, ММЛЖ в зависимости от степени выраженности почечной недостаточности. Больные с гемоглобином меньше 100 г/л имели большую ММЛЖ, чем больные с более высоким уровнем гемоглобина. Показатели конечного систолического объема и конечного диастолического объема не имели достоверных различий в зависимости от степени ХПН.

Ремоделирование сердца при ХПН связано с воздействием многих факторов. Проведенные исследования подтверждают мнение ряда авторов о необходимости более строгого контроля за уровнем АД и степенью гидратации, а также раннего использования медикаментозной коррекции, направленной на предотвращение или уменьшение гипертрофии левого желудочка.

178. А.Н.Шишкин, Д.Е.Янченко

НЕФРОТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ У БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

Санкт-Петербург, Россия

A.N.Shishkin, D.E.Yanchenko

THE NEPHROTIC SYNDROME IN ELDERLY PATIENTS

В развитии болезней почек у людей пожилого возраста играют роль инволютивные изменения организма, влияющие на функцию почек, наличие иммунодефицита, сопутствующих хронических заболеваний, особенно состояние сердечно-сосудистой системы и гормональный статус.

Изучены структура и характер течения нефротического синдрома (НС) у 42 пациентов (из них 31 мужчина) в возрасте старше 60 лет. В 28 случаях проведена чрескожная нефробиопсия, в 6 — гепатобиопсия. В 8 наблюдениях диагноз был подтвержден аутопсией. Полученные данные сопоставляли с результатами исследования 86 больных с НС в возрасте до 40 лет с морфологически подтвержденным диагнозом.

Чаще всего причиной нефротического синдрома в пожилом возрасте был вторичный (AL) амилоидоз почек (71%), диабетическая нефропатия (18%), гломерулонефрит (6%), тромбоз почечных вен (3%). В группе сравнения амилоидоз, как причина НС, наблюдался лишь в 9,3% случаев, а чаще всего диагностировали мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит (МПГН) — у 52,3% больных. Амилоидоз у пациентов старше 60 лет развивался на фоне ревматоидного артрита, болезни Бехтерева, хронических обструктивных заболеваний легких, туберкулеза, остеомиелита. В 7 случаях фоновых заболеваний отмечено не было. В 74% НС сочетался с артериальной гипертензией. У всех больных суточная протеинурия превышала 5 г/сут и в 75% случаев носила неселективный характер. У пациентов старше 60 лет значительно чаще, чем в группе сравнения, определялись различной степени выраженности склеротические изменения элементов нефрона и более чем у половины сосудистые изменения и тубулоинтерстициальный компонент. У пожилых больных отмечался более выраженный склероз интерстиция, чем у пациентов до 40 лет. Прогноз у пациентов старше 60 лет, в целом, носил неблагоприятный характер и был связан со снижением функций почек, особенностями подлежащих заболеваний, лежащих в основе НС, наличием сосудистых осложнений и сопутствующих патологических процессов.

179. И.В.Шишкина, Е.А.Мовчан, Н.Л.Тов, М.Ф.Валентик, Л.И.Желтова

ЦИРКАДНЫЙ РИТМ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ ПРИ РАЗНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ВАРИАНТАХ ХРОНИЧЕСКОГО ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА

г. Новосибирск, Россия

I.V.Shishkina, E.A.Movchan, N.L.Tov, M.F.Valentik, L.I.Zheltova

CIRCADIAN RHYTHM OF ARTERIAL PRESSURE IN DIFFERENT CLINICAL VARIANTS OF CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS

Циркадный ритм артериального давления (АД) отражает суточную динамику активности многих физиологических процессов, принимающих участие в регуляции АД. Ночное снижение АД на 10–20% отмечается у 95% здоровых лиц.

Целью исследования явилось изучение циркадного ритма АД у больных с хроническим гломерулонефритом (ХГН) с нормальным уровнем АД и артериальной гипертензией (АГ).

Обследованы 29 больных с хроническим гломерулонефритом. В 48,2% случаев диагноз верифицирован морфологическим исследованием. У 16 пациентов (1-я группа) мочевого синдром сочетался с АГ (АД выше 140/90 мм рт. ст.), длительность которой составила $5 \pm 1,25$ года (7 мужчин, 9 женщин, средний возраст $41,6 \pm 2,64$ года, креатинин крови — $89,1 \pm 2,97$ мкмоль/л). У 13 больных (2-я группа) повышение АД ранее не регистрировалось, выявлялся только изолированный мочевого синдром (10 мужчин, 3 женщины, средний возраст — $27,2 \pm 3,1$ года, креатинин крови $76,1 \pm 5,8$ мкмоль/л). При поступлении в стационар уровень систолического АД (САД) в группах составил $168,6 \pm 5,2$ и $125,8 \pm 3,26$ мм рт.ст., диастолического АД (ДАД) — $105 \pm 2,34$ и $83,7 \pm 2,96$ мм рт.ст. Суточное мониторирование АД проводилось, в среднем, на 14-й день лечения.

По типу суточных кривых для САД и ДАД выделены группы: «dipper» с ночным снижением АД (НСАД) 10–22%, «non-dipper» — НСАД <10%, «night-peak» с повышением АД в ночное время.

При анализе полученных данных отмечено, что суточный профиль АД типа «non-dipper» преобладал в обеих группах (по САД — 62,5% и 61,5%, по ДАД — 68,8% и 61,5%). Группа «night-peak» несколько чаще встречалась у больных с ХГН с АГ (по САД — 37,5% и 30,7%, по ДАД — 18,7% и 7,7%), тогда как в группе «dipper» наблюдались обратные соотношения (по САД — 0 и 7,8%, по ДАД — 12,5% и 30,8%). В изучаемых группах не отмечено НСАД >22%.

Таким образом, у больных с ХГН как с АГ, так и с изолированным мочевым синдромом выявляются нарушения циркадного ритма АД. Суточная кривая в обеих группах чаще характеризуется недостаточным ночным снижением АД.

180. Е.А.Шкапова, А.А.Савченко, Л.М.Куртасова, А.О.Суховерхов, Н.В.Рачкова, О.Г.Тоначева

ВЛИЯНИЕ РЕАФЕРОНА НА ФУНКЦИОНАЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ ЛЕЙКОЦИТОВ КРОВИ БОЛЬНЫХ ПОЧЕЧНОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ

г. Красноярск, Россия

E.A.Shkapova, A.A.Savchenko, L.M.Kurtasova, A.O.Sukhovikhov, N.V.Rachkova, O.G.Tonacheva

EFFECT OF REAPERON ON FUNCTIONAL ACTIVITY OF BLOOD LEUKOCYTES OF PATIENTS WITH RENAL CELL CARCINOMA

Как известно, все типы интерферонов, в том числе и реферон, который является рекомбинантной формой интерферона- $\alpha 2a$, обладают ярко выраженными иммуномодулирующими и противоопухолевыми свойствами. Терапия интерферонами широко применяется в онкологической практике, но не всегда дает положительный эффект, а причиной тому может служить состояние внутренней среды организма. Поскольку лейкоциты способны к быстрому и точному отражению разнообразных изменений гомеостаза, то хемилюминесцентная (ХЛ) оценка их функциональной активности, при взаимодействии с определенными дозами реферона *in vitro*, может служить индивидуальным критерием целесообразности применения данного препарата для лечения. Таким образом, целью данного исследования явилась ХЛ-оценка влияния реферона *in vitro* в концентрации 4×10^3 МЕ на функциональную активность лейкоцитов крови больных почечно-клеточным раком в возрасте 35–65 лет. Результаты ХЛ-анализа характеризуются по следующим параметрам: время выхода на максимум интенсивности ХЛ (T_{max}), максимальное значение интенсивности ХЛ (I_{max}),

площадь кривой ХЛ (S).

При исследовании особенностей функциональной активности лейкоцитов крови у больных почечно-клеточным раком обнаружено снижение T_{max} и S ХЛ-кривой, спонтанной ХЛ. Кроме того, отмечено увеличение T_{max} и I_{max} зимозан-индуцированной ХЛ лейкоцитов крови. Анализ спонтанной ХЛ лейкоцитов при воздействии реферона *in vitro* позволил установить снижение I_{max} ХЛ-кривой по сравнению с контролем. Анализ зимозан-индуцированной ХЛ лейкоцитов крови при воздействии реферона *in vitro* показал увеличение I_{max} относительно контроля. По-видимому, присутствие в реакционной среде реферона способствует более интенсивному протеканию «респираторного взрыва» в условиях метаболической реактивности нейтрофильных гранулоцитов. На основании полученных данных, можно сделать вывод, что особенности ответа лейкоцитов при взаимодействии с рефероном *in vitro* могут служить индивидуальным прогностическим критерием эффективности терапии данным препаратом.

181. Б.И.Шулутко, С.В.Макаренко

МОЖНО ЛИ СЧИТАТЬ СОЛЕВУЮ ГИПЕРТЕНЗИЮ ФОРМОЙ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ?

Санкт-Петербург, Россия

B.I.Shulutko, S.V.Makarenko

CAN SALT HYPERTENSION BE CONSIDERED A FORM OF ESSENTIAL HYPERTENSION?

Открытые вопросы в учении об эссенциальной гипертензии (ЭГ) продолжают вызывать недоразумения в оценке природы роста артериального давления. Одной из таких «спорных» форм можно считать «солевую» гипертензию. Еще в 1990 г. Н.Е. de Wardener связал последнюю с нарушением функции почек, т. е., по нашим традиционным утверждениям, представил ее в качестве «симптоматической почечной» артериальной гипертензии (АГ). При этом забывают факт, что тот же Н.Е. de Wardener отметил (на модели крыс с солевой АГ) генетическую детерминированность почечного дефекта, вызывающего высокую чувствительность к солевой нагрузке.

Изучение природы «солевой» АГ выявило следующие закономерности ее формирования.

При скрининговых исследованиях частота сольчувствительной АГ не превышала 30% [J.D.Swales, 1994].

— Гемодинамически генетическую сольчувствительную АГ можно отнести к стойкой хронической систоло/диастолической.

— К моменту закрепления АГ в почках при гистологических исследованиях находят структурные изменения сосудов резистивного типа (утолщение меди, гипертрофию гладкомышечных клеток, периваскулярный склероз), нерезко выраженный склероз мозговой слои.

— При солевой АГ регистрируется повышение общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС) и рост сердечного выброса.

— Высокая чувствительность к соли сочетается с повышением активности ренин-ангиотензиновой системы (РАС). Активность РАС, возможно, поддерживается гиперпродукцией лептина, что особенно заметно у лиц с ожирением.

— Данная форма АГ сопровождается типичными для ЭГ неспецифическими реакциями эндотелия: большой активностью «сосудосуживающих» эндотелинов и недостаточностью NO-синтазы.

— Особенностью «солевой» АГ можно считать чаще встречающуюся низкую мышечную активность, избыточную массу тела, что сопровождается рядом биохимических и гемодинамических расстройств.

Изучение этих показателей позволяет утверждать, что так называемая «солевая АГ» может рассматриваться как клинико-гемодинамический вариант единой генетически обусловленной нозологической формы — эссенциальной гипертензии. Разнообразие проявлений объясняется полигенностью дефекта.

182. Ж.В. Шуцкая, А.В. Папаян

КАПТОПРИЛ В ЛЕЧЕНИИ НАЧИНАЮЩЕЙСЯ
ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ У ДЕТЕЙ С САХАРНЫМ
ДИАБЕТОМ I ТИПА

Санкт-Петербург, Россия

Zh. V. Shutskaya, A. V. Papayan

CAPTOPRYL IN TREATMENT OF STARTING DIABETIC
NEPHROPATHY IN CHILDREN WITH TYPE I
DIABETES MELLITUS

В ходе исследования мы анализировали динамику снижения суточной микроальбуминурии (МАУ) у 16 детей с начинающейся диабетической нефропатией (ДН). Все пациенты в течение месяца получали каптоприл в дозе 1 мг/(кг·сут). К началу лечения больные находились в стадии компенсации или субкомпенсации углеводного обмена, при отсутствии активного воспалительного процесса в мочевыделительной системе. В ходе лечения в группе больных с ДН отмечено достоверное снижение показателей суточной МАУ ($p < 0,05$). Так, до лечения МАУ составляла от 30 до 264 мг/сут ($116,13 \pm 17,34$), после лечения — от 0 до 325 мг/сут ($78,13 \pm 23,30$) ($p = 0,02$). Однако динамика снижения МАУ была различной у ряда пациентов. Так, у 14 больных отмечено уменьшение потери альбумина, из них у 9 пациентов — с полной нормализацией показателя МАУ (до 30 мг/сут), у 5 больных суточная потеря белка уменьшилась, однако оставалась патологической (более 30 мг/сут) и у 2 человек после лечения произошло повышение суточной МАУ. По нашим наблюдениям, наиболее эффективное снижение МАУ отмечается у лиц с исходно меньшими показателями суточной МАУ. Так, у больных с МАУ до лечения в пределах 100 мг/сут ($67,00 \pm 9,26$) отмечалось достоверное снижение показателя до $29,33 \pm 11,63$. У пациентов с МАУ более 100 мг/сут ($169,00 \pm 20,01$) снижение данного показателя после лечения не достигло полной нормализации ($126,25 \pm 38,63$). В целом, следует отметить положительный эффект лечения каптоприлом начинающейся ДН у детей с сахарным диабетом I типа.

183. Ж.В. Шуцкая, Е.И. Шварц, А.В. Папаян

ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ГЕНОТИПОВ АПФ НА ДИНАМИКУ
СНИЖЕНИЯ МИКРОАЛЬБУМИНУРИИ У ДЕТЕЙ
С ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИЕЙ ПРИ ЛЕЧЕНИИ
КАПТОПРИЛОМ

Санкт-Петербург, Россия

Zh. V. Shutskaya, E. I. Shvarts, A. V. Papayan

EFFECT OF DIFFERENT GENOTYPES ON DYNAMICS
OF LESSENING MICROALBUMINURIA IN CHILDREN WITH
DIABETIC NEPHROPATHY IN TREATMENT WITH CAPTOPRYL

В ходе исследования мы анализировали динамику снижения суточной микроальбуминурии (МАУ) у 13 детей с начинающейся диабетической нефропатией (ДН) при различных аллельных вариантах I/D полиморфизма гена ангиотензинпревращающего фермента (АПФ).

Динамика снижения МАУ после 1 мес лечения каптоприлом больных с начинающейся ДН с различными генотипами АПФ представлена в таблице.

**Показатели микроальбуминурии до и после лечения
каптоприлом у больных с начинающейся
диабетической нефропатией с различными
генотипами АПФ ($\bar{X} \pm m$)**

Генотип	МАУ до лечения (мг/сут)	МАУ после лечения (мг/сут)
II (n=3)	91,66±25,31	48,00±21,73
ID (n=7)	90,71±23,03	74,00±44,42
DD (n=3)	139,66±32,95	74,33±33,54

Как видно из представленных данных, отчетливая тенденция к снижению МАУ прослеживается у больных с различными вариантами генотипов. Так, у больных со II генотипом отмечено наибольшее снижение МАУ (47,63%), в группе с DD-генотипом — на 46,77% и у пациентов с ID-генотипом — на 18,42%. В целом, у больных, имеющих D-аллель (ID- и DD-генотипы), отмечено улучшение показателей суточной МАУ на 29,7% (до лечения — $105,41 \pm 19,40$, после лечения — $74,11 \pm 31,5$). Таким образом, выявлена отчетливая тенденция к большему снижению МАУ у пациентов с наличием D-аллеля в структуре гена АПФ. Учитывая, однако, что количество наблюдений в нашем исследовании было невелико, а различия между изучаемыми группами не достигли статистической достоверности, данная проблема нуждается в дальнейшем изучении.

184. Ж.В. Шуцкая, Е.И. Шварц, А.В. Папаян

ОТСУТСТВИЕ КЛИНИКО-ВРЕМЕННОГО ПАРАЛЛЕЛИЗМА
В РАЗВИТИИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРО- И РЕТИНОПАТИИ
ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ I ТИПА

Санкт-Петербург, Россия

Zh. V. Shutskaya, E. I. Shvarts, A. V. Papayan

THE ABSENCE OF CLINICO-TEMPORARY PARALLELISM
IN THE DEVELOPMENT OF DIABETIC NEPHRO- AND
RETINOPATHY IN PATIENTS WITH TYPE I DIABETES MELLITUS

В результате исследования выявлено, что частота встречаемости диабетической нефропатии (ДН) возрастает с длительностью сахарного диабета (СД). Так, до 5 лет продолжительности диабета ДН диагностирована у 10,3% больных, с 5 до 10 лет — у 24,0% пациентов, с длительностью диабета более 15 лет — у 33,4%. Аналогичные тенденции отмечены в отношении диабетической ретинопатии (ДР). Полученные данные подтверждают, что длительность экспозиции гипергликемии и других метаболических нарушений при СД определяет частоту встречаемости ДН и ДР.

Однако выявление новых случаев нефропатии возрастает до 10 лет диабета, имея в последующем тенденцию к снижению. Так, до 5 лет частота выявления новых случаев ДН составила 10,3%, с 5 до 10 лет — 19,2%, однако после 10 лет отмечается отчетливое уменьшение выявления новых случаев ДН, от 10 до 15 лет этот показатель составлял уже 12,2% случаев. Значительный интерес представляют полученные данные о том, что в отличие от ДН, выявление новых случаев ДР прогрессивно увеличивается с длительностью экспозиции диабета, составляя до 5 лет — 1,9%, с 5 до 10 лет — 6,2%, после 10 лет — 8,9% случаев из числа больных с ДН.

У 119 больных из 223 обследованных пациентов с СД отмечены признаки диабетической микроангиопатии [ДН и(или) ДР]. Лишь у 46 пациентов (38,7%) отмечалось сочетание диабетического поражения почек и глаз. У 19 пациентов (25,3%) с ДН не выявлено ДР.

Также различалась степень поражения сосудов сетчатки у больных с ДН. Так, среди 50 больных с начинающейся

нефропатией, у 16 пациентов ДР отсутствовала (32,0%), 32 пациента имели непролиферативную ретинопатию (64,0%), у 2 человек имели место признаки препролиферативной ДР (4,0%). В случаях стадии выраженной нефропатии (19 человек) ДР не было выявлено у 2 больных (10,5%), у 11 человек была отмечена непролиферативная ретинопатия (57,9%) и у 6 — препролиферативная (31,6%). Пациенты в стадии уремии (6 человек) также имели разные стадии ДР — непролиферативную (1) (16,7%), препролиферативную (2) (33,3%), пролиферативную (3) (50%).

Таким образом, в одинаковых условиях длительности СД и нарушений метаболизма отмечается отсутствие синхронности развития ДН и ДР. По нашему мнению, это свидетельствует о роли генетических факторов в развитии ДН.

185. А.В.Щербак

ИЗМЕНЕНИЕ АКТИВНОСТИ УРОКИНАЗЫ МОЧИ В ДИАГНОСТИКЕ УРАТНОГО ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК

Москва, Россия

A. V. Shcherbak

CHANGE OF ACTIVITY OF URINE UROKINASE IN DIAGNOSTICS OF URATE LESION OF THE KIDNEYS

Цель исследования — выявления изменения фибринолитической активности мочи и активности урокиназы у пациентов с гиперурикозурией и гиперурикемией для диагностики уратного тубулоинтерстициального поражения почек. У 33 больных с наследственно обусловленной гиперпродукцией мочевой кислоты определяли состояние фибринолитической активности мочи: суммарную фибринолитическую активность (СФАМ) по Аструпу, Мюллертцу, Лассену на стандартных фибриновых пластинах; активность урокиназы по Яомото [Yamamoto S., 1971]. Контрольную груп-

пу составили 12 здоровых лиц с нормальными уровнями урикемии и урикозурии, уровень активности урокиназы мочи составил 200–350 мм². В группе пациентов с гиперурикозурией (1-я группа) выявлены сохраненные азотовыделительная (среднее значение креатинина — $1,06 \pm 0,16$ мг/дл) и концентрационная (средняя максимальная относительная плотность в пробе Зимницкого — $1022,27 \pm 4,47$) функции почек. У пациентов 1-й группы эпизоды ОМН — острой мочекислотной нефропатии (по данным анамнеза) — встречались в 46,15% (6 из 13) случаев, артериальная гипертония (АГ) — в 46% (6 из 13 человек). В группе пациентов с гиперурикемией (2-я группа) наблюдается снижение средней максимальной относительной плотности мочи по Зимницкому ($1017,15 \pm 5,22$), у 55% пациентов максимальная относительная плотность мочи была меньше 1017 при сохраненной азотовыделительной функции почек (креатинин плазмы — $1,16 \pm 0,24$ мг/дл). Во 2-й группе эпизоды ОМН отмечались у 25% пациентов, артериальная гипертония — в 90% случаев. В группе пациентов с гиперурикемией и гиперурикозурией уровни активности урокиназы и СФАМ были достоверно и значительно ниже по сравнению с контрольной группой (Q — критерий Данна для 1-й группы — 3,139, $p < 0,01$, для 2-й группы — Q — 3,337, $p < 0,01$). В 1-й группе пациентов снижение активности урокиназы ниже показателей контрольной группы встречалось в 69% случаев, в 2-й группе снижение активности урокиназы ниже показателей контрольной группы — у 80% пациентов. Отмечена достоверная значимая корреляция уровня активности урокиназы и СФАМ ($r_s = 0,49$ при $p < 0,01$). Снижение фибринолитической активности и активности урокиназы мочи у пациентов с гиперурикемией и/или гиперурикозурией является достоверным признаком поражения почек у данной группы пациентов.

ИМЕННОЙ УКАЗАТЕЛЬ КРАТКИХ СООБЩЕНИЙ IX ВСЕРОССИЙСКОЙ
КОНФЕРЕНЦИИ ПО ФИЗИОЛОГИИ И ПАТОЛОГИИ ПОЧЕК
И ВОДНО-СОЛЕВОГО ОБМЕНА (Санкт-Петербург, 12–14 сентября 2001 г.),
НЕ ВОШЕДШИХ В СОДЕРЖАНИЕ ЖУРНАЛА (ссылки даны на номера тезисов)

Абрамова Т.В. 148, 152–154
Аверкиева Т.В. 76
Айзман Р.И. 1, 2, 12, 21, 39
Акмаев И.Г. 50
Акоева Л.Л. 11
Аксенова М.Е. 77
Аладышев А.В. 3
Александрова Л.А. 158
Александровская Т.Н. 81
Алексеева О.В. 78
Аль-Шукри С.Х. 166
Амстиславская Т.Г. 49
Аникин Г.Д. 18, 66
Анциферова Л.Н. 170
Архипов В.В. 79
Астафьева О.В. 93
Атрохова Т.В. 169
Афонин Б.В. 80
Ахмедханова А.А. 4

Бабаханян Р.В. 17
Багров Я.Ю. 6
Баженова А.Ф. 5
Байгильдина Л.М. 77
Балкаров И.М. 81, 159
Барабанова В.А. 104
Барабанова В.В. 7
Барабанова Т.А. 8
Барсегян Р.Г. 102, 103
Батурина Г.С. 63
Бахарева Л.И. 89
Бахтеева В.Т. 53
Бекмаматова Л.Г. 139
Беликова Л.Р. 25
Белова Н.В. 125
Беловолова Р.А. 118
Береснева О.Н. 7, 9, 10, 82
Берестовицкая В.М. 7
Берешева А.К. 175
Бибаева Л.В. 11
Бирюкова Е.Н. 83
Боголепова А.Е. 84
Борисов Ю.А. 90
Борисова М.В. 170
Борисова О.В. 85, 86
Боровец Е.Н. 12
Бородулин И.Э. 96
Бочкарева Т.И. 47
Брин В.Б. 13
Брюханов В.М. 3, 14, 32
Бугаев Я.В. 46
Бузуева И.И. 72
Бузулина В.П. 96
Булатова М.В. 15
Бургал А. 87
Бучнева Н.В. 16

Вавилова Г.Л. 68
Валентик М.Ф. 163, 179

Василевский С.В. 46
Васильев А.А. 112
Васильев А.Н. 88
Великанова Л.К. 51
Влазнева В.А. 163
Волчков А.Б. 17
Воробьева Н.Д. 18

Габбасова Л.А. 89
Гавриленков П.В. 90, 161
Газымова Д.М. 19
Гарунова Р.Э. 20
Гасанова П.О. 20
Герасев А.Д. 21, 22
Герасимов А.М. 73, 91
Герасимова И.А. 34
Гиреева Л.А. 11
Горанский А.И. 71
Горожанин Л.С. 23
Горьков А.В. 127
Госсен И.Е. 32
Григорьева Н.Д. 92, 116
Гриневич В.В. 50
Гришина Т.Р. 24
Гувакова Т.В. 40
Гурина А.Е. 26

Данилова Е.В. 120
Дегтерева О.А. 93
Джигоев И.Г. 13, 25, 94
Дзахова Г.А. 11
Дзугкоева Ф.С. 25, 26
Длин В.В. 87, 131, 132, 175
Добрынина К.В. 113
Доломатов С.И. 27
Драгунцева И.Н. 81
Дубинина Н.Н. 40
Дудников В.Ф. 157
Дунаева Л.А. 28
Дятлов С.В. 95

Елисеева Л.П. 59
Еремин Г.А. 75
Ермаков Ю.А. 97, 176
Ермакова И.П. 96
Есаян А.М. 97

Желтова Л.И. 179
Жидоморов Н.Ю. 29
Жижина Е.Л. 177
Жирков А.М. 98
Жмуров В.А. 76, 125

Задорова Ю.В. 169
Задорожная Т.М. 77
Зайцев В.Б. 30
Зайцева Е.В. 31
Захарова В.В. 36
Захарьева Н.Н. 99

Зверев Я.Ф. 14, 32
Зубина И.М. 100, 115, 167, 168
Зуев А.В. 172

Ибрагимов В.М.-Э. 174
Иванова Г.Т. 33, 34
Иванова Л.Н. 45, 63, 169
Иглина Н.Г. 39
Игнатова М.С. 77, 87, 126, 131,
132, 175

Ильина Н.А. 82

Кабоева Б.Н. 25
Калистратова В.С. 27
Калоева Л.Л. 11
Камерер О.В. 112
Канаев С.В. 133
Карабаева А.Ж. 164, 165
Карвэ М.Д. 101
Карпенко П.Ф. 122–124
Карышев П.Б. 19, 37
Катышева О.В. 77, 175
Каюков И.Г. 116, 176
Киракосян Е.С. 102, 103
Киракосян С.Е. 102, 103
Клетрова Е.П. 89
Клишевич В.П. 46
Клюева Н.З. 35, 104
Клыков О.В. 27
Ковальчук Д.Е. 76
Кожевников А.Д. 105
Козлов В.А. 36, 37, 48
Козлов В.В. 167, 168
Комарова Е.В. 123
Коношкова Р.Л. 106–108
Конькова Н.Е. 87
Копылов Н.В. 109
Корабейникова О.Ю. 125
Котенко О.Н. 96
Кремьинская Н.В. 110
Крюкова Н.Ю. 93, 111
Кувайдер Мухаммед 166
Кузин А.И. 112, 113
Кузнецова А.А. 114
Кузнецова И.М. 90, 161
Кузьменко И.А. 27
Кузьмин О.Б. 16, 38
Куликова А.И. 115, 168
Куртасова Л.М. 180
Кускова Ю.А. 177
Кучер А.Г. 92, 116
Кушнер С.Р. 39

Лавриненко В.А. 40
Лаврова Е.А. 53
Лазарев В.А. 72
Лампатов В.В. 41
Ландарь Л.Н. 42
Лебедев А.А. 43
Лебедева Е.А. 117

Лебедева Э.Б. 90, 161
 Леонтьева В.Ю. 136
 Леонтьева И.В. 87
 Летифов Г.М. 118, 174
 Лешенкова Е.В. 105
 Лиманова О.А. 44
 Лиманцева И.Н. 175
 Лисовая Н.А. 119, 120
 Логвиненко Н.С. 45
 Луканина С.Н. 21, 22
 Лукьянов А.В. 46
 Лучанинова В.Н. 136
 Лысенко Л.А. 121

Мазуренко С.О. 122–124
 Майзельс И.Г. 79, 82
 Майкан Р.И. 56
 Макаренко С.В. 181
 Малишевская Т.Н. 125
 Малишевский М.В. 125
 Малкоч А.В. 126
 Мальков А.В. 127
 Манусова Н.Б. 6
 Маринова К.П. 36
 Маркель А.Л. 39, 72
 Матьков К.Г. 47, 48
 Маусымбаева И.Р. 164, 165
 Маханова Н.А. 39
 Мелиди Н.Н. 49
 Минкин С.Р. 177
 Меньшикова Т.Н. 170
 Митрофанова О.В. 128–130
 Мирошниченко Н.Г. 81
 Михеева Ю.С. 172, 173
 Мишарин А.В. 50
 Мовчан Е.А. 163, 179
 Морозова Е.В. 82
 Мосинян Р.Л. 102, 103
 Москалева Е.С. 131, 132
 Московская Е.Ф. 135, 145
 Муравьева Я.Л. 51
 Муратов С.Г. 131, 132
 Мусалов Г.О. 4, 20

Набока Е.В. 53
 Назаренко О.А. 52
 Найденова Н.В. 97
 Наumenко К.С. 49
 Находкина И.В. 133
 Невструева В.В. 175
 Нежданова М.В. 134, 135, 145
 Нестеров В.В. 63
 Ни А.Н. 136
 Никитина И.В. 142
 Нишкумай О.И. 142
 Новиков Д.А. 109
 Носкин Л.А. 119

Осипова Э.К. 77
 Османов И.М. 131, 132

Панасюк В.В. 81
 Панин Л.Е. 137
 Папаян А.В. 119, 120, 143, 149,
 150, 182–184
 Парастаева М.М. 10
 Парнова Р.Г. 53
 Пеньков Д.Г. 138
 Перевезенцева Ю.Б. 139, 140
 Перепелкина Н.Ю. 141

Петров С.Н. 162
 Плоткин В.Я. 142
 Поддубный С.К. 54
 Попова В.В. 136
 Попович И.Л. 68
 Потапова Н.А. 143
 Потеряева О.Н. 137
 Потиевский Э.Г. 46
 Пронченко И.А. 96
 Пруцкова Н.П. 55
 Пугаева М.О. 144
 Пузанов В.А. 109

Раба Г.П. 131, 132
 Раздолькина Т.И. 134, 135, 145
 Разумов В.В. 146, 147
 Ракитянская И.А. 148–154
 Рачкова Н.В. 180
 Ребров Б.А. 142
 Рейс Б.А. 46
 Роговый Ю.Е. 56
 Родионова Е.А. 57
 Романова С.В. 5
 Росненко А.Б. 50
 Рудаков М.М. 155, 156
 Ружицкая Е.А. 131, 132
 Румянцев А.Ш. 88, 155, 156
 Рыжов Д.Б. 35, 104
 Рязанцев В.Е. 60, 157
 Рязанцев Е.В. 58, 59, 60, 157

Савенкова Н.Д. 133, 138
 Савченко А.А. 180
 Садин А.В. 44, 61
 Сайед Камар Али 157
 Салбиев К.Д. 13
 Санаров Е.М. 14
 Светлова З.В. 158
 Святаш Г.А. 21, 22
 Семенов В.С. 159
 Сергеева К.М. 160
 Слинькова И.П. 62
 Смирнов И.В. 3
 Смирнова Н.Н. 140, 158
 Соленов Е.И. 63
 Соловьев А.А. 149, 150
 Солодовникова Т.Г. 125
 Спиридонов В.Н. 90, 161
 Степанова Е.С. 56
 Степанова Т.А. 48
 Стецюк Е.А. 162
 Стратегопуло В.А. 173
 Суворова Т.С. 163
 Суглобова Е.Д. 90, 161
 Сулаквелидзе Т.С. 4, 20, 64
 Султанова Б.Г. 164, 165
 Суховерхов А.О. 180
 Сыпачева Г.Ю. 76

Таболин В.А. 126, 131, 132
 Таболова Л.С. 13
 Талалаев С.В. 65
 Ткачук В.Н. 166
 Тов Н.Л. 179
 Тов Н.Т. 163
 Толмачев А.С. 37, 48
 Томилина Н.А. 96
 Тоначева О.Г. 180
 Третьяков Б.В. 162
 Трофименко И.И. 151–154

Тутушева Ф.А. 115, 167, 168
 Туманова Л.А. 102, 103
 Тумаров Ф.Ю. 98
 Турпитко О.Ю. 77
 Тюлькова Е.И. 34

Уфукова А.Ю. 37

Фалалеева С.О. 169, 170
 Федоров А.А. 19, 66
 Федоров В.И. 67
 Федорова Э.Э. 125
 Фетисова Н.В. 84
 Филиппов Г.П. 171
 Филюшина Е.Е. 72

Харина О.П. 171
 Харламова О.Н. 68
 Хегай И.И. 69
 Хейфец Л.М. 172, 173
 Ходус Г.Р. 63
 Хоровская Л.А. 119
 Хорунжий Г.В. 118, 174

Цаликова Ф.Д. 175

Чалышев А.В. 70
 Челноков Б.Н. 122–124
 Чередникова М.А. 113
 Черкасова О.П. 67
 Чернышев А.К. 54
 Чефу С.Г. 7, 104
 Чуйкин А.Е. 104
 Чумак О.И. 77
 Чурина С.К. 8, 34

Шабанова Л.В. 125
 Шабунин М.А. 176
 Шалхарова Ж.С. 165
 Шальнова С.Н. 127
 Шаталина Е.Б. 157
 Шахматова Е.И. 114
 Шварц Е.И. 183, 184
 Шевелев Г.И. 125
 Шевелева О.Е. 125
 Шевкопляс О.П. 137
 Шишкин А.Н. 83, 95, 123, 124,
 177, 178
 Шишкина И.В. 179
 Шкапова Е.А. 180
 Шкулев В.В. 71
 Шмерлинг М.Д. 72
 Шовская Т.Н. 81
 Штрыголь С.Ю. 28, 44, 73, 74, 91
 Шулуто Б.И. 181
 Шумаков Н.Н. 171
 Шуцкая Ж.В. 182–184

Щербак А.А. 159, 185

Эмануэль В.Л. 119, 120

Юдин Г.В. 75
 Юрченко Р.В. 118

Ягмуров О.Д. 17
 Якобсон Г.С. 72
 Яковлева О.Н. 113
 Яковлева Т.И. 122, 123
 Янченко Д.Е. 178
 Яременко М.С. 68

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

- Передовые статьи
- Обзоры и лекции
- Оригинальные статьи
- Краткие сообщения
- Наблюдения из практики
- Методические сообщения

• Дискуссия и информация (рецензии, письма в редакцию, сообщения о планах проведения конференций, симпозиумов, съездов по нефрологии в России и за рубежом, отчеты о них, аннотации новых книг по нефрологии и т. д.).

- Реклама

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

Статьи должны быть написаны на русском языке и напечатаны в 2 экземплярах на одной стороне листа белой непрозрачной бумаги формата А4 (297×210 мм) на пишущей машинке с четким шрифтом или принтере, через 2 интервала с полями: сверху 20 мм, слева 30 мм, справа 10 мм, снизу 25 мм.

Все статьи, направленные в журнал из Российской Федерации, должны сопровождаться актами экспертизы.

Объем статьи не должен превышать: передовая статья — 22 страницы; обзор, лекция — 15 страниц; оригинальная статья — 10 страниц; краткие сообщения, заметки из практики, методические сообщения — 5 страниц; заметки из раздела «Дискуссия и информация» — 3 страницы.

Редакция оставляет за собой право предложить авторам внести исправления в присланную статью или сократить ее (до краткого сообщения).

Необходимо также представить дискету с текстом статьи. Дискета должна быть 3,5-дюймовая. Текстовый файл должен иметь расширение, соответствующее тому редактору, в котором он был набран (.TXT или .DOC); в нем не должно быть переносов; имена файлов должны быть латинскими. Желательно не выравнивать правую границу текста; не делать в набранном тексте никаких выделений (полужирный шрифт, курсив и т. д.) — всё, что Вы хотели бы выделить, отмечайте в распечатке; не вводить небуквенные и нецифровые символы (квадраты, кружки и т. д.); не нумеровать страницы.

Статьи, направленные в журнал, должны иметь следующие разделы.

1. **Титульный лист** (печатается на отдельной странице). Включает инициалы и фамилии авторов, название статьи, 4—5 ключевых слов по теме работы. Титульный лист должен быть подписан всеми авторами статьи.

2. **Реферат** (печатается на отдельной странице). Отражает цель, основные методы исследования, важнейшие результаты. Объем его не должен превышать 200 слов. Необходимо приложить перевод реферата, название статьи и ключевые слова на английском языке.

3. **Сведения об авторах** (печатаются на отдельной странице). Включают фамилию, имя и отчество (полностью), место работы, должность, ученую степень и звание, почтовый адрес и телефон каждого автора статьи. Следует указать, с кем из авторов редакция может вести переписку.

4. **Основной текст** оригинальной статьи включает следующие подразделы, расположенные в таком порядке: введение; пациенты и методы (материал и методы для экспериментальных работ); результаты; обсуждение; заключение.

Рубрикация обзора или лекции может быть произвольной.

5. **Список литературы** (печатается с новой страницы) составляется в алфавитном порядке, сначала работы отечественных авторов, затем иностранных. Работы отечественных авторов, опубликованные на иностранных языках, помещаются среди работ иностранных авторов, а работы иностранных авторов, опубликованные на русском языке, — среди работ отечественных авторов.

Список литературы оформляется в соответствии с действующим ГОСТом 7.1-84. Если цитируются несколько работ одного автора, их нужно располагать в хронологическом порядке.

В статьях, написанных более чем 4 авторами, указываются фамилии первых трех из них, а далее ставится «и др.». При 4 авторах указываются все фамилии.

Названия отечественных журналов следует приводить в общепринятых сокращениях, иностранных — в рекомендованных «Index Medicus».

Литература, цитируемая в статье, дается нумерацией в квадратных скобках (например [1]). Фамилии иностранных авторов, упоминаемые в тексте статьи, даются в оригинальной транскрипции.

6. **Таблицы.** Каждая таблица должна иметь номер, название и печататься на отдельной странице. Все графы в таблицах также должны иметь заголовок, сокращения слов в таблицах допускается только в соответствии с требованиями ГОСТа 1-5-68.

При представлении текста статьи на дискете таблицы следует записывать в отдельный файл (т.е., если статья содержит таблицы, желательно иметь 2 файла: текст без таблиц и отдельно таблицы). При наборе таблиц не надо использовать никакие символы, имитирующие линейки (псевдографику, дефис или символ подчеркивания). Следует набирать только информационную часть.

7. **Рисунки** должны быть выполнены в 2 экземплярах на одной стороне отдельных листов непрозрачной белой бумаги или ватмана размером не более 20×30 см черной тушью, микрофотографии и рентгенограммы — на глянцевого бумаже (холодный глянец). На обратной стороне каждого рисунка карандашом указываются фамилия первого автора, название статьи, номер рисунка и отмечаются верх и низ. На рисунках должно быть минимальное количество обозначений, все пояснения выносятся в подписи.

Данные, представленные на рисунках, не должны дублироваться в таблицах. Место каждой таблицы или рисунка в тексте отмечается на полях.

Рисунки могут также представляться на дискетах в форматах *.PCX, *.TIF, *.BMP, *.JPG.

8. **Подписи к рисункам** (представляются на отдельной странице). В подписях к микрофотографиям должны быть указаны увеличение, способ окраски или импрегнации.

В материалах, направляемых в журнал, должна быть использована система СИ, за исключением размерности величин, традиционно измеряемых в других мерах.

Все сокращения, используемые в статье, должны быть расшифрованы, кроме символов химических элементов, сокращенных названий метрических единиц.

