

НЕФРОЛОГИЯ



NEPHROLOGY

СЕВЕРО-ЗАПАДНАЯ АССОЦИАЦИЯ НЕФРОЛОГОВ И ВРАЧЕЙ ДИАЛИЗА

МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ
АЛЬДОСТЕРОНА
Mechanisms of aldosterone effects

АПОПТОЗ ПРИ ПАТОЛОГИИ ПОЧЕК
Apoptosis in renal pathology

ПОЧКИ И ГИПЕРТОНИЯ У БЕРЕМЕННЫХ
Kidneys and hypertension in pregnancy

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ И ПОЧКИ
Diabetes mellitus and kidneys

ПРЕАЛЬБУМИН У ДИАЛИЗНЫХ БОЛЬНЫХ
Prealbumine in dialysis patients

СЕРДЦЕ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ
НЕДОСТАТОЧНОСТИ
Heart in chronic renal failure

ТРАНСПОРТ ОМНИПАКА В ПОЧКАХ
Transport of omnipaque in the kidneys

ДРУГИЕ МАТЕРИАЛЫ. ИНФОРМАЦИЯ
Other materials. Information

4

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 • № 4 • 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.В.Быченкова
Переводчик Л.К.Волынская
Компьютерная верстка А.М.Солохиной

Журнал зарегистрирован Комитетом Российской Федерации по печати.
Свидетельство № 016290 от 30.06.97.
Сдан в набор 08.10.2001. Подписан в печать 21.12.2001.
Формат бумаги 60×90¹/₈. Бумага офсетная. Печать офсетная. Печ. л. 5,5.
Тираж 485 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».

ЮБИЛЕЙ

Валерий Иванович ШУМАКОВ
(к 70-летию со дня рождения)

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

ЗВЕРЕВ Я.Ф., БРЮХАНОВ В.М.
Современные представления о механизмах
почечного действия альдостерона

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

ПЕРЕВЕЗЕНЦЕВА Ю.Б.
Апоптоз и его роль в патогенезе заболеваний почек
МУХАМЕТЗЯНОВ И.Ш.
Оценка результатов лечения больных с
терминальной почечной недостаточностью методом
гемодиализа

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ**Клинические исследования**

ШУТОВ А.М., КОНДРАТЬЕВА Н.И., ИВАШКИНА Т.Н.,
КУЛИКОВА Е.С., ВРАЖНОВ О.А.
Диастолическая дисфункция и клинические
проявления сердечной недостаточности у больных с
додиализной хронической почечной недостаточностью

КАБАНОВА Н.В.
Ренальные механизмы в патогенезе артериальной
гипертензии у беременных

УМАРОВ Р.Х., ИНОЯТОВА Ф.Х., СУЛТАНОВ Ж.А.
Влияние капотена на реологические свойства крови
детей с гематурической и смешанной формами
гломерулонефрита

МИРСАЕВА Г.Х., ФАЗЛЫЕВА Р.М., КАМИЛОВ Ф.Х.
Влияние танакана на свободно-радикальное окисление
и систему гемостаза у больных геморрагической
лихорадкой с почечным синдромом

БАРАКАТ ВАФИК НАСЕР
Лечение камней дистального отдела мочеточника

КРЮКОВА Н.Ю., ДЕГТЕРЕВА О.А.,
ДОБРОНРАВОВ В.А.
Объем почек при диабетической нефропатии: связь
с клиническими параметрами

КУЧЕР А.Г., ИВАНИНА Т.А., ЕВТЕЕВА Е.А.,
ГРИГОРЬЕВА Н.Д., ТИМОФЕЕВ М.М.,
НИКОГОСЯН Ю.А., КАЮКОВ И.Г.
Значение концентрации сывороточного
преальбумина (транстиретина) как показателя
состояния питания у гемодиализных больных

Экспериментальные исследования

ГОЖЕНКО А.И., КУКСАНЬ Н.И., ГОЖЕНКО Е.А.
Методика определения почечного функционального
резерва у человека

JUBILEE

7 Valery Ivanovich SHUMAKOV
(to his 70th birthday)

LEADING ARTICLE

9 ZVEREV Ya.F., BRYUKHANOV V.M.
Modern understanding of mechanisms of renal action
of aldosterone

REVIEWS AND LECTURES

17 PEREVEZENTSEVA Yu.B.
Apoptosis and its role in pathogenesis of renal diseases
24 MUKHAMETZYANOV I.Sh.
Assessment of results of treatment of terminal renal
failure patients by hemodialysis

ORIGINAL PAPERS**Clinical investigations**

30 SHUTOV A.M., KONDRATIEVA N.I., IVASHKINA T.N.,
KULIKOVA E.S., VRAZHNOV O.A.
Diastolic dysfunction and clinical manifestations of
heart failure in pre-dialysis patients

35 KABANOVA N.V.
Renal mechanisms in pathogenesis of arterial hyper-
tension in pregnant women

44 UMAROV R.KH., INOYATOVA F.Kh., SULTANOV Zh.A.
Effect of Kapoten on blood rheologic properties in chil-
dren with hematuric and mixed forms of glomeru-
lonephritis

49 MIRSAEVA G.Kh., FAZLYEVA R.M., KAMILOV F.Kh.
Effect of Tanakan on free radical oxidation and hemo-
stasis system in patients with hemorrhagic fever with
renal syndrome

55 BARAKAT VAFIC NASER
Treatment for distal ureteral stones

60 KRYUKOVA N.Yu., DEGTEREVA O.A.,
DOBRONRAVOV V.A.
Size of the kidneys in diabetic nephropathy: correlation
with clinical parameters

65 KUCHER A.G., IVANINA T.A., EVTEEVA E.A.,
GRIGORIEVA N.D., TIMOFEEV M.M.,
NIKOGOCYAN Yu.A., KAYUKOV I.G.
Significance of serum prealbumine (Transthyretin) con-
centration as an indicator of nutritional status in
hemodialysis patients

Experimental Investigations

70 GOZHENKO A.I., KUKSAN N.I., GOZHENKO E.A.
Method of definition of renal functional reserve in
healthy individuals

ЛАМПАТОВ В.В., БРЮХАНОВ В.М., ЗВЕРЕВ Я.Ф.
Влияние индукторов микросомальных ферментов на секреторный транспорт омнипака в почках крыс

ИГНАТЕНКО Г.А., МУХИН И.В.
Морфологические и биохимические изменения при первичном и подагрическом гломерулонефритах в эксперименте

НЕКРОЛОГ

Памяти Марии Яковлевны РАТНЕР

ДИСКУССИЯ И ИНФОРМАЦИЯ

Книги по нефрологии за 2000–2001 гг.

Список диссертационных работ по нефрологии и смежным областям за 1999–2001 гг.

Протоколы заседаний Санкт-Петербургского научного общества нефрологов

УКАЗАТЕЛИ

Систематизированный порядковый указатель статей, опубликованных в т. 5 журнала «Нефрология» в 2001 г.

Систематизированный порядковый указатель докладов в Санкт-Петербургском научном обществе нефрологов в 2001 г.

Именной указатель

- | | |
|----|---|
| 74 | LAMPATOV V.V., BRYUKHANOV V.M., ZVEREV Ya.F.
The influence of the microsomal enzyme inductors on renal secretory transport of omnipaque in the rats' kidneys |
| 77 | IGNATENKO G.A., MUKHIN I.V.
Morphological and biochemical changes at primary and gout glomerulonephritis in experiment |

OBITUARY

- | | |
|----|--------------------------------------|
| 81 | In memory of Maria Yakovlevna RATNER |
|----|--------------------------------------|

DISCUSSION AND INFORMATION

- | | |
|----|--|
| 82 | Books on nephrology in 2000–2001 |
| 82 | List of dissertations on nephrology and adjacent fields in 1999–2001 |
| 83 | Proceedings of sessions of the St.Petersburg scientific society of nephrologists |

INDEXES

- | | |
|----|--|
| 85 | Systematized numeral index of articles published in Vol.5 of journal "Nephrology" in 2001 |
| 86 | Systematized numeral index of reports in the St.Petersburg scientific society of nephrologists in 2001 |
| 87 | Index of names |

© Коллектив авторов, 2001
УДК 617-089.843(092)Шумаков

Валерий Иванович Шумаков (к 70-летию со дня рождения)

9 ноября 2001 г. исполнилось 70 лет выдающемуся трансплантологу академику РАН, РАМН, РАЕН, РАМТН, доктору медицинских наук профессору В.И.Шумакову.

В 1956 г. В.И.Шумаков с отличием окончил I-й Московский медицинский институт им. И.М.Сеченова и сразу же поступил в аспирантуру на кафедру топографической анатомии и оперативной хирургии (зав. кафедрой — академик АМН СССР проф. В.В.Кованов) того же института, которую успешно закончил в 1959 г., защитив диссертацию на тему: «Хирургическое исправление недостаточности митрального клапана». После завершения аспирантуры В.И.Шумакова приглашают работать в академическую группу Б.В.Петровского. Так, с первых шагов своей научно-клинической деятельности В.И.Шумаков начал работать с таким поливалентным хирургом как Б.В.Петровский, с которым он бок о бок проработал около 15 лет. С 1963 г. В.И.Шумаков переходит на работу во Всесоюзный научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной хирургии Минздрава СССР.

С 1963 г. в отечественной кардиохирургии начали применять, разработанный В.И.Шумаковым совместно с Б.П.Зверевым, шаровой протез митрального клапана. Конструкция этого клапана оказалась такой удачной, что ей в течение почти 15–20 лет не было равных, пока не появились протезы следующего поколения.

В.И.Шумаков активно занимается разработкой и применением сердечных клапанов в клинике. Эти материалы легли в основу его докторской диссертации «Протезирование клапанов сердца», которую он успешно защитил в 1965 г., а в 1966 г. вышла его монография, написанная совместно с Б.В.Петровским и Г.М.Соловьевым «Протезирование клапанов сердца».

В середине 60-х гг. ведущие кардиохирургии всего мира все чаще стали поднимать проблему разработки искусственного сердца и вспомогательного кровообращения. Эти направления показали В.И.Шумакову чрезвычайно интересными и он с помощью Б.В.Петровского организовал новую лабораторию, которую сам и возглавил. С этого времени Валерий Иванович собирает своих единомышленников, которые впоследствии становятся его учениками и начинает руководить новым научным направлением в отечественной кардиохирургии по разработке и применению искусственных органов.

С 1966 г. он одновременно много работает в области клинической трансплантации — пересадки почки. В 1971 г. он в коллективе ведущих отечественных ученых клиницистов во главе с Б.В.Петровским получает свою первую правительственную награду — Государственную премию СССР за разработку и внедрение в клиническую практику пересадки почки.



С 1972 г. после подписания Межправительственного советско-американского соглашения по разработке и исследованию искусственного сердца, В.И.Шумаков более активно занимается экспериментальным и клиническим изучением вспомогательного кровообращения, включая создание искусственного сердца. В 1973–1974 гг. он совместно со своими сотрудниками провел сотни экспериментов на животных, опубликовав более десятка научных работ, получил 12 авторских свидетельств. Руководимый В.И.Шумаковым отдел пополнился талантливыми сотрудниками, единственной целью которых была разработка искусственного сердца.

В июле 1974 г. В.И.Шумакова назначают директором Института пересадки органов и тканей АМН СССР. После прихода в институт Валерий Иванович провел структурную реорганизацию, а затем перевел из НИИКиЭХ МЗ СССР все экспериментальное научное подразделение со своими учениками. С этого времени институт стал разрабатывать не только вопросы клинической трансплантологии, но и новое направление — создание и применение искусственных органов, направление, которое неразрывно связано с дальнейшим прогрессом в трансплантологии.

В сентябре 1976 г. по инициативе В.И.Шумакова на базе Института впервые в отечественной истории была организована новая кафедра «Физика живых систем» при Московском физико-техническом институте, где стали готовить кадры по созданию и применению искусственных органов. Заведующим кафедрой был избран Валерий Иванович, который до настоящего времени возглавляет ее.

В марте 1987 г. В.И.Шумаков выполнил первую успешную пересадку сердца в СССР, с этого времени он осуществляет регулярно эти операции. К середине 2001 г. в институте им уже произведено 100 трансплантаций сердца. Выживаемость этих больных находится на уровне международных стандартов.

Необходимо отметить большой вклад В.И.Шумакова в подготовку одного из основных законов «О трансплантации органов и/или тканей человека» для дальнейшего развития трансплантологии в стране, который был утвержден Верховным Советом России в 1992 г.

В основе научной и клинической деятельности В.И.Шумакова лежит постоянный поиск нового, а главное — его последующая реализация. Так, большим достижением в области разработки и применения искусственных органов можно считать создание клинической модели искусственного сердца «ПО-ИСК-ИОМ», используемый как «мост» к трансплантации сердца при отсутствии донорского сердца в urgentных ситуациях по жизненным показаниям. Столь же актуальными и эффективными являются, разработанные В.И.Шумаковым с соавторами, искусственные желудочки сердца и другие устройства для вспомогательного кровообращения.

В последние годы Валерий Иванович много времени уделяет разработке методов интенсивного лечения критических состояний путем использования в перфузионных системах криоконсервированных клеток и тканей органов животных. Примером тому служит разработанный аппарат «вспомогательная печень», обеспечивающий перфузионный плазмолитический и прямой контакт изолированных ксеногепатоцитов и фрагментов ксеноселезенки с плазмой больного, находящегося в критическом состоянии в результате печеночной и иммунной недостаточности.

Особо необходимо отметить, что творческая деятельность В.И.Шумакова отличается широким диапазоном научных интересов.

Только за годы работы в НИИ трансплантологии и искусственных органов лично В.И.Шумаковым выполнено свыше 1000 трансплантаций почки, 100 пересадок донорских сердец, 10 печени, 8 поджелудочной железы, 3 сердечно-легочного комплекса, более 20 имплантаций искусственного сердца, из которых у 3 больных выполнена последующая трансплантация сердца, алло- и ксенотрансплантация культур клеток поджелудочной железы — более 1000. Среди реконструктивных операций на открытом сердце особое место занимают резекции (более 130) восходящего отдела аорты и его замещение кондуитом с клапанами, а также протезирование трех клапанов сердца (более 100) и клапан-сохраняющие операции.

Необходимо подчеркнуть большую работоспособность В.И.Шумакова, целеустремленность и организованность. На его счету ежегодно более 250 спасенных жизней.

В.И.Шумаков с первых лет своей научно-клинической деятельности уделял большое внимание различным физиологическим аспектам сердечной деятельности: он изучал динамику и регуляцию минутного и ударного объемов выброса, занимался математическим моделированием физиологии сердца

(энергетики умирающих изолированных органов, консервации, механическим массажером сердца), а также вопросами тромбрезистентности синтетических материалов для искусственных органов и др.

В В.И.Шумакове сочетается талант крупного ученого и трудолюбие. Он автор трех открытий, его перу принадлежат около 500 научных работ, более 20 монографий, включая два руководства по «Трансплантологии» и «Искусственным органам», более 200 авторских свидетельств. В.И.Шумаков воспитал плеяду ученых, создал школу высококвалифицированных трансплантологов, кардиохирургов, биоинженеров широко известных у нас в стране и за рубежом. Под его руководством и консультацией защищено более 170 докторских и кандидатских диссертаций.

В.И.Шумаков является главным трансплантологом Минздрава РФ, председателем Межведомственного научного Совета по трансплантологии и искусственным органам при Президиуме РАМН, Президентом Всероссийской ассоциации «За милосердие, экологию и здоровье», Президентом межрегионального научного общества трансплантологов, главным редактором научного журнала «Вестник трансплантологии и искусственных органов», членом редколлегии ряда отечественных и зарубежных научных журналов, ответственным редактором БМЭ раздела «Медицинская техника», членом правления Всероссийского общества хирургов, членом правления Ассоциации сердечно-сосудистых хирургов России, членом Международного общества хирургов, членом Международного общества трансплантологов, членом Международного общества искусственных органов, членом Европейского общества трансплантологов, членом Европейского общества искусственных органов, членом Американского общества торакальных хирургов, членом Американского общества искусственных органов, Почетным членом Французского общества трансплантологов, а также членом ряда международных медицинских организаций. Он награжден медалью Всемирной организации интеллектуальной собственности и дипломами различных международных обществ.

За большой вклад в развитие отечественной трансплантологии В.И.Шумакову присвоено звание Героя Социалистического Труда, он награжден орденами «За заслуги перед Отечеством» II и III степеней и многими медалями.

В 1997 г. он награжден золотой медалью Б.В.Петровского «Выдающемуся хирургу мира», в том же году В.И.Шумаков избран Почетным гражданином Москвы, а в 2000 г. награжден Общенациональной премией Петра I. Кроме того, В.И.Шумаков с сотрудниками института стал Лауреатом премии Правительства России за разработку и внедрение в практику пересадки сердца.

В свои 70 лет Валерий Иванович Шумаков полон энергии и новых творческих замыслов. Свой юбилей Валерий Иванович встречает в кругу своих учеников, последователей и единомышленников, полный сил и желания поделиться своими огромными знаниями и опытом.

Редколлегия журнала «Нефрология»

© Я.Ф.Зверев, В.М.Брюханов, 2001
УДК 612.451.067:577.175.53:612.46.062

Я.Ф.Зверев, В.М.Брюханов

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МЕХАНИЗМАХ ПОЧЕЧНОГО ДЕЙСТВИЯ АЛЬДОСТЕРОНА

Ya.F. Zverev, V.M. Bryukhanov

MODERN UNDERSTANDING OF MECHANISMS OF RENAL ACTION OF ALDOSTERONE

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

Ключевые слова: альдостерон, почки, транспорт ионов.

Key words: aldosterone, kidneys, ion transport.

За последнее десятилетие достигнуты существенные успехи в понимании интимных механизмов действия минералокортикоидных гормонов. Эти успехи в значительной степени обусловлены выяснением структуры и функционирования соответствующих рецепторных систем [52].

Помимо почек, экспрессия минералокортикоидных рецепторов (МР) выявлена в натрий-транспортирующих эпителиальных клетках ободочной кишки, легких, мочевого пузыря, слюнных и потовых желез. Кроме того, МР идентифицированы и в неэпителиальных тканях, включая миокард, крупные сосуды, гиппокамп, мозжечок, гипофиз и гипоталамус [1, 4, 5, 35, 51, 59]. Что касается почек, экспрессия МР, определяемая в дистальных отделах нефрона, значительно превышает таковую в проксимальном канальце. Основная локализация МР — собирательные трубки. Но и здесь плотность рецепторов неоднородна. Хотя вся собирательная трубка способна реагировать на альдостерон, существует определенная дифференцировка выраженности активности гормона в зависимости от региона. Наибольшая плотность МР выявляется в корковых отделах собирательных трубок с постепенным снижением по направлению к мозговому слою [39, 60].

В свободном от лигандов состоянии подавляющее количество МР локализовано в цитозоле. После связывания с лигандом МР транслоцируются в ядро, где в результате взаимодействия с ядерным хроматином индуцируются специфические мРНК. Последующая трансляция на рибосомах обеспечивает синтез соответствующих протеинов.

В результате взаимодействия альдостерона с МР происходят сложные конформационные изменения. Нативные МР, как и большинство

других стероидных рецепторов, представляют собой макромолекулярные комплексы с молекулярной массой около 300 000 дальтон и константой седиментации около 8 S. Взаимодействие с альдостероном приводит к образованию стероид-рецепторного комплекса (СРК), который способен индуцировать специфический гормональный эффект только после активации. Активация подразумевает перестройку структуры комплекса, в результате чего он приобретает способность транслоцироваться в ядро. Факторами, способствующими активации СРК являются повышение температуры, увеличение ионной силы среды, АТФ и ряд других моментов. В результате активации, очевидно, происходит диссоциация СРК. Так, если при температуре 0–4°C коэффициент седиментации комплекса составляет 8 S, то при повышении температуры до 25°C этот показатель снижается до 4 S. По всей вероятности, процесс диссоциации СРК необходим для того, чтобы придать рецепторной молекуле более высокое сродство к ядру [2].

Установлен ряд молекулярных механизмов упомянутого выше процесса. Оказалось, что, находясь в неактивном, свободном от лигандов состоянии, стероидные рецепторы формируют в цитозоле большие протеиновые гетерокомплексы. В состав этих комплексов, наряду с рецепторами, включается ряд сопровождающих их веществ, так называемых «шэперонов» (chaperones). Идентифицировано несколько таких шэперонов. В первую очередь к ним относятся некоторые heat-shock протеины (hsp), обозначаемые в зависимости от молекулярной массы (kDa) как hsp 90, hsp 70, hsp 40. К шэперонам относятся также некоторые иммунофиллины (FKBP 51, FKBP 52) и другие протеины

[р 23, р 60 (Нор), р 48 (Нир)]. Хотя функциональная роль каждого из компонентов в отдельности, как и СРК в целом, не до конца понятна, многие моменты выяснены. Оказалось, что наиболее важную роль в процессе связывания рецепторов с гормонами играют hsp 90 и hsp 70. Показано, что эти шапероны обеспечивают высокий аффинитет рецепторов к глюкокортикоидам, минералокортикоидам, эстрогенам, тестостерону, прогестерону млекопитающих, а также к стероидам насекомых, грибов и дрожжей [7, 12, 21, 22, 41, 58, 61]. Более того, получены данные, согласно которым именно содержание hsp 90 и hsp 70 лимитирует количество образующихся цитоплазматических олигомерных рецепторных комплексов. Так, в бакуловирусной экспрессионной системе значительная часть сверхэкспрессированных минерало- и глюкокортикоидных рецепторов проявила стремление к образованию нерастворимых агрегатов. И лишь та часть, которая взаимодействовала с шаперонами, формировала рецепторные комплексы [6]. Таким образом, присоединение к стероидным рецепторам hsp 90 и hsp 70 необходимо для создания активных высокоаффинных комплексов, готовых к взаимодействию с лигандами. Введение вместо hsp 90 мутантных штаммов hsp 82 приводило к значительно меньшему связыванию стероидных препаратов [21]. Кроме того, важная роль шаперонов hsp 90 и hsp 70 заключается в обеспечении конформационных изменений СРК, облегчающих его трафик по направлению к ядру [14]. После связывания с лигандами и индукции соответствующих конформационных изменений необходимость в heat shock протеинах, по всей вероятности, отпадает, и они отсоединяются от СРК. Эта диссоциация необходима для облегчения транслокации комплекса в ядро и/или для образования димеров со своими ДНК-связывающими партнерами в пределах ядра с последующей активацией соответствующих генов [29, 49].

Роль других шаперонов, участвующих в формировании олигомерных стероид-рецепторных комплексов, изучена меньше. Сегодня ясно, что hsp 40, Нор, р 23 и иммунофиллины не являются необходимыми для формирования гетерокомплексов со стероидными рецепторами и играют иную, скорее каталитическую роль, ускоряя процесс образования комплексов [27, 41, 53]. Согласно другой точке зрения роль р 23 возрастает после попадания СРК в ядро и заключается в активации транскрипции или диссоциации рецептора от ДНК в посттранскрипционный период [22].

В общих чертах модель функционирования стероидных рецепторов выглядит следующим

образом. В свободном от лигандов состоянии рецепторный стероидный комплекс находится в виде конформационно открытой макромолекулы, превращение которой в лиганд-связанное состояние требует наличия heat-shock протеинов (в первую очередь — hsp 90 и hsp 70). Связывание с лигандом обеспечивает формирование промежуточного комплекса с образованием более компактного рецептора. Этот транзитный комплекс затем конвертируется в транскрипционно активную конформацию, обеспечивающую в последующем синтез специфических протеинов [30].

Известно, что под влиянием альдостерона в почечных собирательных трубках происходит реабсорбция 5–8% профильтровавшегося натрия. При этом альдостерон способствует как входу иона через апикальную мембрану, так и его выходу через базолатеральную. Кортикостероидный контроль за апикальным транспортом осуществляется через амилорид-чувствительные эпителиальные Na-каналы (ENaC). Принципиально важным представляется выяснение следующего вопроса: ограничивается ли действие альдостерона стимуляцией *de novo* синтеза ENaC или в реализации эффекта гормона играет роль активация существующих натриевых каналов. Очевидно, оба механизма обеспечивают действие альдостерона на апикальной мембране [24].

Роль геномного механизма альдостерона в отношении *de novo* синтеза транспортных протеинов ENaC подтверждена многочисленными экспериментальными данными. В опытах на культуре клеток связующих канальцев и корковых собирательных трубок почек кролика показано, что после латентного периода, равного 3 ч, альдостерон усиливал трансэпителиальный перенос Na^+ с достижением максимума в $260 \pm 44\%$ от контроля через 16 ч инкубации. При этом уровень мРНК всех трех субъединиц ENaC (альфа, бета, гамма) уже через 6 ч был увеличен вдвое [16]. Аналогичные результаты были получены при использовании почечной клеточной линии А6, когда через 24 ч после применения альдостерона уровень экспрессии мРНК всех трех субъединиц ENaC в 4 раза превосходил исходные показатели [40]. На той же клеточной линии использование альдостерона к исходу третьего часа в 3 раза увеличивало плотность ENaC апикальной мембраны [11]. В почках мышей 6-дневное введение альдостерона приводило к значительному увеличению экспрессии мРНК альфа-субъединицы ENaC (в 1,9–5,5 раза), причем эффект был наиболее выражен в собирательных трубках наружной медуллы. Рост экспрессии мРНК бета- и гамма-субъединиц ENaC был менее значимым и опре-

делялся главным образом в корковых отделах собирательных трубок [39]. Попутно заметим, что бета- и гамма-субъединицы ENaC определяют интенсивность транспорта Na^+ в дистальных отделах ободочной кишки, а в почках, очевидно, более значимую роль играет альфа-субъединица эпителиального натриевого канала [8, 18, 40, 63]. Так, в экспериментах на главных клетках собирательных трубок почек трансгенных мышей альдостерон зависимо от дозы и времени повышал величину коротко-замкнутого тока (КЗТ). Причем максимальный рост КЗТ сочетался с адекватным увеличением мРНК альфа ENaC и с ростом протеина альфа ENaC [10].

В то же время, относительно недавно появились данные, убедительно свидетельствующие о том, что в стимулирующем воздействии альдостерона на почечный транспорт Na^+ имеется и более быстрый компонент, активируемый значительно раньше транскрипционных механизмов. Временной анализ показывает, что для реализации быстрого эффекта альдостерона необходимо 20–60 мин, тогда как «классического» — 2,5–3 ч. При этом осуществление быстрого компонента также обеспечивается стимуляцией апикального транспорта Na^+ с помощью амилорид-чувствительных натриевых каналов. Это указывает на возможность активации существующих или включения резервных структурных транспортных протеинов ENaC еще до синтеза *de novo*. Еще в 1992 г. на клетках линии А6 было замечено, что во время экспозиции с альдостероном быстрое 4-кратное увеличение трансэпителиального транспорта Na^+ не сочетается с изменением биохимического пула Na-каналов. Иммунофлуоресцентная микроскопия также не выявила в этот период времени изменений в распределении меченного иммунореактивного протеина. Эти результаты позволили сделать вывод о посттрансляционной модификации натриевых каналов, обеспечивающей развитие быстрого эффекта альдостерона [32]. Последующие находки подтвердили это предположение. Оказалось, что под влиянием альдостерона увеличивается синтез ранних регуляторных протеинов, индуцирующих активацию имеющихся ENaC. К таким ранним протеинам, по-видимому, следует отнести K-Ras 2 и SGK, которые играют важную роль в комплексном регулировании действия альдостерона на транспорт натрия [62].

Особо следует выделить недавно идентифицированную серин/треониновую киназу Sgk (serum- and glucocorticoid-regulated kinase). Эксперименты *in vivo* и *in vitro* показали, что альдостерон вызывает 5-кратное увеличение экспрессии мРНК Sgk в почке и ободочной кишке

(но не в легком) крысы. Этот эффект, выраженный как в коре, так и в мозговое слое почки, проявлялся в первые 30 мин после начала приложения гормона. Анализ показал, что отмеченный эффект обеспечивается, по крайней мере частично, взаимодействием с минералокортикоидными рецепторами, поскольку ослаблялся или даже предотвращался при применении блокаторов МР [44, 56]. Установлены нуклеотидная последовательность сДНК Sgk и аминокислотная последовательность Sgk лягушек, кроликов и мышей. Оказалось, что все они высокоомологичны Sgk человека в пределах 88–99% идентичности [43, 48].

Доказательством модулирующей роли Sgk в отношении функционирования натриевых каналов явились результаты экспериментов с ко-экспрессией Sgk и трех субъединиц ENaC в ооциты шпорцевой лягушки *Xenopus laevis*. В этих условиях было зафиксировано 4–7-кратное увеличение активности ENaC [43, 48, 56]. Не исключено, что эффект Sgk осуществляется через фосфорилирование субъединиц ENaC. По крайней мере, показано, что альдостерон, наряду с инсулином и протеинкиназами А и С, активировал фосфорилирование карбоксильных концов бета- и гамма-субъединиц ENaC и стимулировал трансэпителиальный перенос Na^+ [57]. Справедливости ради отметим, что существуют сведения, согласно которым Sgk не столько активирует имеющиеся натриевые каналы, сколько увеличивает их количество [15].

И все же, данные последних лет указывают на то, что имеется еще более быстрый негеномный эффект альдостерона в отношении ионного транспорта. Это действие не обусловлено взаимодействием с минералокортикоидными рецепторами, а определяется, скорее всего, мембранными эффектами гормона. Не так давно выяснилось, что такое быстрое негеномное действие характерно и для других стероидов. В отношении альдостерона высказано предположение, что он реализует свой эффект путем вовлечения клеточных сигнальных систем. Возможно, это осуществляется через стимуляцию фосфоинозитольного гидролиза с увеличением внутриклеточного содержания ионов кальция (Ca^{2+}) в качестве вторичного посредника [19].

По всей вероятности, ключевым моментом является активирующее влияние гормона на Na^+/H^+ обмен на апикальной мембране почечных клеток. В экспериментах на культивируемых клетках почек собак наблюдали очень быстрый (в течение 5–10 мин) рост концентрации цитозольного Na^+ при применении физиологических концентраций альдостерона. Но еще раньше (через 2–4 мин) в условиях отсутствия внеклеточного Na^+ альдостерон индуцировал

развитие Zn^{2+} -чувствительной цитозольной ацидификации, обусловленной усилением протонной проводимости. Это индуцировало активацию Na^+/H^+ обмена, что, в свою очередь, и обеспечивало секрецию водорода и реабсорбцию натрия. Эффект стимуляции Na^+/H^+ обмена полностью подавлялся селективным блокаторм этилизопропиламилоридом (EIPA), ослаблялся или предотвращался в условиях введения специфического ингибитора протеинкиназы C (РКС) кальфостина, а также коклюшного токсина. Активация же РКС с помощью форболовых эфиров, напротив, воспроизводила эффект альдостерона. Был сделан вывод о том, что негеномное повышение транспорта Na^+ обусловлено независимой от МР G протеин-зависимой стимуляцией РКС, что ведет к активации протонной проводимости цитоплазматической мембраны и активирует Na^+/H^+ обмен. Возможно, действие альдостерона реализуется через активацию чувствительных к коклюшному токсину Gi протеинов [54].

Высказанное предположение подтверждается и другими экспериментальными данными. На клетках линии М-1 альдостерон индуцировал быстрое (менее, чем через 5 мин) повышение внутриклеточной активности РКС, а также рост Ca^{2+}_i . Этот эффект подавлялся при удалении внутриклеточного Ca^{2+} , но не изменялся в условиях внесения спиронолактона или актиномицина D. Предварительная же обработка клеточной культуры ингибитором РКС хелеритрином предотвращала индуцируемый альдостероном рост Ca^{2+}_i [28]. Отметим, что одновременная активация альдостероном ацидификации и Na^+/H^+ обмена обеспечивает быстрый вход Na^+ без существенных изменений цитозольного pH и, вероятно, является одним из механизмов регуляции клеточного объема [25, 26].

Попутно заметим, что альдостерон стимулирует секрецию протонов не только через активацию апикального Na^+/H^+ обменного механизма. Во вставочных клетках собирательных трубок В типа альдостерон активирует H-АТФазу (H,K-АТФазу) и за счет этого обеспечивает секрецию ионов водорода [45]. Интересно, что, как выяснилось недавно, функционирование H^+ , K^+ -насоса тесно сцеплено с апикальной реабсорбцией Cl^- . По крайней мере, скорость секреции H^+ в этом отделе нефрона снижается блокаторами хлорных каналов [20, 66]. Поэтому не удивительно, что альдостерон параллельно с секрецией протонов активирует реабсорбцию хлоридов [17].

Возвращаясь к реабсорбции Na^+ , отметим, что альдостерон усиливает перенос этого иона не только через апикальную, но и через базолатеральную мембрану.

Хорошо известно, что основным механизмом транспорта ионов здесь является Na^+ , K^+ -насос. На культуре клеток показано, что кортикоидные гормоны, наряду с 4-кратным ростом уровня альфа-субъединицы ENaC, на 70–50% повышают максимальную эффективность Na^+ , K^+ -насоса и на 30% увеличивают базальный уровень альфа₁-субъединицы Na,K-АТФазы [31]. Так что, увеличение количества перебрасываемого через базолатеральную мембрану натрия может происходить как за счет повышения эффективности работы насосов, так и вследствие увеличения их числа. Можно определенно заключить, что альдостерон через взаимодействие с МР на транскрипционном уровне стимулирует экспрессию мРНК Na,K-АТФазы, что ведет к увеличению количества Na^+ , K^+ -насосов на базолатеральной мембране. На культуре клеток почки крысы альдостерон увеличивал экспрессию мРНК альфа₁- и бета₁-субъединиц Na,K-АТФазы, причем этот эффект отсутствовал в условиях инкубации с антагонистом МР RU 26752. Результаты подтвердились *in vivo*, когда 4-дневное введение RU 26752 снижало уровень мРНК этих же субъединиц [65]. В опытах на культуре клеток А6 почек амфибий альдостерон зависимо от дозы повышал величину КЗТ, что коррелировало с уровнем активности Na,K-АТФазы и показателем связывания убаина. Все отмеченные характеристики подавлялись спиронолактоном [38].

При 25-дневном введении альдостерона гипертензивным крысам наблюдалось дальнейшее повышение АД. Указанный эффект гормона ослаблялся в условиях одновременного применения как со спиронолактоном, так и с амилоридом. При этом экспрессия мРНК альфа₁-субъединицы Na,K-АТФазы в почечной коре крыс, получавших амилорид, оставалась повышенной и была сопоставима с таковой при применении одного альдостерона. Спиронолактон же параллельно с антигипертензивным действием подавлял повышение экспрессии мРНК данного фермента. Эти результаты позволили сделать вывод, согласно которому увеличение уровня мРНК альфа₁-субъединицы Na,K-АТФазы в коре почек гипертензивных крыс под влиянием альдостерона обусловлено скорее прямой индукцией мРНК фермента без усиления трафика Na^+ посредством ENaC [55]. Более того, существует мнение, что именно первичное усиление работы Na^+ , K^+ -насоса на базолатеральной мембране обуславливает активацию апикальной катионной проводимости [42]. В любом случае следует согласиться с точкой зрения о том, что одним из главных эффектов альдостерона является транскрипционная активация ге-

нов альфа₁- и бета₁-субъединиц Na,K-АТФазы в клетках почек млекопитающих через вовлечение минералокортикоидных рецепторов [33, 46].

Следует отметить, что до сих пор в контексте почечных эффектов альдостерона сохраняется достаточно много вопросов. Так, с одной стороны, имеются веские доказательства наличия прямой связи между плазменным уровнем минералокортикоидов и скоростью апикальной секреции K⁺ клетками собирательных трубок. С другой стороны, такая корреляция прослеживается далеко не всегда. Нет окончательной ясности и относительно связи между почечным транспортом Na⁺ и K⁺. Одни авторы продемонстрировали линейную зависимость между реабсорбцией Na⁺ и секрецией K⁺. На это же косвенно указывает антикалиуретическое действие спиронолактонов. Другие же отрицают наличие подобной зависимости. По крайней мере, использование ингибиторов транскрипции и трансляции в ряде экспериментов полностью подавляло транспорт Na⁺ и не влияло на секрецию K⁺. Таким образом, проблема сохраняется до настоящего времени [1, 3, 4, 23].

Не вызывает сомнения прямая корреляция между плазменным содержанием калия и его почечной экскрецией. Известно также, что гиперкалиемия стимулирует высвобождение минералокортикоидов, а инфузия альдостерона приводит к снижению концентрации K⁺ в плазме крови. Однако, эта корреляция не является абсолютной. Есть основания полагать, что, наряду с другими причинами, это зависит от функционирования недавно идентифицированных апикальных низко-проводящих калиевых каналов (SK, ROMK). Эти каналы формируются у млекопитающих к исходу третьей недели постнатального развития и являются основным путем переборки K⁺ через апикальную мембрану [9, 67].

Именно с нарушением экспрессии ROMK-каналов дистального нефрона связывают развитие гиперкалиемии при острой почечной недостаточности. Так, у крыс односторонняя нефрэктомия с последующей 35-минутной почечной ишемией сопровождалась уменьшением на 70–80% мРНК ROMK₁ в корковом и мозговом слоях почки через 48 ч. Эти изменения происходили на фоне увеличения плазменной концентрации K⁺ и уменьшения его выделения с мочой. Параллельно втрое возрастало содержание альдостерона в плазме крови [50]. Не исключено, что именно с изменениями активности SK-каналов может быть связано действие альдостерона, равно как и его антагонистов.

В то же время, в экспериментах на крысах показано, что применение диеты с высоким со-

держанием калия привело к значительному увеличению числа SK-каналов. Повышение же плазменного уровня альдостерона за счет его инфузии или ограничения потребления натрия не повлияло на этот показатель [47]. Авторы сделали вывод о том, что альдостерон, по-видимому, активирует существующие пути выделения калия, а механизм, обеспечивающий увеличение количества SK-каналов, остается не идентифицированным.

Важным представляется тот факт, что SK-каналы являются Ca²⁺-регулируемыми. На миоцитах ободочной кишки мыши показано, что блокаторы Ca²⁺-кальмодулин-зависимой протеинкиназы II и кальмодулина уменьшали количество харибдотоксин-нечувствительных транзиторных, направленных наружу, потоков калия, в то время как фосфорилирование той же киназы увеличивало, вероятность открывания SK-каналов [34]. Так что, по всей вероятности, увеличение внутриклеточного Ca²⁺ через связывание с кальмодулином и стимуляцию соответствующей киназы способствует активированию калиевых каналов на апикальной мембране собирательных трубок. Если же вспомнить, что быстрое действие альдостерона обусловлено именно мембранным действием гормона и связано с увеличением Ca²⁺i, можно предположить: 1) Описанное действие имеет отношение к негеномному эффекту альдостерона; 2) Это действие не подлежит влиянию ингибиторов синтеза белка; 3) Антагонисты альдостерона не способны повлиять на этот эффект. Кроме того, становится понятным и «загадочное» появление калиуретического действия альдостерона до развития антинатриуретического эффекта [23]. В другом исследовании показано, что количество SK-каналов зависит от уровня насыщенности организма калием и регулируется тирозинкиназой [64].

Интересными представляются наблюдения, согласно которым активность ROMK-каналов регулируется уровнем внутриклеточного pH (pHi). Причем внутриклеточная ацидификация способствует закрытию каналов, сдвиг же pHi в щелочную сторону активирует их [37]. Как выяснено, эта pH-чувствительность зависит от четырех гистидиновых остатков, локализованных в зоне С-терминали канала. Именно наличие этих остатков оказывается решающим в обеспечении чувствительности к pH, а мутация каждого из них снижает отмеченную чувствительность на 20–50% [13]. Эти данные также хорошо сочетаются с описанным ранее быстрым эффектом альдостерона, обуславливающим увеличение протонной проводимости, что влечет за собой необходимость активации Na⁺/H⁺ обменника и стимулирует секрецию протонов. Вполне возможно, что это одновременно обес-

печивает активацию ROMK-каналов. Таким образом, представляется достаточно вероятным, что альдостерон оказывает воздействие на апикальную секрецию K^+ посредством внутриклеточной регуляции низкопроводящих SK-каналов.

Кроме того, нельзя исключать возможность воздействия альдостерона на вход K^+ в клетку через базолатеральную мембрану посредством активации апикальной реабсорбции Na^+ . Выяснилось, например, что аналогичные низкопроводящие SK-каналы присутствуют и на этой мембране, а их активация во многом определяется уровнем апикального транспорта Na^+ . Так, применение ингибиторов Na -каналов существенно снижало активность SK-каналов. Не исключено, что и этот эффект связан с уменьшением внутриклеточного содержания Ca^{2+} и обеспечивается Ca^{2+} -зависимым образованием NO [37].

Возникает вопрос: как в связи с вышеизложенным можно объяснить калийсберегающее действие антагонистов альдостерона, связанное, с уменьшением секреции K^+ ? На наш взгляд, это объясняется тем, что транспорт этого иона обеспечивается не только регуляцией апикального выхода, но и изменениями его входа через базолатеральную мембрану. А это в значительной степени зависит от активности локализованных здесь Na^+ , K^+ -насосов. Как было отмечено выше, существуют убедительные свидетельства того, что минералокортикоидные гормоны стимулируют этот процесс на геномном уровне, что и обеспечивает повышенный вход K^+ в клетку [43]. Это, по-видимому, в значительной степени определяет активацию апикальной секреции K^+ . Вот этот геномный компонент калиевого транзита и подвергается, очевидно, ингибирующему воздействию антагонистов альдостерона, что, в конечном счете, и обеспечивает их калийсберегающий эффект.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Комиссаренко В.П., Минченко А.Г., Тронько Н.Д. Молекулярные механизмы действия стероидных гормонов.— Киев: Здоровье, 1986.— 192 с.
2. Конопля Е.Ф., Лукша Г.Л. Гормоны и старение: стероидные гормоны и геном клетки.— Минск: Наука и техника, 1987.— 144 с.
3. Наточин Ю.В. Реабсорбция и секреция ионов в почечных канальцах // Физиология водно-солевого обмена и почки / Под ред. Ю.В. Наточина.— СПб.: Наука, 1993.— 576 с.
4. Штеренталь И.Ш. Регуляция объема внеклеточной жидкости. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система // Физиология водно-солевого обмена и почки / Под ред. Ю.В. Наточина.— СПб.: Наука, 1993.— 576 с.
5. Agarwal M.K., Mirshahi F., Mirshahi M., Rostene W. Immunohistochemical detection of the mineralocorticoid receptor in rat brain // Neuroendocrinology.— 1993.— Vol. 58, № 5.— P. 575–580.
6. Alnemri E.S., Litwack G. The steroid binding domain influences intracellular solubility of the baculovirus overexpressed glucocorticoid and mineralocorticoid receptors // Biochemistry.— 1993.— Vol. 32, № 20.— P. 5387–5393.
7. Arbeitman M.N., Hogness D.S. Molecular chaperones activate the Drosophila ecdysone receptor, an RXR heterodimer // Cell.— 2000.— Vol. 101, № 1.— P. 67–77.
8. Barbry P., Hofman P. Molecular biology of Na^+ absorption // Amer. J. Physiol.— 1997.— Vol. 273, № 3, Pt. 1.— P. G571–G585.
9. Benchimol C., Zamilowitz B., Satlin L.M. Developmental expression of ROMK mRNA in rabbit cortical collecting duct // Pediatr. Res.— 2000.— Vol. 47, № 1.— P. 46–52.
10. Bens M., Vallet V., Cluzeaud F. et al. Corticosteroid-dependent sodium transport in a novel immortalized mouse collecting duct principal cell line // J. Amer. Soc. Nephrol.— 1999.— Vol. 10, № 5.— P. 923–934.
11. Blazer Yost B.L., Liu X., Helman S.I. Hormonal regulation of ENaCs: insulin and aldosterone // Amer. J. Physiol.— 1998.— Vol. 274, № 5, Pt. 1.— P. C1373–C1379.
12. Cernila B., Cresnar B., Breskvar K. Isolation, partial length sequence and expression of steroid inducible hps 70 gene from Rhizopus nigricans // Pflugers Arch.— 2000.— Bd. 439, suppl. 3.— S. R97–R99.
13. Chanchevalap S., Yang Z., Cui N. et al. Involvement of histidine residues in proton sensing of ROMK 1 channel // J. Biol. Chem.— 2000.— Vol. 275, № 11.— P. 7811–7817.
14. DeFranco D.B. Role of molecular chaperones in subnuclear trafficking of glucocorticoid receptors // Kidney Int.— 2000.— Vol. 57, № 4.— P. 1241–1249.
15. de La Rosa D.A., Zhang P., Naray Fejes Teth A. et al. The serum and glucocorticoid kinase sgk increases the abundance of epithelial sodium channels in the plasma membrane of Xenopus oocytes // J. Biol. Chem.— 1999.— Vol. 274, № 53.— P. 37834–37839.
16. Dijkink L., Hartog A., Deen P.M. et al. Time-dependent regulation by aldosterone of the amiloride-sensitive Na^+ channel in rabbit kidney // Pflugers Arch.— 1999.— Bd. 438, № 3.— S. 354–360.
17. Duong Van Huyen J., Bens M., Vandewalle A. Differential effects of aldosterone and vasopressin on chloride fluxes in transimmortalized mouse cortical collecting duct cells // J. Membr. Biol.— 1998.— Vol. 164, № 1.— P. 79–90.
18. Eppl H.J., Amasheh S., Mankertz J. et al. Early aldosterone effect in distal colon by transcriptional regulation of ENaC // Amer. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.— 2000.— Vol. 278, № 5.— P. G718–G724.
19. Falkenstein E., Christ M., Feuring M., Wehling M. Specific nongenomic actions of aldosterone // Kidney Int.— 2000.— Vol. 57, № 4.— P. 1390–1394.
20. Fernandez R., Bosqueiro J.R., Cassola A.C., Malnic G. Role of Cl^- in electrogenic H^+ secretion by cortical distal tubule // J. Membr. Biol.— 1997.— Vol. 157, № 2.— P. 193–201.
21. Fliss A.E., Benzeno S., Rao J., Caplan A.J. Control of estrogen receptor ligand binding by Hsp 90 // J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.— 2000.— Vol. 72, № 5.— P. 223–230.
22. Freeman B.C., Felts S.J., Toft D.O., Yamamoto K.R. The p23 molecular chaperones act at a late step in intracellular receptor action to differentially affect ligand efficacies // Genes Dev.— 2000.— Vol. 14, № 4.— P. 422–434.
23. Funder J.W. Aldosterone and mineralocorticoid receptors: orphan questions // Kidney Int.— 2000.— Vol. 57, № 4.— P. 1358–1363.
24. Garty H. Regulation of the epithelial Na^+ channel by aldosterone: open questions and emerging answers // Kidney Int.— 2000.— Vol. 57, № 4.— P. 1270–1276.

25. Gekle M., Silbernagl S., Oberleithner H. The mineralocorticoid aldosterone activates a proton conductance in cultured kidney cells // *Amer. J. Physiol.*—1997.—Vol. 273, № 5, Pt. 1.—P. C1673–C1678.
26. Gekle M., Silbernagl S., Winsch S. Non-genomic action of the mineralocorticoid aldosterone on cytosolic sodium in cultured kidney cells // *J. Physiol. (Lond.)*—1998.—Vol. 511, Pt. 1.—P. 255–263.
27. Graumann K., Jungbauer A. Quantitative assessment of complex formation of nuclear-receptor accessory proteins // *Biochem. J.*—2000.—Vol. 345, Pt. 3.—P. 627–636.
28. Harvey B.J., Higgins M. Nongenomic effects of aldosterone on Ca^{2+} in M-1 cortical collecting duct cells // *Kidney Int.*—2000.—Vol. 57, № 4.—P. 1395–1403.
29. Heid S.E., Pollenz R.S., Swanson H.I. Role of heat shock protein 90 dissociation in mediating agonist-induced activation of the aryl hydrocarbon receptor // *Mol. Pharmacol.*—2000.—Vol. 57, № 1.—P. 89–92.
30. Hellal Levy C., Fagart J., Souque A., Rafestin Oblin M.E. Mechanistic aspects of mineralocorticoid receptor activation // *Kidney Int.*—2000.—Vol. 57, № 4.—P. 1250–1255.
31. Husted R.F., Sigmund R.D., Stokes J.B. Mechanisms of inactivation of the action of aldosterone on collecting duct by TGF- β // *Amer. J. Physiol. Renal Physiol.*—2000.—Vol. 278, № 3.—P. F425–F433.
32. Kleyman T.R., Coupaye-Gerard B., Ernst S.A. Aldosterone does not alter apical cell-surface expression of epithelial Na^+ channels in the amphibian cell line A6 // *J. Biol. Chem.*—1992.—Vol. 267, № 14.—P. 9622–9628.
33. Kolla V., Litwack G. Transcriptional regulation of the human Na/K ATPase via the human mineralocorticoid receptor // *Mol. Cell. Biol.*—2000.—Vol. 20, № 1–2.—P. 35–40.
34. Kong I.D., Koh S.D., Bayguinov O., Sanders K.M. Small conductance Ca^{2+} -calmodulin-dependent protein kinase II in murine colonic myocytes // *J. Physiol. (Lond.)*—2000.—Vol. 524, Pt. 2.—P. 331–337.
35. Le Menuet D., Zennaro M.C., Viengchareun S., Lombus M. Transgenic mouse models to study human mineralocorticoid receptor function in vivo // *Kidney Int.*—2000.—Vol. 57, № 4.—P. 1299–1306.
36. Leung Y.M., Zeng W.Z., Liou H.H. et al. Phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate and intracellular pH regulate the ROMK 1 potassium channel via separate but interrelated mechanisms // *J. Biol. Chem.*—2000.—Vol. 275, № 14.—P. 10182–10189.
37. Lu M., Giebisch G., Wang W. Nitric oxide links the apical Na^+ transport to the basolateral K^+ conductance in the rat cortical collecting duct // *J. Gen. Physiol.*—1997.—Vol. 110, № 6.—P. 717–726.
38. Lyoussi B., Crabbe J. Effects of corticosteroids on parameters related to Na^+ transport by amphibian renal distal cells (A6) in culture // *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.*—1996.—Vol. 59, № 3–4.—P. 323–331.
39. MacDonald P., MacKenzie S., Ramage L.E. et al. Corticosteroid regulation of amiloride-sensitive sodium-channel subunit mRNA expression in mouse kidney // *J. Endocrinol.*—2000.—Vol. 165, № 1.—P. 25–37.
40. May A., Puoti A., Gaeggeler H.P. et al. Early effect of aldosterone on the rate of synthesis of the epithelial sodium channel α subunit in A6 renal cells // *J. Amer. Soc. Nephrol.*—1997.—Vol. 8, № 12.—P. 1813–1822.
41. Morishima Y., Kanelakis K.C., Silverstein A.M. The Hsp organizer protein hop enhances the rate of but is not essential for glucocorticoid receptor folding by the multiprotein Hsp 90-based chaperone system // *J. Biol. Chem.*—2000.—Vol. 275, № 10.—P. 6894–6900.
42. Muto S., Asano Y., Seldin D., Giebisch G. Basolateral Na^+ pump modulates apical Na^+ and K^+ conductances in rabbit cortical collecting ducts // *Amer. J. Physiol.*—1999.—Vol. 276, № 1, Pt. 2.—P. F143–F158.
43. Naray Fejes Toth A., Canessa C., Cleaveland E.S. et al. SGK is an aldosterone-induced kinase in the renal collecting duct. Effects on epithelial Na^+ channels // *J. Biol. Chem.*—1999.—Vol. 274, № 24.—P. 16973–16978.
44. Naray Fejes Toth A., Fejes Toth G. The SGK, an aldosterone-induced gene in mineralocorticoid target cells regulates the epithelial sodium channel // *Kidney Int.*—2000.—Vol. 57, № 4.—P. 1290–1294.
45. Oberleithner H., Steigner W., Silbernagl S. et al. Madin-Darby canine kidney cells. III. Aldosterone stimulates an apical H^+/K^+ pump // *Pflugers Arch.*—1990.—Bd. 416, № 5.—P. 540–547.
46. Olivera W.G., Ciccolella D.E., Barquin N. et al. Aldosterone regulates Na,K-ATPase and increases lung edema clearance in rats // *Amer. J. Respir. Crit. Care Med.*—2000.—Vol. 161, № 2, Pt. 1.—P. 567–573.
47. Palmer L.G., Frindt G. Aldosterone and potassium secretion by the cortical collecting duct // *Kidney Int.*—2000.—Vol. 57, № 4.—P. 1324–1328.
48. Pearce D., Verrey F., Chen S.Y. et al. Role of SGK in mineralocorticoid-regulated sodium transport // *Kidney Int.*—2000.—Vol. 57, № 4.—P. 1283–1289.
49. Prima V., Depoix C., Masselot B. et al. Alteration of the glucocorticoid receptor subcellular localization by non steroidal compounds // *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.*—2000.—Vol. 72, № 1–2.—P. 1–12.
50. Rabb H., Wang Z., Poster G., Soleimani M. Possible molecular basis for changes in potassium handling in acute renal failure // *Amer. J. Kidney Dis.*—2000.—Vol. 35, № 5.—P. 871–877.
51. Rey M., Carlier E., Talmi M., Soumireu-Mourat B. In vitro functional differentiation of hippocampal corticosterone receptors by mineralo- and glucocorticoids // *C. R. Acad. Sci. III.*—1991.—Vol. 312, № 6.—P. 247–253.
52. Rogerson F.M., Fuller P.J. Mineralocorticoid action // *Steroids.*—2000.—Vol. 65, № 2.—P. 61–73.
53. Sananes N., Baulieu E.E., Goasgogne C. Stage-specific expression of the immunophilin FKBP 59 messenger ribonucleic acid and protein during differentiation of male germ cells in rabbits and rats // *Biol. Reprod.*—1998.—Vol. 58, № 2.—P. 353–360.
54. Sariban Sohraby S., Svoboda M., Mies F. Guanine nucleotide binding proteins in cultured renal epithelia: studies with pertussis toxin and aldosterone // *Amer. J. Physiol.*—1999.—Vol. 276, № 1, Pt. 2.—P. F10–F17.
55. Seok J.H., Hong J.H., Jeon J.R. et al. Aldosterone directly induces Na,K-ATPase α 1-subunit mRNA in the renal cortex of rat // *Biochem. Mol. Biol. Int.*—1999.—Vol. 47, № 2.—P. 251–254.
56. Shigaev A., Asher C., Latter H. et al. Regulation of sgk by aldosterone and its effects on the epithelial Na^+ channel // *Amer. J. Physiol. Renal Physiol.*—2000.—Vol. 278, № 4.—P. F613–F619.
57. Shimkets R.A., Lifton R., Canessa C.M. In vivo phosphorylation of the epithelial sodium channel // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*—1998.—Vol. 95, № 6.—P. 3301–3305.
58. Smith D.F. Chaperones in progesterone receptor complexes // *Semin. Cell. Dev. Biol.*—2000.—Vol. 11, № 1.—P. 45–52.
59. Smythe J.W., Murphy D., Timothy C., Costall B. Hippocampal mineralocorticoid, but not glucocorticoid, receptors modulate anxiety-like behavior in rats // *Pharmacol. Biochem. Behav.*—1997.—Vol. 56, № 3.—P. 507–513.

60. Stokes J.B. Physiologic resistance to the action of aldosterone // *Kidney Int.*—2000.—Vol. 57, № 4.—P. 1319–1323.

61. Tumlin J.A., Lea J.P., Swanson C.E. et al. Aldosterone and dexamethasone stimulate calcineurin activity through a transcription-independent mechanism involving steroid receptor-associated heat shock proteins // *J. Clin. Invest.*—1997.—Vol. 99, № 6.—P. 1217–1223.

62. Verrey F., Pearce D., Pfeiffer R. et al. Pleiotropic action of aldosterone on epithelia mediated by transcription and post-transcription mechanisms // *Kidney Int.*—2000.—Vol. 57, № 4.—P. 1277–1282.

63. Voilley N., Galibert A., Bassilana F. et al. The amiloride-sensitive Na⁺ channel: from primary structure to function // *Comp. Biochem. Physiol. A. Physiol.*—1997.—Vol. 118, № 2.—P. 193–200.

64. Wang W., Lerea K.M., Chan M., Giebisch G. Protein tyrosine kinase regulates the number of renal secretory K channels // *Amer. J. Physiol. Renal Physiol.*—2000.—Vol. 278, № 1.—P. F165–F171.

65. Whorwood C.B., Ricketts M.L., Stewart P.M. Regulation of sodium-potassium adenosine triphosphate subunit gene expression by corticosteroids and 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase activity // *Endocrinology.*—1994.—Vol. 135, № 3.—P. 901–910.

66. Zhou X., Xia S.L., Wingo C.S. Chloride transport by the rabbit cortical collecting duct: dependence on H,K-ATPase // *Amer. J. Soc. Nephrol.*—1998.—Vol. 9, № 12.—P. 2194–2202.

67. Zolotnitskaya A., Satlin L.M. Developmental expression of ROMK in rat kidney // *Amer. J. Physiol.*—1999.—Vol. 276, № 6, Pt. 2.—P. F815–F836.

Поступила в редакцию 31.07.2001 г.

© Ю.Б.Перевезенцева, 2001
УДК 616.61-092:611.61.018.1.095.49

Ю.Б.Перевезенцева

АПОПТОЗ И ЕГО РОЛЬ В ПАТОГЕНЕЗЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПОЧЕК

Yu.B.Perevezentseva

APOPTOSIS AND ITS ROLE IN PATHOGENESIS OF RENAL DISEASES

Кафедра педиатрии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова,
Городской консультативно-диагностический центр для детей Санкт-Петербурга, Россия

Ключевые слова: апоптоз, морфогенез почек, anomalies развития почек, болезни почек.

Key words: apoptosis, kidney morphogenesis, kidney abnormalities, renal diseases.

ВВЕДЕНИЕ

Понятие апоптоза. Существует два вида клеточной смерти — некроз и апоптоз. Апоптоз — обязательный компонент жизни многоклеточных организмов: их развития, нормального функционирования и осуществления регуляторных процессов, ответственный за поддержание постоянства численности клеток и формообразование. Это естественная клеточная гибель, которая служит одним из механизмов освобождения организма от необратимо поврежденных или потенциально канцерогенных клеток. Апоптоз является результатом запрограммированных внутриклеточных процессов, сопровождается сморщиванием клеток, и представляет собой активную гибель, обусловленную физиологическими сигналами, передаваемыми с мембранных рецепторов в ядро. Морфологические признаки апоптоза состоят в уменьшении размеров клетки, уплотнении и фрагментации хроматина. В цитоплазме происходит конденсация и сморщивание гранул, расширение эндоплазматического ретикулума. Клетки утрачивают связь с субстратом. Целостность мембраны нарушается позже. Клетки погибают по одиночке и очень быстро фагоцитируются [3]. Наиболее ярким проявлением апоптоза на молекулярном уровне служит фрагментация ДНК. Важнейшим, но не универсальным механизмом реализации апоптоза является деградация ядерной ДНК, происходящая в несколько этапов с образованием сначала больших, а затем все более мелких фрагментов. Начальный этап — образование крупных фрагментов ДНК — знаменует собой вступление в необратимую фазу апоптоза. Заключительный этап — межнуклеосомная деградация ДНК с формированием мелких фрагментов — происходит с участием Ca , Mg -зависимой эндонуклеазы. Ее следствием является фрагментация хро-

матина и ядра. На регистрации снижения содержания в клетке ДНК основан цитофлюорометрический метод определения апоптоза [3]. Апоптоз может быть вызван различными индукторными факторами, согласно которым существует 3 основных формы апоптоза:

1) гибель клеток вследствие дефицита факторов роста;

2) апоптоз, вызванный глюкокортикоидами и другими агентами сходного действия (для клеток иммунной системы);

3) «активационный» апоптоз, развивающийся в результате дисбаланса активационных сигналов или вследствие экспрессии и последующего связывания специализированных рецепторов для индукторов апоптоза [3].

Разновидности апоптоза, запускаемые действием различных факторов, могут существенно отличаться по начальным механизмам (вплоть до противоположного действия некоторых модифицирующих факторов), однако, на определенных этапах все эти пути сходятся и завершающиеся, ключевые этапы развития апоптоза осуществляются по единому механизму и имеют одинаковые морфологические проявления. Апоптоз обычно развивается в пределах 12–16 ч после действия индукторных факторов. Это сопровождается экспрессией 10–13 генов, детерминирующих, в основном, ферменты. Специализированным рецептором сигналов к индукции апоптоза является мембранная молекула Fas (CD95), которая принадлежит к семейству рецепторов для факторов некроза опухоли. Естественным лигандом для Fas-рецептора служит лиганд FasL (гомолог фактора некроза опухоли альфа), также экспрессирующийся на части клеток под влиянием активации. На оценке экспрессии на поверхности лимфоцитов CD-95 (Fas-рецептора) основано выявление апоптоза методом проточной цитофлюорометрии [3]. Непосредственной

причиной гибели клеток при апоптозе, вероятно, служит истощение пула АТФ, являющееся следствием активации поли(АДФ-рибоза)полимеразы в ответ на повреждение ДНК. Обязательный признак апоптоза — сморщивание клеток и уплотнение мембран — связывают с активацией трансклутаминазы, которая вызывает перекрестное сшивание мембранных белков. Перестройка фосфолипидной структуры мембран приводит к экспрессии на поверхности клеток детерминантных групп, распознаваемых фагоцитами, что способствует быстрому поглощению ими апоптотических клеток.

К ключевым механизмам реализации апоптоза относят активацию некоторых протеиназ. Это сериновые протеиназы гранзимы, участвующие также в осуществлении цитолиза киллерными клетками (апоптоз является одним из механизмов его реализации), а также каспазы, к которым относится более 10 ферментов, включая ICE (интерлейкин-1-конвертирующий фермент). Выбор направления сигнализации в сторону апоптоза в большой степени зависит от экспрессии генов *c-myc* и *p53*. Последний связан с ДНК и реагирует на накопление нерепарированных разрывов ее нитей. Формирование большого числа разрывов ДНК, например, при действии радиации, также как генетические преобразования при трансформации клеток, вызывают апоптоз этих клеток, включаемый с участием *p53* [3]. Другими важными физиологическими регуляторами апоптоза являются цитокины. Цитокины — это обширная группа белков, регулирующих пролиферацию и дифференцировку клеток при связывании со специфическими рецепторами на клетках-мишенях. В зависимости от структуры и функции они подразделяются на три большие группы: факторы роста (колониестимулирующие факторы, эпидермальный фактор роста, инсулино-подобный фактор роста и др.), семейство фактора некроза опухоли и спиральные цитокины (интерлейкины, интерфероны). Эффект цитокинов на клетки неоднозначен: для одних они выступают в роли индукторов апоптоза, для других в роли ингибиторов. Это зависит от типа клетки, стадии ее дифференцировки и функционального состояния [1].

Известно несколько генов, блокирующих развитие апоптоза, *bcl-2*, *bcl-x*, *bag-1*. Продуктом гена *bcl-2* является митохондриальный белок Bcl-2. Экспрессия этого белка обнаружена именно в тех клетках, которые устойчивы к апоптозу. Механизм его антиапоптотического действия точно не установлен. Возможно, это действие связано с антиоксидантной активностью Bcl-2 и с предотвращением образования липидных перекисей, участвующих в запуске апоптоза [3]. Есть данные о том, что реализация действия рассматриваемых защитных факторов связана с инактивацией родственного фактора,

обладающего противоположным влиянием, — Bax. Bax способствует формированию протеиназы Ich-1b — одного из ключевых ферментов апоптоза. При образовании гетеродимера Bax-Bcl-2 эта активность Bax нейтрализуется. Имеется целое семейство факторов, родственных Bax и способствующих развитию апоптоза — Bak, Bik, Bad [3].

Роль апоптоза в процессе развития почки.

Биологическая роль апоптоза состоит в регуляции численности клеточных популяций, начиная с самых ранних этапов развития органов. В течение почечного развития происходят интенсивные процессы как пролиферации, так и апоптоза клеток. Развитие органа зависит от взаимодействия клетки и окружающей ткани, что и происходит при формировании почки. В процессе развития индуктивная передача сигналов между мезенхимой и эпителием контролирует органогенез всех трех типов почек — пронефроса, мезонефроса и метанефроса. Финские исследователи [15] на первый план выдвигают роль факторов транскрипции, сигнальных молекул, факторов роста и их рецепторов, а также компонентов экстрацеллюлярного матрикса в развитии почки. Отсюда можно сделать вывод, что нарушения взаимодействия между клеткой и окружающей тканью, а также мутации генов, кодирующих факторы роста и дифференцировки клеток почек, могут приводить к аномалиям развития почек за счет активации апоптоза. Так, новозеландские ученые [27] установили, что ген *PAX2* — один из членов семейства генов развития, который высоко содержится в ДНК-закрепляющих доменах, кодирует фактор транскрипции, экспрессирующийся в течение эмбрионального развития, в частности, в мочевыделительной системе. Мутация этого гена приводит к аномалиям развития почек — в подавляющем большинстве случаев к гипоплазии. Дисплазия почек представляет собой уникальную модель нарушенного эпителиально-мезенхимального взаимодействия, которое приводит к образованию уродливых разветвлений канальцев, окруженных недифференцированными и метапластическими мезенхимальными клетками. Английские ученые [33] установили, что диспластический эпителий человека экспрессирует фактор транскрипции *PAX2*, фактор выживания *bcl-2* и молекулу клеточной адгезии и сигнализации галектин-3. Постоянная экспрессия этих генов приводит к пролиферации диспластических кист и, следовательно, к массивному росту мультикистозных почек. Было обнаружено заметное усиление апоптоза в недифференцированных тканях вокруг диспластического эпителия, что может служить возможным механизмом регресса (инволюции) диспластических мультикистозных почек — факта, давно установленного и подтвержденного [6, 24]. Поэтому, несмотря на

то, что такие почки не могут выполнять экскреторную функцию, было бы неправильно рассматривать их как нефункционирующие органы, потому что они высокоактивны в экспрессии генов и клеточном обороте. Дальнейшее изучение «молекулярных повреждений» при аномалиях развития почек открывает перспективу внедрения новых терапевтических вмешательств, приводящих к усилению дифференцировки клеток предшественников.

Известно, что в пролиферации и дифференцировке клеток почек принимает участие экстрацеллюлярная сигнал-регулирующая киназа-ERK (из семейства митоген-активирующих протеин-киназ), в то время как киназа того же семейства JNK (с-Jun N-terminal kinase) ингибирует клеточный рост и индуцирует апоптоз [23]. Это подтверждено исследованиями [23], согласно которым, в нефрогенной зоне эмбриональной почки клетками бластемы, мезенхимальными клетками и эпителием зародыша мочеточника активно экспрессировалась ERK. В то же время в неонатальной почке ERK преобладала в глубоких отделах коркового слоя и мозговом слое почек, что авторы связывают с созреванием канальцев. JNK была экспрессирована клетками канальцев и подоцитами взрослой почки. Получены противоречивые данные, касающиеся киназы p38. Ранее указывалось, что ее экспрессия сопровождалась ингибированием роста клеток и апоптозом, в исследованиях [23] выявлено, что ее экспрессия выше в развивающейся почке, чем в зрелой. В последнее время большая роль в регуляции изменений числа клеток (пролиферации или апоптоза), а также регуляции изменений размера клеток (гипертрофии) клубочков и тубулоинтерстиция в ответ на иммунные и неиммунные формы повреждения отводится регуляторным белкам клеточного цикла (циклическим и циклин-зависимым киназам и их ингибиторам) [30].

Апоптотические механизмы клеточной смерти при повреждении канальцев почек включают активацию эндонуклеаз и некоторых медиаторов (оксидантов, каспаз и керамидов), которые регулируют этот процесс [32]. Для химического апоптоза клеток почечного эпителия характерной чертой на заключительном этапе является активация каспазы-3 [34]. Существуют свидетельства о вовлечении в процесс программированной клеточной смерти ангиотензина II, однако механизмы этого действия еще недостаточно ясны [19]. Получены данные [12], что ингибиторы ангиотензина II (эналаприл, лозартан) способны ослаблять экспрессию апоптотических генов. Известно, что активация Fas-рецепторов посредством FasL — цитокина клеточной мембраны — приводит к апоптозу клеток. Обнаружено, что в нормальных (здоровых) клетках почек крыс и мышей присутствует

мРНК FasL и главным участком экспрессии FasL является проксимальный тубулярный эпителий, который в обычных условиях Fas — резистентен [17]. Однако при высоких концентрациях FasL или при стимуляции клеток эпителия проксимальных канальцев воспалительными медиаторами (фактор некроза опухоли — альфа, гамма-интерферон и липополисахарид) они увеличивали клеточную поверхность экспрессии Fas и становились чувствительными к Fas-индуцированному апоптозу. Авторы делают вывод, что экспрессия FasL, свойственная нормальным почечным клеткам, может играть роль в поддержании гомеостаза клеток нормальной (здоровой) почки и при ее повреждении [7].

Апоптоз в модели обструктивного повреждения почки. Односторонняя обструкция мочеточника (ООМ) — модель повреждения почки, характеризующаяся прогрессирующим тубулоинтерстициальным фиброзом при относительной незатронутости гломерул и без развития нефрогенной гипертензии или нарушений липидного метаболизма. Эта модель широко используется для изучения особенностей морфогенеза почки в неблагоприятных условиях. Апоптоз является доминирующим механизмом клеточного ответа при хроническом повреждении почки, вызванном обструкцией [15], и сопровождается усилением клеточной пролиферации в интерстиции [11,16]. Обструкция мочеточника индуцирует образование канальцевых и клубочковых кист и останавливает развитие почки [5, 16]. Дисрегуляция апоптоза, по мнению R.L.Chevalier и соавт. [5], может быть ответом на повреждение почки, вызванное ООМ, и лежать в основе развития кистозных заболеваний почки или почечных дисплазий. При исследовании последствий обструкции уретры по данным аутопсий американские ученые обнаружили [28] выраженные диспластические и кистозные изменения в почках, причем отмечалась обратная корреляция между степенью почечной дисплазии и гестационным возрастом, в котором произошла обструкция, в противоположность кистозным изменениям. Анализ фрагментов ДНК почечной ткани показал усиление апоптоза в мезенхимальных и тубулярных клетках во всех случаях эмбриональной обструктивной уропатии, вызванной обструкцией уретры [28]. Многими исследователями доказано усиление апоптоза клеток канальцев и интерстиция при ООМ в развивающейся почке [5, 10—12, 16, 22, 28]. Механизм активации программированной гибели клеток, по мнению одних, связан с ингибированием экспрессии bcl-2 в канальцах почки при хронической обструкции мочеточника [5], по данным других ученых [11] отсутствие ингибитора p27 циклин-зависимых киназ (регуляторов клеточного цикла) приводит к усилению пролиферации клеток тубулярного эпителия и апоптозу в условиях ООМ, в то время как ингибитор p21 служит

для ограничения пролиферации миофибробластов в интерстиции обструктивной почки. Апоптотические изменения клеток канальцев почек ассоциировались с увеличением содержания проапоптотического протеина Вах и снижением антиапоптотического протеина Bcl-2 [16]. Эти результаты соответствуют гипотезе, что Bcl-2 подавляет апоптоз клеток почечного канальцевого эпителия [5]. Одним из возможных механизмов, с помощью которого почка сама себя защищает от апоптоза, вызванного обструкцией мочевыводящих путей, является активация экспрессии гена гепарин-связанного эпидермального фактора роста в клетках почечного эпителия, оказывающего цитопротективный эффект в условиях ООМ в ответ на апоптотические сигналы [22]. Однако в гладкомышечных клетках лоханки при тех же условиях не выявлено усиления экспрессии этого гена. Другие исследователи [12] отмечают нефропротекторный эффект биофлавоноидов (куркумин, кверцетин) и ингибиторов ангиотензина II (эналаприл, лозартан) при ООМ благодаря их способности ослаблять экспрессию апоптотических и хемокинных генов (кодирующих факторы хемотаксиса). Показано, что остеогенный протеин-1 (ОП-1) предотвращает интерстициальное воспаление и фиброз, вызванные ООМ [10]. Механизм индуцированной остеогенным протеином-1 защиты почки связан с предупреждением канальцевой атрофии, сохранением целостности тубулярного эпителия в результате блокирования стимуляции эпителиальными клетками апоптоза, вызванного ООМ.

Апоптоз и экстрацеллюлярный матрикс. Роль компонентов экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ) в активации или подавлении апоптоза широко изучается [9, 18, 21, 26, 30]. Так, установлено, что отделение эпителиальных клеток собирательных канальцев мозгового и коркового слоя почек мышей от матрикса индуцирует апоптоз [26]. Активация p38 митоген-активирующей протеин-киназы индуцирует подавление взаимодействия клеток с ЭЦМ, но не участвует непосредственно в апоптозе. Для апоптоза, вызванного отделением клеток от ЭЦМ, характерна активация каспазы-8 [26]. Американскими учеными [21] выдвинута гипотеза, согласно которой компоненты ЭЦМ могут отличаться по способности поддерживать выживаемость клеток мезангиума путем подавления апоптоза. С помощью исследований *in vitro* обнаружено, что коллаген IV типа и ламинин (компоненты нормального ЭЦМ) защищают мезангиальные клетки крыс от апоптоза. Напротив, коллаген I типа, фибронектин и остеонектин, которые экспрессируются при воспалении клубочков почек, не способствуют выживанию мезангиальных клеток. Однако апоптоз-ингибирующий эффект коллагена IV типа и ламинина не был связан с изменением содержания в клетке апоптоз-регулирующих белков из

семейства Bcl-2. Таким образом, выживаемость гломерулярных мезангиальных клеток зависит от их взаимодействия с ЭЦМ. Другие исследователи считают [9, 18], что баланс между накоплением компонентов ЭЦМ и его деградацией может играть роль в развитии и прогрессии нефросклероза. Так, склеротический процесс может быть даже полностью обратим, если терапевтическими вмешательствами усилить процессы деградации матрикса путем увеличения протеолитической активности и ослабить действие ингибиторов деградации матрикса. Деградация протеинов ЭЦМ происходит под действием протеаз, особенно матрикса металлопротеиназ, которые можно классифицировать на четыре основные группы: интерстициальные коллагеназы, желатиназы, стромелизины и металлопротеиназы мембранного типа. В почках эти ферменты синтезируются собственными гломерулярными клетками и клетками канальцевого эпителия [18]. Есть данные, что металлопротеиназы вовлечены в процесс регуляции клеточной пролиферации и апоптоза [18]. Однако при нефропатиях (главным образом, при гломерулонефритах и диабетической нефропатии) металлопротеиназы играют двойную роль как ферменты антифиброзного действия и как провоспалительные медиаторы. По-видимому, точная биологическая функция металлопротеиназ при каждом конкретном заболевании почек зависит от уровня их активности и от течения заболевания (острое или хроническое).

Роль апоптоза в патогенезе некоторых заболеваний почек. Ответ на повреждение клубочковых или тубулоинтерстициальных клеток при большинстве форм заболеваний почек включает изменение в числе клеток (пролиферация или апоптоз) и в размере клеток (гипертрофия). Аномалия клеточного числа — характерная черта заболеваний почек. При гломерулярном воспалении доказан апоптоз клеток мезангиума [21] и других клеток. Кроме того, поствоспалительное рубцевание характеризуется изменениями в составе экстрацеллюлярного матрикса и прогрессирующей потерей нормальных клеток, приводя к прогрессии и необратимости гломерулосклероза. То есть, потеря клеток может происходить в процессе острого воспаления и поствоспалительного рубцевания почки [21]. Как указывалось ранее, выживание мезангиальных клеток зависит от взаимодействия с ЭЦМ [21]. При повреждении почки в молекулярной регуляции апоптотической смерти клетки играют роль факторы выживания и летальности во внеклеточном микроокружении, а также внутриклеточные регуляторы апоптоза типа рецепторов смерти, проапоптотических и антиапоптотических протеинов, митохондрий и каспаз. Кроме того, доказана роль апоптоза в генезе, персистенции, прогрессии и прекращении повреждения почек [25]. В ряде исследований [7, 8] показано, что аминокликозидные анти-

биотики (гентамицин, в частности) в дозах ниже терапевтического уровня индуцируют апоптоз эпителия проксимальных канальцев у крыс. Апоптоз развивался почти линейно в зависимости от времени и концентрации лекарства. Гентамицин-индуцированный апоптоз при тех же условиях развивался и в культуре эмбриональных фибробластов [7]. По мнению исследователей, проводивших это изучение, способность гентамицина к индукции апоптоза тубулярных клеток вероятно связана с его способностью концентрироваться в эпителии канальцев при системном введении. В других исследованиях отмечено, что гентамицин-индуцированный апоптоз в клетках проксимального тубулярного эпителия происходил в отсутствие некроза и коррелировал с пролиферативным ответом тубулярных и перитубулярных клеток [8]. В сравнительном изучении эффекта аминогликозидов различных поколений выявлено, что для гентамицина, и в меньшей степени для амикацина и изепамицина, отмечался параллелизм между степенью лекарственно-индуцированного фосфолипидоза (фосфолипидов коркового слоя почки), апоптоза и пролиферативного ответа. В то же время нетилмицин вызывал значимый фосфолипидоз, но более умеренный апоптоз и пролиферативный ответ. Авторы высказывают предположение, что апоптоз является одним из механизмов повреждения почки в структуре нефротоксичности аминогликозидных антибиотиков. Поэтому более безопасным является использование нетилмицина, а также амикацина и изепамицина. Другими учеными [4] было установлено, что циклоспорин А индуцирует апоптоз в разных линиях почечных клеток посредством индукции NO (оксид азота)-синтазы через протеин p53. Этот эффект играет роль в нефротоксичности циклоспорина А. Немаловажным является изучение роли токсинов бактерий, учитывая высокую частоту инфекций мочевых путей среди заболеваний почек. Так, в изучении *in vitro* установлено [14], что вероцитотоксин-1, продуцируемый *Escherichia coli*, непосредственно индуцирует апоптотическую смерть клеток эпителия проксимальных канальцев человека, а ко-инкубация его с фактором некроза опухоли-альфа усиливала вероцитотоксин-индуцированный апоптоз. В работе K.G.Stravodimos и соавт. [31] выявлена способность *Escherichia coli* стимулировать апоптоз мононуклеаров, инфильтрирующих ткань почки в ходе воспаления, что усиливает ее вирулентность и играет роль в образовании внутритканевых почечных рубцов. Существуют данные, что активация Fas-рецепторов посредством цитокина клеточной мембраны Fas ligand стимулирует апоптоз гломерулярных клеток и участвует в гибели клеток канальцев при острой почечной недостаточности [17]. Теми же исследователями было установлено тотальное увеличение экспрессии FasL мРНК и FasL-про-

теина гломерулярными клетками при двух разных моделях клубочкового повреждения — у крыс с иммунокомплексным пролиферативным гломерулонефритом и у мышей с *lupus*-нефритом. На модели мезангиопролиферативного гломерулонефрита у крыс [18] повышение пролиферации мезангиальных клеток было связано с повышением экспрессии матрикс-металлопротеиназ-2 (ММП-2) и накоплением протеинов экстрацеллюлярного матрикса. При сахарном диабете повышение плазменной концентрации ММП-9 является ранним маркером диабетической нефропатии. Эти варианты повреждения почек могут быть уменьшены синтетическими ингибиторами ММП [17]. Авторы выдвигают гипотезу, основанную на способности ММП к деградации компонентов ЭЦМ, согласно которой неправильная регуляция ММП и их ингибиторов может играть важную роль в прогрессии нефропатий. Однако до сих пор не установлено, является ли неправильная регуляция ММП и их ингибиторов причиной или результатом заболеваний почек [18].

Известно, что активированные нейтрофилы играют важную роль в патогенезе гломерулонефрита, ОПН и других воспалительных заболеваний почек. Нейтрофилы вызывают апоптоз, а некоторые воспалительные медиаторы замедляют этот процесс. Таким образом, разрешение нейтрофил-индуцированного воспаления основывается в значительной степени на удалении апоптотических нейтрофилов. В работе [13] установлено, что интерлейкин-8 и гранулоцит-макрофагальный колониестимулирующий фактор задерживают нейтрофильный апоптоз путем стимуляции экстрацеллюлярной сигнал-регулирующей киназы (ERK) и фосфоинозитид-3-киназы.

При ХПН плохой прогноз отчасти предопределяет атрофия канальцев почек, немаловажную роль в которой принимает Fas-опосредованный апоптоз клеток тубулярного эпителия [29]. Выявлено, что интерлейкин-1 — альфа и фактор некроза опухоли-альфа секретируются при ХПН в исследованиях *in vitro* и стимулируют повышение экспрессии Fas в культуре клеток канальцевого эпителия [29]. Таким образом, согласно этим данным, Fas-механизм приводит к смерти клеток почечного эпителия и является причиной тубулярной атрофии при ХПН.

Некроз и апоптоз. Смерть клетки явилась важной и захватывающей областью изучения. И хотя на сегодня признаны два вида клеточной гибели — некроз и апоптоз, немаловажным оказалось признание, что механизмы, традиционно связанные с апоптотическим вариантом смерти клетки, наблюдались при некротической форме повреждения. Путь, по которому пойдет клетка, зависит от происхождения (природы) инициирующего токсического агента и от серьезности ишемического повреждения. И вполне вероятно, что биохимические каскад-

ные реакции, приводящие к апоптотической или некротической форме смерти клетки, активируются почти одновременно и могут иметь некоторые общие пути [32]. Установлено, что оксалат-метаболит, экскретируемый почками, вызывает оксидантный стресс и смерть почечных клеток при патофизиологических концентрациях [20]. Однако, оксалат-индуцированная смерть клеток имеет характеристики как апоптотической, так и некротической форм клеточной смерти. Существуют данные, что одни и те же токсины вызывают апоптоз при одних условиях и некроз при других [20, 33]. Характер ответа имеет важные последствия для поврежденной ткани, в которой некротические клетки вызывают воспалительный ответ, тогда как апоптотические клетки — нет. Получены данные, что цистеин — токсический метаболит — стимулирует некроз или апоптоз клеток почек в зависимости от химической структуры его конъюгатов и от антиоксидантного статуса [34]. Известно, что некроз ассоциируется с действием вредоносных агентов и обстоятельств, приводящих к нарушению целостности клеточной мембраны (вследствие повреждения или формирования пор) и изоляции внутренней среды клет-

ки от ее окружения, тогда как апоптоз может быть вызван действием поступающих извне сигналов, которые сами по себе не являются токсичными или деструктивными. В естественных условиях первый тип гибели клеток может реализоваться при действии факторов агрессивной природы и реакции на них организма (что выражается, например, в лизисе микробных клеток с участием комплемента), но едва ли играет существенную роль в нормальной жизнедеятельности организма. Классические причины, приводящие к некрозу клетки, гипертермия, ингибирование окислительного фосфорилирования, гликолиза или цикла Кребса, гипоксия, действие комплемента или различных токсинов. Апоптоз, напротив, является обязательным компонентом жизни многоклеточных организмов, одновременно внося вклад в реакцию клеток на внешние воздействия и проявления иммунной защиты. Индукцию апоптоза могут осуществлять такие неспецифические факторы как температура, токсические агенты, оксиданты, свободные радикалы, гамма и УФ-излучение, бактериальные токсины и др. Но при увеличении дозы соответствующего агента развивается некроз клетки (таблица).

Сравнительная характеристика апоптоза и некроза клеток (по А.А.Ярилину [2]).

Показатель	Апоптоз	Некроз
Причинный фактор	Сигнал, воспринимаемый мембранными рецепторами, или отсутствие физиологического сигнала	Токсичные и мембранотропные агенты, неадекватные внешние условия
Скорость развития	1-12 ч	В пределах 1 ч
Причины гибели клетки	Деградация ДНК, нарушение работы генов, энергетики клетки	Нарушение целостности мембраны
Локализация первичного повреждения	Обычно в ядре	Обычно в клеточной мембране
Изменение размера клетки	Уменьшение (сморщивание)	Увеличение (набухание)
Изменение ядра	Конгломераты хроматина, прилежащие к мембране, пикноз, фрагментация	Набухание
Изменения в цитоплазме	Конденсация цитоплазмы, уплотнение гранул	Лизис гранул, разрыв их мембран
Изменение клеточной мембраны	Потеря микроворсинок, образование пузырей	Нарушение целостности
Состояние ДНК	Разрывы с образованием сначала крупных, затем мелких фрагментов	Неупорядоченная деградация
Энергозависимость	Зависит	Не зависит
Зависимость от синтеза макромолекул	Обычно зависит от синтеза РНК и белка	Не зависит
Примеры проявления у животных	Метаморфоз, гормонозависимая атрофия, интерфазная радиационная гибель лимфоцитов, отрицательная селекция лимфоцитов	Гибель клеток от гипоксии, действия ядов и токсинов, вирусный цитоллиз, комплемент-зависимый цитоллиз
Методы выявления:		
морфологические	Сморщивание клетки	Набухание клетки
тинкториальные	Ослабление окрашиваемости ДНК-тропными красителями	Восприятие суправитальных красителей
цитофлуорометрические	Уменьшение размеров клеток, гиподиплоидность, дифференцированное окрашивание комбинацией красителей	—
электрофоретические	Формирование «лесенки» при электрофорезе ДНК	Размазанное пятно при электрофорезе ДНК

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение роли апоптотических процессов в норме и при патологии открывает новые механизмы в понимании патогенеза аномалий развития и заболеваний почек и определяет возможность новых терапевтических вмешательств. Наличие большого количества неизвестных и малоизученных моментов делает эту область науки одной из самых изучаемых и перспективных в настоящее время.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Белушкина Н.Н. Роль апоптоза в патогенезе заболеваний. <http://science-faculty.net.ru/lek/apoptosis.htm>. 1997.
2. Ярилин А.А. Апоптоз и его место в иммунных процессах // Иммунология.—1996.—№ 6.—С. 10–15.
3. Ярилин А.А. Основы иммунологии. — М.: Медицина, 1999.—С. 308–313.
4. Amore A., Emancipator S.N., Cirina P. Nitric oxide mediates cyclosporine-induced apoptosis in cultured renal cells // *Kidney Int.*—2000.—Vol. 57, № 4.—P. 1549–1559.
5. Chevalier R.L., Smith C.D., Wolstenholme J. Chronic ureteral obstruction in the rat suppresses renal tubular Bcl-2 and stimulates apoptosis // *Exp. Nephrol.*—2000.—Vol. 8, № 2.—P. 115–122.
6. Cochat P pour la Societe francaise de nephrologie pediatrique. La dysplasie renale multikystique: etude multicentrique // *Ann. Pediatr (Paris)*.—1994.—Vol. 41.—P. 24–31.
7. El-Moudden-M., Laurent G., Mingeot-Leclercq M.P. Gentamicin-induced apoptosis in renal cell lines and embryonic rat fibroblasts // *Toxicol. Sci.*—2000.—Vol. 56, № 1.—P. 229–239.
8. El-Moudden-M., Laurent G., Mingeot-Leclercq M.P. Apoptosis in renal proximal tubules of rats treated with low doses of aminoglycosides // *Antimicrob. Agents. Chemother.*—2000.—Vol. 44, № 3.—P. 665–675.
9. Fogo A.B. Glomerular hypertension, abnormal glomerular growth, and progression of renal diseases // *Kidney Int.*—2000.—Vol. 57, suppl. 75.—P. S15–S21.
10. Hruska K.A., Guo G., Wozniak M. Osteogenic protein-1 prevents renal fibrogenesis associated with ureteral obstruction // *Amer. J. Physiol. Renal. Physiol.*—2000.—Vol. 279, № 1.—P. 130–143.
11. Hughes J., Brown P., Shakland S.J. Cyclin kinase inhibitor p21CIP1/WAP1 limits interstitial cell proliferation following ureteric obstruction // *Amer. J. Physiol.*—1999.—Vol. 277 (6 pt. 2).—P. F948–F956.
12. Jones E.A., Shahed A., Shoskes D.A. Modulation of apoptotic and inflammatory genes by bioflavonoids and angiotensin II inhibitor in ureteral obstruction // *Urology.*—2000.—Vol. 56, № 2.—P. 346–351.
13. Klein J.B., Rane M.J., Scherzer J.A. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor delays neutrophil constitutive apoptosis through phosphoinositide 3-kinase and extracellular signal-regulated kinase pathways // *J. Immunol.*—2000.—Vol. 164, № 8.—P. 4286–4291.
14. Kodama T., Nagayama K., Yamada K. Induction of apoptosis in human renal proximal tubular epithelial cells by *Escherichia coli* verocytotoxin 1 in vitro // *Med. Microbiol. Immunol. Berl.*—1999.—Vol. 188, № 2.—P. 73–78.
15. Kuure S., Voulteenahto R., Vainio S. Kidney morphogenesis: cellular and molecular regulation // *Mech. Dev.*—2000.—Vol. 92, № 1.—P. 31–45.
16. Liapis H., Yu H., Steinhardt G.F. Cell proliferation, apoptosis, Bcl-2 and Bax expression in obstructed opossum early metanephron // *J. Urology.*—2000.—Vol. 164, № 2.—P. 511–517.
17. Lorz C., Ortiz A., Justo P. Proapoptotic Fas ligand is expressed by normal kidney tubular epithelium and injured glomeruli // *J. Amer. Soc. Nephrol.*—2000.—Vol. 11, № 7.—P. 1266–1277.
18. Marti H.P. Role of matrix metalloproteinases in the progression of renal lesions // *Press. Med.*—2000.—Vol. 29, № 14.—P. 811–817.
19. Meggs L.G., Kodali P. Emerging concepts in antihypertensive therapy: the benefits of angiotensin II blockade // *J. Assoc. Acad. Minor. Phys.*—1999.—Vol. 10, № 2.—P. 34–43.
20. Miller C., Kennington L., Cooney R. Oxalate toxicity in renal epithelial cells: characteristics of apoptosis and necrosis // *Toxicol. Appl. Pharmacol.*—2000.—Vol. 162, № 2.—P. 132–141.
21. Mooney A., Jackson K., Bacon R. Type IV collagen and laminin regulate glomerular mesangial cell susceptibility to apoptosis via beta(1) integrin-mediated survival signals // *Amer. J. Pathol.*—1999.—Vol. 155, № 2.—P. 599–606.
22. Nguyen H.I., Bride S.H., Badawy A.B. Heparin-binding EGF-like growth factor is up-regulated in the obstructed kidney in a cell- and region-specific manner and acts to inhibit apoptosis // *Amer. J. Pathol.*—2000.—Vol. 156, № 3.—P. 889–898.
23. Omori S., Hida M., Ishikura K. Expression of mitogen-activated protein kinase family in rat renal development // *Kidney Int.*—2000.—Vol. 58, № 1.—P. 27–37.
24. Orejas G., Malaga S., Santos F. Multicystic dysplastic kidney: absence of complications in patients treated conservatively // *Child. Nephrol. Urol.*—1992.—Vol. 12.—P. 35–39.
25. Ortiz A., Lorz C., Catalan M.P. Role and regulation of apoptotic cell death in the kidney. Y2K update // *Front. Biosci.*—2000.—Vol. 5.—P. D735–D749.
26. Park M., Lee R.H., Lee S.H., Jung J.S. Apoptosis induced by inhibition of contact with extracellular matrix in mouse collecting duct cell // *Nephron.*—1999.—Vol. 83, № 4.—P. 341–351.
27. Porteous S., Torban E., Cho N.P. Primary renal hypoplasia in humans and mice with PAX2 mutations: evidence of increased apoptosis in fetal kidneys of PAX2(1 Neu)+/- mutant mice // *Hum. Mol. Genet.*—2000.—Vol. 9, № 1.—P. 1–11.
28. Poucell-Hatton S., Huang M., Bannykh S. Fetal obstructive uropathy: patterns of renal pathology // *Pediatr. Dev. Pathol.*—2000.—Vol. 3, № 3.—P. 223–231.
29. Schelling J.R., Cleveland R.P. Involvement of Fas-dependent apoptosis in renal tubular epithelial cells deletion in chronic renal failure // *Kidney Int.*—1999.—Vol. 56, № 4.—P. 1313–1316.
30. Shankland S.J., Wolf G. Cell cycle regulatory proteins in renal diseases: role of hypertrophy, proliferations, and apoptosis // *Amer. J. Physiol. Renal. Physiol.*—2000.—Vol. 278, № 4.—P. F515–F529.
31. Stravodimos K.G., Singhal P.C., Sharma S. *Escherichia coli* promotes macrophages apoptosis // *J. Endourol.*—1999.—Vol. 13, № 4.—P. 273–277.
32. Ueda N., Shah S.V. Role of endonucleases in renal tubular epithelial cells injury // *Exp. Nephrol.*—2000.—Vol. 8, № 1.—P. 8–13.
33. Woolf A.S., Winyard P.J. Gene expression and cell turnover in human renal dysplasia // *Histol. Histopathol.*—2000.—Vol. 15, № 1.—P. 159–166.
34. Zhan Y., van-de-Water B., Wang Y., Stevens J.L. The roles of caspase-3 and bcl-2 in chemically-induced apoptosis but not necrosis of renal epithelial cells // *Oncogene.*—1999.—Vol. 18, № 47.—P. 6505–6512.

Поступила в редакцию 21.08.2001 г.

© И.Ш.Мухаметзянов, 2001
УДК 616.61-008.64-089.168:615.811.1:615.38:615.036

И.Ш.Мухаметзянов

ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ТЕРМИНАЛЬНОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ МЕТОДОМ ГЕМОДИАЛИЗА

I.Sh.Mukhametzyanov

ASSESSMENT OF RESULTS OF TREATMENT OF TERMINAL RENAL FAILURE PATIENTS BY HEMODIALYSIS

Казанская медицинская академия, Татарстан, Россия

Ключевые слова: хроническая почечная недостаточность, гемодиализ.

Key words: chronic renal failure, hemodialysis.

Вопросы обеспечения больных с терминальной почечной недостаточностью заместительными видами лечения являются крайне актуальными. При некотором росте числа больных (на 6%), получающих это лечение за последние два года (регистр Российского Диализного общества за 1999 г.) сохраняется негативная тенденция в обеспечении доступности данного вида помощи сельскому населению страны. Концентрация отделений в крупных городах и невозможность пожизненного лечения больного в удалении на несколько сотен километров от своего дома в течение ряда лет делает для них эту помощь практически недоступной [1].

С учетом этого нам представлялось интересным оценить характер этой группы больных, уже получающих заместительное лечение и наметить пути решения проблемы обеспечения права больного на получение данной помощи вне зависимости от места его проживания, ориентировочно оценить необходимый объем финансирования и пути оптимизации деятельности отделений заместительного лечения этой группы больных во междиализный период лечения.

По данным ряда авторов, за период 1994–1995 гг. стоимость лечения усредненного больного с терминальной почечной недостаточностью (ТПН) методом гемодиализа (ГД) в США составляла \$63 340 в год, что оказалось на 9,8% выше запланированной. При этом, терапия пациентов, получающих госпитальный диализ привела к удорожанию индивидуальной программы лечения на 37–40%. Почти половина затрат на стационарного больного приходилась на издержки двух категорий — стоимость места в палате и стоимость госпитального ГД. В ре-

зультате проведенных исследований было установлено, что только одно уменьшение длительности стационарного периода лечения при сохранении его качества могут привести к значимому сокращению стоимости диализной программы [2, 5, 7, 11].

Наряду с этим отмечалось, что в отличие от европейских стран, пациенты, получающие ГД лечение в США, как правило, получают это лечение недолго, часто госпитализируются в стационары, что обходится системе Medicare более чем в \$4 миллиарда в год. У четверти этих пациентов назначенная доза ГД не соответствует фактической. Авторами рассмотрена и зависимость уровня, и длительности госпитализации больных от дозы ГД и объема восполнения затрат из системы Medicare. Установлено, что уменьшение дозы ГД на каждые 0,1 ед. приводит к увеличению частоты госпитализации на 1,11 раза, длительность госпитализации возрастет в 1,12 раза, а рост расходов Medicare составляет, в среднем, \$940 на одного больного в год. Таким образом, только одно соблюдение персоналом условий по обеспечению больному дозы диализа с коэффициентом 1,2 за сеанс в условиях США снижает расходы Medicare на стационарных больных на \$150 миллионов в год [6, 10].

В ряде исследований, посвященных вопросу раннего ввода больного с ТПН в диализную программу, было выявлено, что и это позволяет уменьшить риск развития осложнений диализа, обеспечить оптимальный диализный режим, улучшить подготовку пациента к длительному лечению и снизить ее общую стоимость [9].

По данным центра диализа г. Ванкувер, ранний ГД дает возможность перевода

76% больных на амбулаторное лечение уже в первый месяц, при этом продолжительность госпитального периода составляла от 6,5 до 13,5 дней, а снижение затраты на диализное лечение составляло около \$4 000 на одного больного в год [3].

По мнению ряда авторов, причинами, вызывающими удлинение сроков госпитализации были возраст более 65 лет, поздняя госпитализация, неэффективность сосудистого доступа [4, 8].

К сожалению, аналогичных исследований в России не было. С учетом этого нам представилось интересным проанализировать показатели деятельности отделения гемодиализа и дневного стационара Казанского городского центра внепочечных методов очищения организма (КЦВМОО) при клинической больнице № 6 в аспектах, характеризующих популяцию больных, деятельность отделения и эффективность проводимой в центре методики медицинской реабилитации. Актуальность рассматриваемых вопросов была связана и с определением путей повышения экономической и организационной эффективности управления службой диализа всей республики.

Деятельность стационара и дневного стационара отделений гемодиализа во многом связана с числом диализных мест и интенсивностью их использования. В КЦВМОО, при наличии 23 диализных мест в смену и режиме работы в три смены шесть дней в неделю, максимальное расчетное число обслуживаемых больных равно 138. Лечение этих пациентов пожизненное, что обуславливает у них отсутствие законченного случая терапии и необходимость периодических госпитализаций для коррекции как самого лечения ТПН, так и сопутствующих заболеваний и осложнений.

Как известно, терапия ТПН методом ГД проводится либо в форме госпитального гемодиализа, когда пациент, по тем или иным причинам находится в стационаре ЛПУ, либо амбулаторно, в дневном стационаре. Движение больных с ТПН происходит только в рамках этих отделений и обусловлено либо принятием на лечение новых пациентов, либо переводом одних и тех же больных из одного стационара в другой. При этом, чем больше больных из всей популяции получающих лечение находятся на амбулаторном лечении, тем выше степень медицинской реабилитации.

В общебольничном стационаре получают терапию несколько групп пациентов:

1. Пациенты с острой почечной недостаточностью (ОПН), у которых имеется законченный случай лечения по мере их выздоровления.

2. Пациенты (ТПН), впервые поступившие для первичной реабилитации, перевода их в состояние субремии и для формирования постоянного сосудистого доступа.

3. Пациенты с ХПН, уже получающие ГД лечение, но, в связи с присоединением или обострением сопутствующих заболеваний, усилением явлений уремии, осложнениями самой процедуры ГД, нуждающиеся в их коррекции.

4. Пациенты, местожительство которых на значительном удалении от диализного отделения (свыше 100 км), что вынуждает их проживать в отделении и/или пациенты, не способные себя обслужить в связи с тяжестью заболевания и отсутствием родственников.

Контингент больных с ТПН достаточно стабилен, и об эффективности используемых технологий лечения можно судить по расширению популяции амбулаторных больных.

Отделение гемодиализа и дневного стационара КЦВМОО располагает 30 койками круглосуточного стационара и 40 койками дневного стационара. С учетом специфики отделения койки круглосуточного стационара разделены на койки для больных, инфицированных вирусами гепатитов «В» и «С» и неинфицированных. Поэтому полнота заполнения отделения зависит, в том числе, и от того, является ли поступающий в него больной инфицированным (носителем) вирусов гепатита или нет.

Как видно из табл. 1 за рассматриваемый период динамика числа поступивших больных в стационар имеет тенденцию к снижению. Причем, процент первичных больных (вновь принятых на лечение) значительно ниже, чем госпитализированных два и более раз в год — от 43% первичных в 1998 г. до 31,5% в 2000 г. в круглосуточном стационаре. В дневном стационаре сохраняется та же тенденция — от 50,7% повторных госпитализаций в 1998 г. до 63,3% в 2000 г.

Рост числа повторно госпитализируемых в году (на 25% за 3 года) сопровождается снижением летальности в популяции (с 14,6% в 1998 г. до 13,6% в 2000 г.), что может свидетельствовать и об улучшении медицинской реабилитации больных и увеличении продолжительности их жизни.

Согласно нормативу средняя занятость койки в году составляет 335 дней. Этот показатель по КЦВМОО стабильно превышает норматив на 7–8% (см. табл. 1), а койка работает практически круглогодично. Связано это с тем, что определенное число больных фактически занимают стационарную койку для проживания, а не для лечения.

Т а б л и ц а 4

Некоторые показатели, характеризующие летальность больных, получавших гемодиализное лечение в период с 1998 по 2000 гг.

Год	Летальность	Распределение умерших больных по полу (в %)		Всего гемодиализов у умерших больных	Число гемодиализов на одного использованного больного	Число гемодиализов на одного умершего больного	Распределение пула умерших больных по фактическому числу проведенных гемодиализов в пуле за время лечения (человек-гемодиализов)				Средняя длительность лечения умерших больных
		Мужчин	Женщин				Менее 30	30–50	50–100	Более 100	
1998	14,6	73	27	4029	99,1	183,1	6–14,1	4–41,5	3–87,0	9–390,7	15 мес
1999	12,6	68,7	31,3	3713	112	232	3–12,0	2–33,0	2–76,0	9–384,0	24 мес
2000	13,6	62,5	37,5	5762	114	360	2–5,5	0–0	0–0	12–464,0	32 мес

Т а б л и ц а 5

Показатели деятельности коек дневного стационара Казанского ЦВМО за 1998–2000 гг.

Год	Состояло на начало года	Поступило	Выписано		% летальности	% использования пропускной способности	Средняя занятость койки в году	Число использованных больных
			Всего	В том числе умерло				
1998	78	75	56	3	4,4	271,3	849,1	106
1999	97	70	67	1	1,4	299	935,9	117,5
2000	100	47	47	3	6,1	297,6	931,7	98,5

Год	Количество койко-дней	Число амбулаторных гемодиализов	Число гемодиализов на одного использованного больного	Средняя длительность пребывания больного на койке	Оборот койки
1998	33965	12522	118,1	320,4	2,6
1999	37438	13253	112,9	318,6	2,9
2000	37267	13615	138,4	378,3	2,5

Анализируя летальность больных с ТПН, ранее получавших ГД лечение, отмечается несколько достаточно наглядных тенденций (табл. 4):

1. Несмотря на стабилизацию общей популяции больных, существует тенденция к формированию ее кумулятивной генерации за счет снижения уровня их летальности. При этом (рассматривается госпитальная летальность в отделении гемодиализа КЦВМО) в структуре умерших больных преобладают мужчины (73%–68%–62%).

2. Рост числа стационарных гемодиализов у умерших позднее больных в пересчете на одного из них постоянно увеличивается (181–232–360), что может свидетельствовать не только о выживаемости больных, но и о формировании определенной группы пациентов, чья смертность, вероятно, зависит уже не от ТПН, а от ее осложнений или сопутствующих заболеваний. Это косвенно подтверждается и значительным ростом, за время наблюдения,

средней длительности лечения у умерших позднее (15 мес–24 мес–32 мес).

Нами также рассмотрено распределение умерших по числу сеансов ГД на одного больного. Отмечается две, достаточно ярко характеризующие качество медицинской реабилитации, тенденции. Первая заключается в том, что в группе больных с числом ГД менее 30 (т. е. срок лечения менее 2 мес — т. е. первичные пациенты) отмечается тенденция к утяжелению состояния, либо за счет инкурабельной ТПН, либо тяжелых сопутствующих заболеваний, приводящих к неэффективности ГД лечения и ранней смертности. Число ГД на одного умершего за период наблюдения снизилось с 14 до 5. Наряду с этим, формируется и другая группа больных (свыше 100 сеансов ГД или свыше 1 года лечения), в которой число ГД на одного пациента растет с 390 в 1998 г. до 464 в 2000 г. Но, если это рассмотреть в аспекте среднего числа ГД на одного больного в общей популяции, то рассматриваемый показатель стабилен в пределах 4 лет лечения.

Факт существования данной группы больных, находящихся в стационаре по социальным показаниям, а не по медицинским, подтверждается и ростом средней длительности пребывания больного на койке (на 38,5% за три года) при снижении оборота койки за этот же период с 4,8 до 3,4 (на 42%).

Из всей популяции больных группа повторно госпитализируемых в течение года за рассматриваемый период сократилась на 76%, хотя число использованных больных снизилось менее значительно (на 40%) при практически одинаковых показателях койко-дня и процента пропускной способности отделения. Таким образом, имеет место существование группы социально не реабилитированных больных.

Для более детального изучения этой группы пациентов нами был проведен анализ длительности стационарного периода лечения (см. табл. 1). Градация осуществлялась с шагом диапазонов в 3 мес. Отмечается относительная стабильность группы больных в диапазоне до 3 мес лечения — в среднем 25,3 дня. Эта группа формируется из первично принятых на ГД лечение больных с периодом медицинской реабилитации до 1 мес и последующим переводом на амбулаторное лечение. Относительная стабильность показателей отмечается в последующих трех группах (от 3 мес до 12 мес лечения). Но наиболее характерен показатель группы больных, длительность лечения которых превышает календарный год. В этой группе больных прирост числа койко-дней за три рассматриваемых года составил 112%.

В дополнение к указанному, нами были проанализированы еще два показателя — общее число госпитальных сеансов ГД и их количество в пересчете на одного использованного больного. При росте общего числа сеансов ГД за три года всего на 6%, их число на одного больного возросло на 48%.

При анализе показателя госпитализации больных не из района обслуживания (в нашем случае из районов республики, а не жителей г. Казани) необходимо отметить, что в общей популяции госпитализированных больных динамика данного показателя (20%–24,5%–32%) свидетельствует о постоянном росте числа этих больных, при этом, их доля в числе всех госпитальных сеансов ГД и, соответственно, койко-дней, не опускается ниже 60%.

С годами сформировалась группа больных, получающих госпитальное лечение в течение ряда лет по социальным показаниям. Из них 60–70% составляют жители районов республики, не способные по причине удаления

КЦВМОО от места их проживания или отсутствия средств на транспорт получать лечение в режиме амбулаторного диализа. Остальные 30–40% составляют жители г. Казани с осложнениями основного заболевания или ТПН (выраженной полинейропатией, анемией, сердечно-сосудистой патологией) и не способные самостоятельно передвигаться. Эти пациенты, занимая стационарные койки (пансионатный тип коек) снижают показатель уровня госпитализации (на 38% за три года) за счет занятости койки, тем самым, уменьшая возможность госпитализации по медицинским показателям других больных.

Формирование общей кумулятивной генерации больных с ТПН получающих ГД лечение в условиях КЦВМОО подтверждается и показателем длительности ГД лечения в общей популяции (табл. 2). Как видно из представленных материалов за рассматриваемый период образовалась устойчивая группа больных, длительность ГД лечения которых превышает пятилетний рубеж. Это, в свою очередь, приводит к сокращению поступления на лечение новых больных и характеризует нагрузку на отделение. Фактически создаются условия, когда первичная госпитализация больных с ТПН возможна только в объемах, обуславливаемых процентом летальности — около 10% в год.

Была проанализирована структура заболеваний, приводящих к ТПН.

На сегодня сохраняется преобладание (табл. 3) больных, страдающих хроническим гломерулонефритом — 61%. У умерших больных данный диагноз был зарегистрирован в 77% случаев. При этом отмечается тенденция к снижению доли этой патологии в общей структуре заболеваний в популяции диализных больных (с 77 до 50% за три года) при значительном росте сахарного диабета и так называемых прочих заболеваний (мочекаменная болезнь, гипертоническая болезнь, амилоидоз почек, врожденные аномалии мочевой системы, кистозная болезнь почек и т. д.). Если рассмотреть структуру танатогенеза по нозологическим формам, то рассматриваемая выше динамика становится более отчетливой. Так процентное соотношение больных с хроническим гломерулонефритом снизилось за три года с 16% до 9%, то динамика больных с сахарным диабетом (инсулинзависимый тип) более четко проявляется при рассмотрении ее в данном аспекте (с 28% до 12% за три года). Это свидетельствует о прогрессивном росте выживаемости этой группы больных в общей популяции (см. табл. 3).

Т а б л и ц а 4

Некоторые показатели, характеризующие летальность больных, получавших гемодиализное лечение в период с 1998 по 2000 гг.

Год	Летальность	Распределение умерших больных по полу (в %)		Всего гемодиализов у умерших больных	Число гемодиализов на одного использованного больного	Число гемодиализов на одного умершего больного	Распределение пула умерших больных по фактическому числу проведенных гемодиализов в пуле за время лечения (человек-гемодиализов)				Средняя длительность лечения умерших больных
		Мужчин	Женщин				Менее 30	30–50	50–100	Более 100	
1998	14,6	73	27	4029	99,1	183,1	6–14,1	4–41,5	3–87,0	9–390,7	15 мес
1999	12,6	68,7	31,3	3713	112	232	3–12,0	2–33,0	2–76,0	9–384,0	24 мес
2000	13,6	62,5	37,5	5762	114	360	2–5,5	0–0	0–0	12–464,0	32 мес

Т а б л и ц а 5

Показатели деятельности коек дневного стационара Казанского ЦВМО за 1998–2000 гг.

Год	Состояло на начало года	Поступило	Выписано		% летальности	% использования пропускной способности	Средняя занятость койки в году	Число использованных больных
			Всего	В том числе умерло				
1998	78	75	56	3	4,4	271,3	849,1	106
1999	97	70	67	1	1,4	299	935,9	117,5
2000	100	47	47	3	6,1	297,6	931,7	98,5

Год	Количество койко-дней	Число амбулаторных гемодиализов	Число гемодиализов на одного использованного больного	Средняя длительность пребывания больного на койке	Оборот койки
1998	33965	12522	118,1	320,4	2,6
1999	37438	13253	112,9	318,6	2,9
2000	37267	13615	138,4	378,3	2,5

Анализируя летальность больных с ТПН, ранее получавших ГД лечение, отмечается несколько достаточно наглядных тенденций (табл. 4):

1. Несмотря на стабилизацию общей популяции больных, существует тенденция к формированию ее кумулятивной генерации за счет снижения уровня их летальности. При этом (рассматривается госпитальная летальность в отделении гемодиализа КЦВМО) в структуре умерших больных преобладают мужчины (73%–68%–62%).

2. Рост числа стационарных гемодиализов у умерших позднее больных в пересчете на одного из них постоянно увеличивается (181–232–360), что может свидетельствовать не только о выживаемости больных, но и о формировании определенной группы пациентов, чья смертность, вероятно, зависит уже не от ТПН, а от ее осложнений или сопутствующих заболеваний. Это косвенно подтверждается и значительным ростом, за время наблюдения,

средней длительности лечения у умерших позднее (15 мес–24 мес–32 мес).

Нами также рассмотрено распределение умерших по числу сеансов ГД на одного больного. Отмечается две, достаточно ярко характеризующие качество медицинской реабилитации, тенденции. Первая заключается в том, что в группе больных с числом ГД менее 30 (т. е. срок лечения менее 2 мес — т. е. первичные пациенты) отмечается тенденция к утяжелению состояния, либо за счет инкурабельной ТПН, либо тяжелых сопутствующих заболеваний, приводящих к неэффективности ГД лечения и ранней смертности. Число ГД на одного умершего за период наблюдения снизилось с 14 до 5. Наряду с этим, формируется и другая группа больных (свыше 100 сеансов ГД или свыше 1 года лечения), в которой число ГД на одного пациента растет с 390 в 1998 г. до 464 в 2000 г. Но, если это рассмотреть в аспекте среднего числа ГД на одного больного в общей популяции, то рассматриваемый показатель стабилен в пределах 4 лет лечения.

Кроме того, можно отметить, что в структуре всех умерших за время наблюдения группа больных с четырехлетней длительностью лечения составила 41%–56%–75%, что может, как уже указывалось выше, соответствовать как периоду осложнений ТПН, так и периоду ранних осложнений самого ГД лечения.

Наряду с анализом деятельности стационара КЦВМОО и для уточнения природы формирования кумулятивной генерации диализных больных нами была проанализирована деятельность дневного стационара в рассматриваемый период (табл. 5). Было отмечено, что используемая методика медицинской реабилитации больных в виде индивидуально-программируемого гемодиализа высокоэффективна, что, в частности, подтверждено ростом популяции амбулаторных больных (на 28,2%) при снижении числа вновь поступающих на ГД лечение практически вдвое.

Хотя процент использования пропускной способности койки в дневном стационаре и средняя ее занятость за три года варьирует незначительно, но длительность пребывания больного на ней возросла на 18% при практически неизменном ее обороте. Рост числа сеансов гемодиализов на одного амбулаторного больного (на 17%) отражает, скорее, прирост числа амбулаторных больных.

При рассмотрении умерших больных, сгруппированных по возрасту на время смерти, отмечается смещение преобладающей группы с возраста 25–34 года в 1998 г. (33,4%) к группе больных в возрасте с 45 до 54 лет в 2000 г. (43,7%), при этом в общей популяции изменения практически отсутствуют.

С учетом важного значения в структуре причин смерти, уделяемых наличию вирусных гепатитов «В» и «С» нами была проанализирована заболеваемость этими нозологическими формами в популяции умерших больных. Необходимо отметить, что за период наблюдения заболеваемость гепатитами у умерших больных варьировала следующим образом: 1998 г. — 41%, 1999 г. — 37,5%, 2000 г. — 31%, т. е. при снижении летальности за три года на 7% инфицированность этих больных вирусами гепатитов «В» и «С» снизилась почти на 25%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В рамках деятельности службы диализа региона оптимизация качества заместительного лечения способствует изменению соотношения госпитального и амбулаторного гемодиализа в пользу последнего, более дешевого. С учетом того, что амбулаторный диализ (в междиализ-

ный период лечения) в три раза дешевле госпитального, то формирование популяции больных, удорожающих общую программу лечения из-за неадекватной социальной реабилитации неэффективно. Необходимо приблизить специализированную помощь к месту проживания больного, ликвидировав тем самым предпосылки неэффективности использования бюджетных средств. Предпочтительной представляется схема формирования крупных базовых центров ГД, в которых проводится первичная реабилитация больных, а последующее, амбулаторное, лечение осуществляется в малых (3–5 диализных места) сателлитных отделениях, максимально приближенных к месту проживания больных.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. О состоянии заместительной терапии хронической почечной недостаточности в Российской Федерации в 1999 году (ежегодный отчет по данным российского регистра) // Нефрология и диализ.—2000.—№ 4.—С. 204–224.
2. Bruns F.J., Seddon P., Saul M., Zeidel L. The cost of caring for end-stage kidney disease patients: an analysis based on hospital financial transaction records // J. Amer. Soc. Nephrol.—1998.—Vol. 9, № 5.—P. 884–890.
3. Fenton S., Desmeules M., Copleston P. et al. Renal replacement therapy in Canada: a report from the Canadian Organ Replacement Register // Canadian Organ Replacement Register, Canadian Institute for Health Information, Ontario // Amer. J. Kidney Dis.—1995.—Vol. 25, № 1.—P. 134–150.
4. Fujimaki H., Kasuya Y., Koga S. et al. Analyses of factors prolonging the length of hospital stay in elderly patients beginning hemodialysis // Nippon Ronen Igakkai Zasshi.—2000.—Vol. 37, № 12.—P. 984–989.
5. Habach G., Bloembergen W.E., Mauger E.A. et al. Hospitalization among United States dialysis patients: Hemodialysis versus peritoneal dialysis // J. Amer. Soc. Nephrol.—1995.—Vol. 5.—P. 1940–1948.
6. Held P.J., Port F.K., Wolfe R.A., Stannard D.C. et al. The dose of hemodialysis and patient mortality // Kidney Int.—1996.—Vol. 50, № 2.—P. 550–556.
7. Hirth R.A., Wheeler J.R.C., Strawderman R.L. et al. Predictors of hospitalization of ESRD patients. Abstracts // Amer. Soc. Nephrol.—1998.—Vol. 9.—P. 210A.
8. Holland D.C., Lam M. Suboptimal dialysis initiation in a retrospective cohort of predialysis patients—predictors of in-hospital dialysis initiation, catheter insertion and one-year mortality // Scand. J. Urol. Nephrol.—2000.—Vol. 34, № 6.—P. 341–347.
9. Junor, B. J. R. Audit of quality of hospital haemodialysis in Scotland. The Scottish Renal Registry // Nephrol. Dial. Transplant.—1998.—Vol. 13, № 9.—P. 2426–2427.
10. Sehgal A.R., Dor A., Tsai A.C. Morbidity and cost implications of inadequate hemodialysis // Amer. J. Kidney Dis.—2001.—Vol. 37, № 6.—P. 1223–1231.
11. Thamer M., Ray N.F., Fehrenbach S.N. et al. Increased risk and cost of hospitalization for patients with renal failure in the US // J. Amer. Soc. Nephrol.—1995.—Vol. 6.—P. 405A.

Поступила в редакцию 19.07.2001 г.

© Коллектив авторов, 2001
УДК 616.61-008.64-036.12:612.173.4:616.12-008.46-07

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

ДИАСТОЛИЧЕСКАЯ ДИСФУНКЦИЯ И КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ С ДОДИАЛИЗНОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

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

DIASTOLIC DYSFUNCTION AND CLINICAL MANIFESTATIONS OF HEART FAILURE IN PRE-DIALYSIS PATIENTS

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

РЕФЕРАТ

Исследование проведено с целью уточнения связи диастолической функции левого желудочка с клиническими проявлениями хронической сердечной недостаточности (ХСН) с сохранной фракцией выброса (ФВ) у больных с додиализной хронической почечной недостаточностью (ХПН).

Обследованы 42 больных (мужчин — 20, женщин — 22, возраст $51,4 \pm 8,2$ года) с додиализной ХПН, не связанной с сахарным диабетом, имевших при сохранной ФВ ($>55\%$) I—III функциональный класс сердечной недостаточности (ФК ХСН) по классификации NYHA. Диастолическая дисфункция левого желудочка (ДДЛЖ) была представлена типом нарушенной релаксации у 35, псевдонормальным — у 5, рестриктивным — у 2 больных. Многофакторный регрессионный анализ показал наличие независимой прямой связи между ФК ХСН и индексом массы миокарда левого желудочка ($\beta=0,56$; $p=0,01$) и независимой обратной связи ФК ХСН с уровнем гемоглобина ($\beta=-0,45$; $p=0,02$) [$R^2=0,46$]. Независимая обратная связь наблюдалась между уровнем гемоглобина и показателем E/A, характеризующим трансмитральный кровоток ($\beta=-0,45$; $p=0,004$) [$R^2=0,58$].

Таким образом, у больных с додиализной ХПН (без ИБС), имеющих ХСН с сохранной ФВ, наблюдаются преимущественно I—II ФК ХСН. Анемия влияет как на клинические проявления ХСН, так и на трансмитральный кровоток, что затрудняет оценку тяжести сердечной недостаточности и должно учитываться при обследовании больных.

Ключевые слова: хроническая почечная недостаточность, сердечная недостаточность, диастолическая дисфункция левого желудочка, эхокардиография.

ABSTRACT

The aim of the study was to determine relationship between the indices of the left ventricular diastolic filling and clinical manifestations of heart failure (HF) with normal ejection fraction in pre-dialysis patients. An examination of 42 pre-dialysis patients included 20 men and 22 women (mean age 51.4 ± 8.2 years) with class I-III of HF (NYHA). The ejection fraction of the left ventricle was normal ($>55\%$).

Left ventricular hypertrophy was detected by echocardiography in 35 patients, the impaired relaxation being the most common pattern of diastolic dysfunction. The multiple regression analysis showed positive relationship between the NYHA class of HF and the left ventricle mass index ($\beta=0.56$; $p=0.01$) and independent negative feedback correlation with the hemoglobin level ($\beta=0.45$; $p=0.02$) [$R^2=0.46$]. An independent negative feedback was observed between the hemoglobin concentration and E/A index ($\beta=-0.45$; $p=0.004$) [$R^2=0.58$].

Thus it was shown that pre-dialysis patients with HF and with normal ejection fraction mainly have class I-II of HF caused by diastolic dysfunction. The impact of anemia both on clinical manifestations of HF and on transmitral flow makes the assessment of HF in pre-dialysis patients not so easy and must be taken into consideration when examining the patients.

Key words: chronic renal failure, echocardiography, heart failure, left ventricle diastolic dysfunction.

ВВЕДЕНИЕ

Заболевания сердца и сосудов являются основной причиной смерти больных, находящихся на лечении хроническим гемодиализом [34]. Наличие хронической сердечной недостаточности

(ХСН) у больных, начинающих диализную терапию, увеличивает риск смерти на 93% независимо от возраста, наличия ишемической болезни сердца и сахарного диабета [19]. При этом обращает внимание относительно невысокая частота

систолической дисфункции, определяемой в клинической практике по показателям фракции выброса (ФВ) и фракции укорочения [6, 11]. Сегодня это находит объяснение, поскольку в патогенезе ХСН нарушению диастолического наполнения сердца отводится не менее важная роль, чем систолическим расстройствам [2].

Работы, в которых при ХПН исследовалась диастолическая функция сердца, в основном касаются диализного контингента больных [10, 11]. Между тем, больных с додиализной ХПН значительно больше, чем пациентов на диализе [22]. Переносить же на больных с додиализной ХПН данные многочисленных исследований диастолической дисфункции левого желудочка (ДЛЖ) при гипертонической болезни, нам представляется невозможным, уже в силу того, что многие больные имеют анемию, которая участвует в развитии ГЛЖ [24] и, как ранее нами было показано, влияет на трансмитральный кровоток [7].

Целью настоящего исследования явилось изучение связи между диастолической функцией левого желудочка и клиническими проявлениями хронической сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса у больных с додиализной ХПН.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 42 больных с додиализной ХПН, не связанной с сахарным диабетом, имевших хроническую сердечную недостаточность с сохранной фракцией выброса (ФВ>55%). Мужчин было 20, женщин — 22. Возраст больных составлял от 35 до 70 лет ($51,4 \pm 8,2$ года). Причиной ХПН в 22 случаях был хронический гломерулонефрит, в 10 — гипертоническая болезнь, в 10 — прочие заболевания. Креатинин сыворотки крови во всех случаях превышал нормальные показатели и составлял $239,8 \pm 136,6$ мкмоль/л. Больные не нуждались в проведении диализной терапии. Уровень гемоглобина составлял $120,6 \pm 18,7$ (от 75 до 163) г/л. Лечение рекомбинантным эритропоэтином не проводилось. Артериальную гипертонию имели 38 (90,5%) больных, при ее оценке придерживались рекомендаций ВОЗ/МОАГ (1999) [18]. В исследование не включены больные, перенесшие инфаркт миокарда, а также имевшие стенокардию (группа больных высокого риска, которым оправдано выполнение при ХПН коронарографии [14]). Кроме того, из-за трудности оценки диастолической функции исключены пациенты с фибрилляцией предсердий. 26 больных имели I функциональный класс сердечной недостаточности, 11 — II ФК ХСН, 5 — III ФК ХСН по классификации NYHA.

Индекс массы тела определяли как отношение массы тела к квадрату роста (кг/м²).

Всем больным выполнено ультразвуковое исследование сердца («Алока SSD-2000») в М-режиме импульсным датчиком 3,5 МГц в положении больного на левом боку. Измерения проводили согласно рекомендациям американского эхокардиографического общества [31, 32]. Измеряли толщину межжелудочковой перегородки (МЖП, мм) и задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ, мм) в диастолу, определяли конечный диастолический (КДР, мм) и конечный систолический размер (КСР, мм) левого желудочка, диаметр левого предсердия (ЛП, мм). Рассчитывали объем левого желудочка в систолу (КСО, мл) и в диастолу (КДО, мл) по формуле L. Teichholz. Определяли ударный объем (УО, мл), фракцию выброса (ФВ, %). Массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ) рассчитывали по формуле R. Devereux [12]. Определяли индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела.

Оценку диастолической функции левого желудочка проводили с помощью импульсной доплерэхокардиографии из верхушечного доступа в 4-камерном сечении сердца. Определяли максимальные скорости раннего (Е) и позднего (А) диастолического наполнения, их отношение (Е/А), время изоволюмического расслабления (ВИР), время замедления раннего диастолического потока (Езам).

Гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ) диагностировали при ИММЛЖ 134 г/м^2 и более у мужчин и 110 г/м^2 и более у женщин [8]. Относительную толщину стенки (ОТС) рассчитывали по формуле: $\text{ОТС} = 2 \times \text{ЗСЛЖ} / \text{КДР}$. Нормальной геометрией левого желудочка считали $\text{ОТС} < 0,45$ при нормальном ИММЛЖ, концентрическое ремоделирование диагностировали при $\text{ОТС} \geq 0,45$ и нормальном ИММЛЖ, концентрическую гипертрофию ЛЖ — при $\text{ОТС} \geq 0,45$ и увеличенном ИММЛЖ, эксцентрическую гипертрофию — при $\text{ОТС} < 0,45$ и увеличенном ИММЛЖ [16].

При оценке диастолической функции левого желудочка придерживались практических рекомендаций, изложенных в работе G.I. Cohen и соавт. [9]. Тип нарушенной релаксации диагностировали при $\text{Е/А} < 1$, $\text{Езам} > 220 \text{ мс}$, $\text{ВИР} > 100 \text{ мс}$. Псевдонормальный тип при Е/А от 1 до 2, Езам 150–220 мс, ВИР 60–100 мс. Рестриктивный тип при $\text{Е/А} > 2$, $\text{Езам} < 150 \text{ мс}$, $\text{ВИР} < 60 \text{ мс}$. Диастолическую сердечную недостаточность диагностировали согласно рекомендациям Рабочей группы Европейского общества кардиологов [21].

Креатинин сыворотки крови определяли на анализаторе «Hitachi, Model 911» (Япония).

Результаты обработаны статистически с использованием программы Statistica for Windows V.5.0. Показатели представлены как $\text{M} \pm \text{SD}$. Различия считали достоверным при $\text{P} < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты эхокардиографии и доплерэхокардиографии представлены в табл. 1. ГЛЖ диагностирована у 34 (81,0%) больных. Концентрический тип ГЛЖ определен у 21, эксцентрический — у 13 пациентов. У всех больных обнаружена ДДЛЖ. Тип нарушенной релаксации ДДЛЖ выявлен у 35 больных, псевдонормальный тип — у 5, рестриктивный — у 2 больных. У 35 (83,3%) отмечено увеличение ВИР левого желудочка, показатель $E/A < 1$ был у 18 (42,3%) больных.

Многофакторный регрессионный анализ был использован для определения влияния клинических и лабораторных параметров на показатели, характеризующие диастолическую функцию левого желудочка (E/A , ВИР, Езам). В качестве независимых переменных в анализ включали пол, возраст, индекс массы тела, индекс массы миокарда левого желудочка, число сердечных сокращений, фракцию выброса, креатинин сыворотки крови, гемоглобин. Результаты исследования представлены в табл. 2.

Многофакторный регрессионный анализ, в который в качестве независимых переменных включали пол, возраст, число сердечных сокращений, индекс массы тела, индекс массы миокарда левого желудочка, креатинин сыворотки крови, гемоглобин, а также фракцию выброса и диастолические показатели E , A , E/A , ВИР, Езам, а в качестве зависимой переменной —

ФК ХСН по NYHA, показал, что независимое прямое влияние на ФК ХСН оказывает ИММЛЖ ($\beta=0,56$; $p=0,01$) и анемия (для гемоглобина $\beta=-0,45$, $p=0,02$) [$\text{Multiple } R^2=0,46$].

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное в США крупное проспективное исследование, включавшее более 13 тысяч мужчин и женщин, еще раз подтвердило, что артериальная гипертензия является независимым фактором риска развития ХСН [20]. Следует подчеркнуть, что мы выбрали высокую границу нормы для ФВ ($>55\%$), что позволяет говорить о диастолической сердечной недостаточности у обследованных больных. Известно, что ГЛЖ является одной из основных причин ДДЛЖ при ХПН [15]. Развитие ГЛЖ у больных с додиализной ХПН определяют систолическое артериальное давление и анемия [6, 24]. Повышение жесткости камер сердца связывают с развитием миокардиального фиброза [23, 33], более выраженного при ХПН, чем при гипертонической болезни [27].

В основе ДДЛЖ у большинства больных лежали изменения релаксации — тип нарушенной релаксации, при котором нарушается процесс активного расслабления миокарда и раннего наполнения левого желудочка (показатель $E/A < 1$). Только у 2 больных наблюдался рестриктивный тип ДДЛЖ при котором, вследствие повышения жесткости камер сердца, увеличивается давление заполнения левого желудочка (показатель $E/A > 1$), что ведет к гипертрофии и дилатации левого предсердия и нарушению оттока крови из легких [2, 10].

Таблица 1
Результаты эхокардиографии и доплерэхокардиографии у 42 больных с додиализной хронической почечной недостаточностью

Параметры	$\bar{X} \pm SD$
ИММЛЖ, г/м ²	156,7 $\pm$ 47,1
ОТС	0,54 $\pm$ 0,10
ЛП, мм	40,4 $\pm$ 5,41
ФВ, %	62,5 $\pm$ 3,42
E , м/с	0,70 $\pm$ 0,13
A , м/с	0,65 $\pm$ 0,15
E/A	1,05 $\pm$ 0,34
ВИР, мс	112,2 $\pm$ 23,7
Езам, мс	194,7 $\pm$ 49,7

Примечание: ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ОТС — относительная толщина стенки левого желудочка, ЛП — диаметр левого предсердия, ФВ — фракция выброса, E — максимальная скорость раннего диастолического наполнения левого желудочка, A — максимальная скорость наполнения левого желудочка в систолу предсердий, E/A — отношение скоростей раннего диастолического наполнения и наполнения в систолу предсердий, ВИР — время изоволюмического расслабления левого желудочка, Езам — время замедления раннего диастолического потока. $\bar{X} \pm SD$ — средняя величина и стандартное отклонение средней.

Таблица 2
Независимые факторы, связанные с показателями диастолической функции левого желудочка, у больных с додиализной хронической почечной недостаточностью (по данным множественного пошагового регрессионного анализа)

Зависимая переменная	Статистически значимые независимые переменные	β	p	Multiple R^2
E/A	Возраст, годы	-0,57	0,00008	0,58
	Число сердечных сокращений	-0,46	0,001	
	ИММЛЖ, г/м ²	-0,32	0,03	
	Гемоглобин, г/л	-0,45	0,004	
ВИР, мс	ИММЛЖ, г/м ²	0,38	0,04	0,23
Езам, мс	Число сердечных сокращений	-0,24	0,02	0,14

Примечание: E/A — отношение максимальных скоростей раннего и позднего диастолического наполнения левого желудочка, ВИР — время изоволюмического расслабления левого желудочка, Езам — время замедления раннего диастолического потока, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка.

Увеличение ВИР наблюдалось почти в 2 раза чаще, чем снижение Е/А. Ранее нами было показано, что анемия увеличивает скорость наполнения левого желудочка в раннюю диастолу и не оказывает существенного влияния на наполнение в фазу сокращения предсердий. При этом показатель Е/А увеличивается и может достигать нормальной величины при удлинённом ВИР [7]. Такие доплерографические находки трактовались нами как проявление нарушенной релаксации.

Трудности интерпретации трансмитрального кровотока связаны с тем, что у больных с нарушением релаксации вследствие прогрессирования патологии сердца, повышается жесткость камер сердца, увеличивается давление заполнения левого желудочка и возрастает скорость наполнения левого желудочка в раннюю диастолу. Таким образом, сниженный при типе нарушенной релаксации показатель Е/А при усугублении диастолической дисфункции может нормализоваться (показатель Е/А от 1 до 2), что рассматривается как псевдонормализация трансмитрального кровотока (псевдонормальный тип диастолической дисфункции) [9].

Отличить псевдонормальный тип ДДЛЖ от нормального трансмитрального кровотока без дополнительных приемов исследования не всегда возможно. Предложено использование пробы Вальсальвы. Снижая преднагрузку проба переводит псевдонормальный тип в тип нарушенной релаксации [13]. Для этой цели исследуется также вено-легочный кровоток [30], однако, из-за технических трудностей не всегда удается получить спектр кровотока, достаточный для интерпретации. Одновременное исследование трансмитрального и вено-легочного кровотока положено в основу канадской классификации оценки степени тяжести диастолической дисфункции [29]. В последние годы используется также определение скорости распространения раннего диастолического потока заполнения левого желудочка в М-модальном цветном доплеровском режиме [4, 17].

Известно, что диастолическая дисфункция может не сопровождаться клиническими проявлениями и этим она отличается от диастолической сердечной недостаточности [2]. Все обследованные нами больные при сохранной ФВ имели клинические проявления ХСН. При этом, клинические проявления ХСН не имели независимой связи с показателями, характеризующими диастолическую функцию левого желудочка. На первый взгляд это кажется парадоксальным, но, как нам кажется, может быть объяснено разнонаправленностью сдвигов одних и тех же показателей при разных типах диастолической дисфункции. Вместе с тем, четко прослеживалась связь клинических проявлений сердечной недостаточности с анемией.

В крупном исследовании, проведенном в США (более 75000 больных на гемодиализе)

риск смерти от сердечной патологии был выше у больных с низким уровнем гемоглобина [26]. Между тем, анемия наблюдается у 25% больных с незначительным снижением функции почек при клиренсе креатинина более 50 мл/мин [24]. Полагают, что раннее лечение анемии может предупредить или замедлить развитие сердечно-сосудистой патологии у больных с заболеваниями почек [25].

Недавно законченное крупное исследование IMPROVEMENT HF, в которое входила и Россия, еще раз подтвердило, что основными клиническими проявлениями ХСН являются одышка и, что часто врачами недооценивается — утомляемость [3]. Полученные нами данные о влиянии анемии на клинические проявления ХСН, заставляют осторожно относиться к оценке тяжести сердечной недостаточности у больных с ХПН и анемией. Так у 5 больных, имевших одышку и выраженную утомляемость, которые значительно снижали физическую активность (двое к тому же имели отеки на голенях), при доплерэхокардиографии обнаружен тип нарушенной релаксации, а у 2 больных с I ФК ХСН выявлен псевдонормальный тип ДДЛЖ.

В этой связи трудно согласиться с мнением P.S.Parfrey [28], о том, что диагноз левожелудочковой недостаточности у больных с ХПН не труден. Это справедливо только для тяжелой сердечной недостаточности с очевидными клиническими признаками (хрипы в нижних отделах легких, рентгенологические признаки интерстициального отека легких и др.). Наличие же при ХПН одышки и утомляемости — ранних и наиболее частых проявлений сердечной недостаточности, должно трактоваться как проявление ХСН с осторожностью. Еще более трудна оценка степени тяжести ХСН, что подтвердил недавно проведенный «круглый стол», посвященный проблемам классификации хронической сердечной недостаточности [1]. Безусловно полезен, но не решает проблему (по крайней мере у больных с ХПН) широко применяющийся в настоящее время тест с 6 минутной ходьбой [5].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, у больных с додиализной ХПН (без ИБС), имеющих сердечную недостаточность с сохранной фракцией выброса, наблюдаются преимущественно I—II ФК СН по NYHA. Диастолическая дисфункция в большинстве случаев обусловлена нарушением релаксации (тип нарушенной релаксации). Для диагностики ДДЛЖ у больных с ХПН использование показателя Е/А недостаточно, так как на него, помимо возраста, числа сердечных сокращений, массы миокарда левого желудочка, существенное влияние оказывает анемия. Необходимо оценивать весь спектр показателей трансмитрального кровотока. Анемия, которая

нередко встречается уже на ранних стадиях ХПН, влияет как на клинические проявления сердечной недостаточности, так и на трансмитральный кровоток, что затрудняет диагностику и оценку тяжести ХСН и должно учитываться при обследовании больных.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Беленков Ю.Н. Проблемы классификации ХСН // Сердечная недостаточность.—2001.— № 1.—С. 37–40.
- Беленков Ю.Н., Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю. Знакомьтесь: диастолическая сердечная недостаточность // Сердечная недостаточность.—2000.— № 1.—С. 40–44.
- Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Как мы диагностируем и лечим сердечную недостаточность в реальной клинической практике в начале XXI века? Результаты исследования IMPROVEMENT HF// Сердечная недостаточность.—2001.— № 2.—С. 65–72.
- Неласов Ю.Н., Кастанаян А.А. К вопросу о модификации канадской классификации диастолической дисфункции левого желудочка // Сердечная недостаточность.—2000.— № 2.—С. 54–55.
- Перепеч Н.Б., Голованова Е.С., Недошивин А.О. Применение пробы с 6-минутной ходьбой для оценки состояния больных с хронической сердечной недостаточностью // Клини. мед.—2000.— № 12.—С. 31–33.
- Шутов А.М., Кондратьева Н.И., Куликова Е.С. и др. Ре-моделирование сердца у больных с хронической почечной недостаточностью в стадии, не требующей диализа // Тер. арх.—2000.— № 6.—С. 46–49.
- Шутов А.М., Куликова Е.С., Ивашкина Т.Н. и др. Влияние анемии на диастолическую функцию левого желудочка у больных с хронической почечной недостаточностью // Кардиология.—2001.— № 5.—С. 60.
- Abergel E., Tase M., Bohlader J. Which definition for echocardiographic left ventricular hypertrophy? // Amer. J. Cardiol.—1995.—Vol. 75.—P. 489–503.
- Cohen G.I., Pietrolungo J.F., Thomas J.D., Klein A.L. A practical guide to assessment of ventricular diastolic function using Doppler echocardiography // J. Am. Coll. Cardiol.—1996.—Vol. 27.—P. 1753–1760.
- Cohen-Solar A. Left ventricular diastolic dysfunction: pathophysiology, diagnosis and treatment // Nephrol. Dial. Transplant.—1998.—Vol. 13, suppl. 4.—P. 3–5.
- Dahan M., Sichan P., Viron B. et al. Relationship between left ventricular hypertrophy, myocardial contractility, and load conditions in hemodialysis patients: an echocardiographic study // Amer. J. Kidney. Dis.—1997.—Vol. 30.—P. 780–785.
- Devereux R.B., Alonso D.R., Lutas E.M. et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy comparison to necropsy findings // Amer. J. Cardiol.—1986.—Vol. 57.—P. 450–458.
- Dumesnil J.G., Gaudreault G., Honos G.N. et al. Use of Valsalva maneuver to unmask left ventricular diastolic function abnormalities by Doppler echocardiography in patients with coronary artery disease or systemic hypertension // Amer. J. Cardiol.—1991.—Vol. 68.—P. 515–519.
- Elsner D. How to diagnose and treatment coronary artery disease in the uraemic patient: an update // Nephrol. Dial. Transplant.—2001.—Vol. 16.—P. 1103–1108.
- Foley R.N., Parfrey P.S., Harnett J.D. et al. Clinical and echocardiographic cardiovascular disease in patients starting end-stage renal disease therapy: prevalence, associations and prognosis // Kidney Int.—1995.—Vol. 47.—P. 186–192.
- Ganau A., Devereux R.B., Roman M.J. et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodelling in essential hypertension // J. Amer. Coll. Cardiol.—1992.—Vol. 19.—P. 1550–1558.
- Garcia M., Palas R., Malenka D. et al. Color M-mode flow propagation velocity is a relatively preload-independent index of left ventricular filling // J. Amer. Soc. Echocardiogr.—1999.—Vol. 12.—P. 129–137.
- Guidelines Subcommittee. World Health Organization — International Society of Hypertension Guidelines for the management of hypertension // J. Hypertens.—1999.—Vol. 17.—P. 151–183.
- Harnett J.D., Foley R.N., Kent G.M. et al. Congestive heart failure in dialysis patients: Prevalence, incidence, prognosis, and risk factors // Kidney Int.—1995.—Vol. 47.—P. 884–890.
- He J., Ogden L.J., Bazzano L.A. et al. Risk factors for congestive heart failure in US men and women: NHANES I epidemiological follow-up study // Arch. Intern. Med.—2001.—Vol. 161.—P. 996–1002.
- How to diagnose diastolic heart failure. European Study Group on Diastolic Heart Failure // Eur. Heart J.—1998.—Vol. 19.—P. 990–1003.
- Jones C.A., McQuillan G.M., Kusek J.W. et al. Serum creatinine level in the U.S. population: Third National Health and Nutrition Exam Survey // Amer. J. Kid. Dis.—1999.—Vol. 34, suppl. 1.—P. 540–550.
- Katz A.M. Cardiomyopathy of overload. A major determinant of prognosis in congestive heart failure // New Engl. J. Med.—1990.—Vol. 322.—P. 100–110.
- Levin A., Thompson C.R., Ethier J. et al. Left ventricular mass index increase in early renal disease: impact of decline in hemoglobin // Amer. J. Kidney Dis.—1999.—Vol. 34.—P. 125–134.
- London G. Pathophysiology of cardiovascular damage in the early renal population // Nephrol. Dial. Transplant.—2001.—Vol. 16, suppl. 2.—P. 3–6.
- Ma J.Z., Ebben J., Xia H., Collins A.J. Hematocrit level and associated mortality in hemodialysis patients // J. Amer. Soc. Nephrol.—1999.—Vol. 10.—P. 610–619.
- Mall G., Huther W., Schneider J. et al. Diffuse intermyocardial fibrosis in uraemic patients // Nephrol. Dial. Transplant.—1990.—Vol. 5.—P. 39–44.
- Parfrey P.S. Cardiac disease in dialysis patients: diagnosis, burden of disease, prognosis, risk factors and management // Nephrol. Dial. Transplant.—2000.—Vol. 15, suppl. 5.—P. 58–68.
- Racovsky H., Appleton C., Chan K. et al. Canadian consensus recommendation for the measurement and reporting of diastolic dysfunction in echocardiography // J. Amer. Soc. Echocardiogr.—1996.—Vol. 9.—P. 736–760.
- Rossvoll O., Hatle L.K. Pulmonary venous flow velocities recorded by transthoracic Doppler ultrasound: relation to left ventricular diastolic pressures // J. Amer. Coll. Cardiol.—1993.—Vol. 21.—P. 1687–1689.
- Sahn D.J., DeMaria A., Kissio J., Weyman A. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements // Circulation.—1978.—Vol. 58.—P. 1072–1083.
- Schiller N.B., Shan P.M., Crawford M. et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography // J. Amer. Soc. Echocardiogr.—1989.—Vol. 2.—P. 358–367.
- Speiser B., Riess C.F., Schaper J. The extracellular matrix in human myocardium: Part I: Collagen I, II, III and IV // Cardioscience.—1991.—Vol. 2.—P. 225–232.
- US Renal Data System. Annual Data Report. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases.—Bethesda, MD, 1998.

Поступила в редакцию 01.08.2001 г.

© Н.В.Кабанова, 2001
УДК 618.2:616.12-008.331.1-092:612.462.1

Н.В.Кабанова

РЕНАЛЬНЫЕ МЕХАНИЗМЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У БЕРЕМЕННЫХ

N.V.Kabanova

RENAL MECHANISMS IN PATHOGENESIS OF ARTERIAL HYPERTENSION IN PREGNANT WOMEN

Кафедра анестезиологии и реаниматологии Донецкого государственного медицинского университета им. М.Горького, Украина

РЕФЕРАТ

Цель — изучение патогенетических механизмов формирования и развития артериальной гипертензии (АГ) у беременных на основании комплексного изучения показателей гомеостаза.

У 296 беременных с АГ и 54 здоровых беременных в третьем триместре беременности проведены исследования гормональной регуляции объема внеклеточной жидкости (активность ренина плазмы, концентрации ангиотензина 2, альдостерона радиоиммунологическим методом), расчет парциальных почечных функций, исследование показателей центральной гемодинамики методом тетраполярной реографии. Результаты обработаны методом вариационной и критериальной статистики, корреляционного анализа с помощью статистического пакета «Stadia». Установлено, что АГ, обусловленная беременностью, объединяет патогенетически различные варианты: низкорениновый, норморениновый, высокорениновый, а патогенетические механизмы артериальной гипертензии разные в зависимости от ее варианта. У беременных с АГ наблюдается разная способность выделять натрий и воду в ответ на водную нагрузку. Прессорным механизмом в патогенезе высокорениновой АГ является повышение общего периферического сопротивления вследствие активации внепочечной (увеличение кортизола и ангиотензина 2) и почечной (увеличение активности ренина плазмы) прессорных систем. Основы патогенеза высокорениновой АГ составляет ренальная нефропатия вследствие ишемии почек. Прессорным механизмом в патогенезе норморениновой АГ является увеличение общего периферического сопротивления вследствие активации внепочечной прессорной системы (увеличение кортизола), а основа патогенеза составляет преренальная нефропатия вследствие уменьшения почечной перфузии. Прессорным механизмом в патогенезе низкорениновой АГ является увеличение минутного объема кровообращения при отсутствии активности прессорных систем, а основу патогенеза составляет ренальная (канальцевая) нефропатия. Предложен комплекс клинико-лабораторных исследований, позволяющий дифференцировать вариант АГ у беременных и определять показания к дифференцированному лечению.

Ключевые слова: беременность, артериальная гипертензия, патогенез, парциальные почечные функции, гормональная регуляция объема внеклеточной жидкости.

ABSTRACT

The aim of the work was to study pathogenetic mechanisms of the formation and development of arterial hypertension (AH) in pregnancy on the basis of complex studying the homeostasis values. 296 pregnant women with arterial hypertension and 54 healthy pregnant women at the 3rd trimester of pregnancy were investigated for the hormonal regulation of the extracellular liquid volume (activity of plasma renin, concentration of angiotensin, aldosterone by radioimmunologic method). The calculation of partial kidney functions and investigation of central hemodynamic values were carried out with the help of tetrapolar rheography, methods of variation and criteria statistics, and correlation analysis with the help of the statistic package «Stadia».

It was found that arterial hypertension caused by pregnancy comprised pathogenetically different variants: normorenin, low renin, high renin, the pathogenetic mechanisms of arterial hypertension being different depending on its variant. Various ability to excrete sodium and water as a reaction to water load is observed in pregnant women with AH. The pressor mechanism in pathogenesis of high renin AH is the increased general peripheral resistance as a result of activation of extrarenal (increased cortisole and angiotensin 2) and renal (increased activity of plasma renin) pressor systems.

Renal nephropathy resulting from kidney ischemia underlies the pathogenesis of high renin AH. The pressor mechanism of normorenin AH is the increased general peripheral resistance as a result of activation of the extrarenal pressor system (increase of cortisole), and the basis of pathogenesis is prerenal nephropathy resulting from decreased kidney perfusion. The pressor mechanism in pathogenesis of low renin AH is the increased minute blood circulation volume with lacking activity of pressor systems, while the pathogenesis is based on renal (canalicular) nephropathy. A complex of clinical-laboratory investigations is proposed allowing to differentiate the AH variant in pregnant women and to determine the indications for differential treatment.

Key words: pregnancy, arterial hypertension, pathogenesis, partial kidney functions, hormonal regulation.

ВВЕДЕНИЕ

Артериальная гипертензия (АГ), обусловленная беременностью, является одной из наиболее опасных ее осложнений, так как именно этой патологии принадлежит второе место в структуре материнской смертности [1, 2, 4, 17, 22].

Гестоз продолжает рассматриваться как заболевание почек [9, 8, 18], однако характер почечных изменений и их роль в развитии гестоза и АГ остается неуточненной.

Полагают, что функциональная почечная недостаточность у беременных с АГ обусловлена преренальными причинами, в частности, зависит от степени выраженности гиповолемии, определяющей в комплексе преренальных причин как тяжесть почечной недостаточности, так и тяжесть состояния беременной [13, 15, 19].

Однако в условиях этой патологии не меньшее значение придается усилению канальцевой реабсорбции: способность почек регулировать осмотический, объемный и ионный гомеостаз нарушается [10, 12, 20].

В тоже время проведение прижизненной биопсии при исследовании беременных с АГ позволяет усомниться в решающем значении почечного фактора в патогенезе гестоза и рассматривать их как вторичные, носящие реактивный характер [12].

Изменения в почках соответствуют гломерулярной и тубулярной нефропатии, пиелопатии [14].

Считают, что роль натрия в патогенезе гестоза столь велика, что само заболевание рассматривается как комплекс изменений, связанных с ретенцией натрия в организме [6, 7, 12, 21]. В тоже время другими авторами не найдена разница в канальцевой реабсорбции натрия при нормальной беременности и при гестозе [3].

До сих пор нет единого мнения по поводу терминологии, применяемой для определения гипертензивных нарушений у беременных. Не разработана их единая классификация, а имеющиеся основаны на одном критерии — симптоматике. Нет четких критериев дифференциальной диагностики различных вариантов АГ у беременных, что предполагает однотипное лечение.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением находилось 296 беременных с АГ (основная группа), лечившихся в Донецком региональном центре охраны материнства и детства.

Основу оценки клинических проявлений у беременных с АГ составляла триада Цангеймстера (АГ, отеки, протеинурия) сопутствующими заболеваниями у беременных с АГ были гипер-

тоническая болезнь I и II стадии, вегетососудистая дистония по гипертоническому и кардинальному типу, ожирение II, III–IV степени, анемия, пиелонефрит. У беременных выделенных групп не наблюдалось различий по возрасту, сроку беременности, ее осложнениям, состоянию плода, проявлениям отягщенного соматического, акушерского и гинекологического анамнеза.

В зависимости от натрий- и водовыделительной функций почек в ответ на водную нагрузку (проба Реберга) беременные с АГ были разделены следующим образом (основная группа):

— беременные с АГ с ускоренным и увеличенным диурезом и натрийурезом (выделившие через 1 ч 117% мочи от введенного объема: минутный диурез (МД) 4,0 мл/мин и более) составили 13% от общего числа обследованных;

— беременные с АГ с нормальным выделением натрия и воды (выделившие через 1 ч 69% мочи от введенного объема: МД 2,0–3,9 мл/мин) — 25% от общего числа обследованных;

— беременные с АГ с замедленным выделением натрия и воды (выделившие 23% мочи от введенного объема: МД 0,1–1,9 мл/мин) — 62% от общего числа обследованных.

Контрольную группу составили 54 здоровые беременные.

У беременных основной и контрольной групп не наблюдалось различий по возрасту. Большая часть беременных были первородящими, находились в третьем триместре беременности.

Выбор набора методов исследования был обусловлен безопасностью, необременительностью для беременной женщины, безвредностью для матери и плода, технической простотой, возможностью проведения исследований при свободном дыхании и сохранении двигательной активности, информативностью, возможностью проведения повторных исследований.

Исследование сердечного выброса (МОК) проводили методом тетраполярной реографии. Регистрацию реограмм осуществляли 4-РГ-01. Рассчитывали показатели центральной гемодинамики: ударный объем (УО), частоту сердечных сокращений (ЧСС), сердечный индекс (СИ), ударный индекс (УИ), общее периферическое сосудистое сопротивление кровотоку (ОПС) [5].

Всем обследованным унифицированными методами выполняли традиционный биохимический анализ крови и мочи с определением концентрации креатинина, мочевины, электролитов (натрий, калий), белка с последующим расчетом показателей парциальных почечных

функций: скорости клубковой фильтрации за-
ряда натрия, его экскреции и реабсорбции, по-
точного клиренса натрия и калия, экскреатиру-
емой и реабсорбируемой фракции воды, кон-
центрационного коэффициента, МД, соотно-
шения натрий:калий мочи, осмолярности крови
и мочи, осмотического клиренса [11, 16, 14].

Гормональную регуляцию объема внекле-
точной жидкости исследовали, определяя ра-
диоиммунологическим методом активность ре-
нина плазмы (АРП), концентрацию ангиотен-
зина-2 (А-2), альдостерона в плазме с помощью
коммерческих наборов реактивов для радиоим-
мунологического анализа (Buhlmann
Laboratories AG Absel, Швеция), (Compagnie
Oris Industrie S.A., Франция). Исследования про-
водили на счетчиках гамма-импульсов «Гамма»
(Венгрия) и бета-импульсов «Бета-2»/ПО «Мед-
аппаратура», Киев, Украина.

Исследования проводили при поступлении
беременных с АГ в отделение реанимации и по-
сле окончания их лечения. Показатели гомео-
стаза, полученные у беременных с АГ, сравни-
вали между собой и с результатами исследова-
ний, полученными у здоровых беременных
(контрольная группа). Для статической обра-
ботки полученных результатов применяли IBM
PC/AT и электронную таблицу «Excel», методы
вариационной статистики, критериальной ста-
тистики, корреляционного анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ

**Гормональная регуляция объема внеклеточной
жидкости.** У беременных с различными вариан-
тами АГ, выделенных в зависимости от натрий-
и водовыделительной функции почек в ответ на
водную нагрузку, наблюдались различные реак-
ции прессорных и депрессорных гуморальных
систем, участвующих в регуляции почечного
транспорта натрия и воды (табл. 1).

В зависимости от уровня АРП группы бере-
менных с АГ распределились следующим обра-
зом:

у беременных с МД 4,0 и более мл/мин АРП
наиболее низкая (в 3 раза) по сравнению с кон-
тролем (здоровые беременные) — это группа
беременных с низкорениновой АГ;

у беременных с МД 0,1–1,9 мл/мин АРП не
отличалась от контрольных величин — группа
беременных с норморениновой АГ;

у беременных с МД 2,0–3,9 мл/мин АРП
выше (в 1,4 раза) контрольных величин — груп-
па беременных с высокорениновой АГ.

Активность А-2 в 1,3 раза, а уровень альдо-
стерона был в 2 раза ниже уровня здоровых бе-
ременных у беременных с низкорениновой АГ
(см. табл. 1). Активность А-2 в 1,2 раза ниже
уровня здоровых беременных, уровень кортизо-
ла превышал уровень здоровых беременных в
1,2 раза, а уровень альдостерона не отличался
от контроля у беременных с норморениновой
АГ. Активность А-2 у беременных с высокоре-
ниновой АГ в 1,1 раза превышала уровень здо-
ровых беременных, уровень альдостерона был
ниже уровня здоровых беременных в 1,4 раза, а
кортизола превышал уровень здоровых бере-
менных в 1,8 раза.

Таким образом, АРП достоверно различа-
лась у беременных с низкорениновой, норморе-
ниновой, высокорениновой АГ. Активность
А-2 превышала уровень здоровых беременных у
беременных с высокорениновой АГ. Уровень
альдостерона у беременных с норморениновой
АГ не отличался, с низкорениновой был ниже в
2 раза, с высокорениновой — ниже в 1,4 раза
уровня здоровых беременных.

Наиболее низок уровень альдостерона у бе-
ременных с низкорениновой АГ, меньше в
2,4 раза, чем у беременных с норморениновой и
в 1,7 раза, чем у беременных с высокоренино-
вой АГ.

Уровень кортизола у беременных с низкоре-
ниновой АГ не отличался от уровня здоровых бе-
ременных, а у беременных с норморениновой АГ
превышал его в 1,2 раза, а высокорениновой —
в 1,8 раза (см. табл. 1). Уровень кортизола у бе-

Таблица 1

Гормональная регуляция объема внеклеточной жидкости у беременных с АГ, ($\bar{X} \pm m$)

Показатель	Беременные с АГ			Здоровые беременные, n=54
	норморениновой, n=107	низкорениновой, n=22	высокорениновой, n=43	
АРП, нг/моль	19,85±0,48	6,94±0,44 ^{ааа}	29,83±0,54 ^{ааа}	21,69±0,83
А-2, нг/моль	22,78±0,50 ^с	21,11±0,52 ^а	29,51±0,90 ^{ааа}	26,70±0,98
Альдостерон, нг/моль	478,0±18,4	198,4±11,9 ^{ааа}	335,1±7,3 ^{ааа}	466,4±29,2
Кортизол, нмоль/л	764,9±25,7 ^с	581,2±31,6 ^{ааа}	1094,3±32,7 ^{ааа}	610,6±17,3

Примечания: а, ааа — достоверное отличие от группы с норморениновой АГ, соответственно для $p < 0,05$ и $p < 0,001$;

bbb — достоверное отличие от группы с низкорениновой АГ, $p < 0,001$; с, ссс — достоверное отличие от группы здоровых беременных, соответственно для $p < 0,05$ и $p < 0,001$.

ременных с высокорениновой АГ превышал таковой у беременных с низкорениновой в 2 раза и норморениновой АГ в 1,4 раза.

Таким образом, результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что гормональная регуляция объема внеклеточной жидкости обеспечивалась характерными разнонаправленными изменениями показателей РААС и кортизола. У беременных с высокорениновой АГ наблюдалась активизация внепочечной (увеличение по сравнению с контролем АРП, А-2 и кортизола) и почечной (увеличение по сравнению с контролем АРП) прессорных систем. У беременных с норморениновой АГ активизации внепочечной прессорной системы (увеличение кортизола) сочеталось со стабильными по сравнению с контролем показателями АРП, А-2, альдостерона. У беременных с низкорениновой АГ не наблюдалось активизации внепочечной и почечной прессорных систем: АРП, А-2, альдостерон, кортизол были ниже контрольных величин.

Центральная гемодинамика. Результаты наших исследований свидетельствуют о том, что у беременных с АГ наблюдался неоднородный гемодинамический профиль. Однако, несмотря на вариабельность гемодинамических показателей, можно выделить следующие закономерности их изменений. Как следует из данных, приведенных в табл. 2, у беременных с разными вариантами АГ по сравнению с группой здоровых беременных отмечено увеличение систолического, диастолического и среднединамического АД, самые низкие показатели которого наблюдались

у беременных с высокорениновым, а самые высокие — норморениновым вариантами АГ.

Уменьшение общего импеданса у беременных с АГ (норморениновой — на 18%, высокорениновой — на 8%, низкорениновой — на 5%) обусловлено отеком синдромом, нарушением водно-электролитного обмена и свидетельствует об увеличении объема внеклеточной жидкости.

У беременных с норморениновой и высокорениновой АГ, наряду с ростом ОПС, отмечено уменьшение общего импеданса. Увеличение УО свидетельствовало об увеличении, в том числе, сосудистого компонента объема внеклеточной жидкости. Таким образом, в развитии АГ в этих группах принимал участие сосудистый (увеличение ОПС) и объемный (увеличение объема внеклеточной жидкости) компоненты. Однако, изменения гемодинамических показателей у беременных с нормодинамическим вариантом были более выраженными (см. табл. 2).

Наконец, ведущим гемодинамическим фактором в формировании низкорениновой АГ являлось увеличение МОК, СИ, ЧСС при низком сопротивлении сосудистого русла, что свидетельствовало о гипердинамическом типе кровообращения у беременных этой группы.

Таким образом, в патогенезе АГ, обусловленной беременностью, принимали участие объемный, сердечный, сосудистый компоненты.

Парциальные почечные функции. Характерным изменением парциальных почечных функций у беременных с норморениновой АГ явилось уменьшение натрий-, калий-, водовыделительной функции почек, обусловленные клубочковой и канальцевой нефропатией (табл. 3). Характерным изменением парциальных почечных функций у беременных с высокорениновой АГ было уменьшение натрий-, калий-, водовыделительной функции почек, обусловленные, преимущественно, клубочковой нефропатией. Характерным изменением парциальных почечных функций у беременных с низкорениновой АГ было нарушение натрий-выделительной функции почек, обусловленное канальцевой нефропатией.

Наиболее качественная и количественная степень изменений парциальных почечных функций наблюдалась у беременных с норморениновой АГ.

Таблица 2
Показатели центральной гемодинамики у беременных с АГ, ($\bar{X} \pm m$)

Показатель	Беременные с АГ			Здоровые беременные, n=54
	норморениновой, n=107	низкорениновой, n=22	высокорениновой, n=43	
УО, мл	72,41±1,76 ^{cc}	71,56±3,45	69,91±2,06 ^c	64,30±2,01
ЧСС, уд/мин	84,17±1,40 ^{cc}	99,09±3,43 ^{aaac}	83,61±2,0 ^{bbbc}	90,46±1,73
МОК, л/мин	6,07±0,17	6,99±0,35 ^{acc}	5,85±0,21 ^{bb}	5,67±0,15
ОПС, дин·с·см ⁵	1757,9±63,1 ^{ccc}	1451,6±92,2 ^{aa}	1606,7±67,8 ^{cc}	1364,6±32,9
СИ, л/мин/м ²	3,29±0,08	3,77±0,20 ^{ac}	3,34±0,10	3,31±0,09
УИ, мл/мин/м ²	39,36±0,88	39,59±1,99	40,03±1,02	37,64±1,30
АД сист., мм рт. ст.	155,4±2,4 ^{ccc}	153,4±4,9 ^{ccc}	145,4±2,4 ^{aaacc}	120,5±1,6
АД диаст., мм рт. ст.	96,9±1,5 ^{ccc}	96,4±3,5 ^{ccc}	87,8±1,7 ^{aaabccc}	74,9±1,3
АД ср., мм рт. ст.	121,4±1,7 ^{ccc}	119,4±4,0 ^{ccc}	112,1±1,7 ^{aaacc}	93,7±1,3
Общий импеданс, Ом	223,1±3,5 ^{ccc}	257,4±3,0 ^{aaac}	249,3±5,0 ^{aaacc}	272,0±5,4

Примечания: aa, aaa — достоверное отличие от группы с норморениновой гипертензией, соответственно для $p<0,01$ и $p<0,001$; b, bb, bbb — достоверное отличие от группы с низкорениновой гипертензией, соответственно для $p<0,05$, $p<0,01$ и $p<0,001$; c, cc, ccc — достоверное отличие от группы здоровых беременных, соответственно для $p<0,05$, $p<0,01$ и $p<0,001$.

ОБСУЖДЕНИЕ

Как видно из проведенных исследований, развитие АГ коснулось целого ряда жизненно важных и взаимосвязанных систем в организме беременной женщины. У беременных с низкорениновой, норморениновой, высокорениновой АГ наблюдались различные реакции пресорных гуморальных систем, участвующих в регуляции почечного транспорта натрия и воды.

Каждая из этих групп имела свои патогенетические особенности.

Гипонатриемия у беременных с низкорениновой АГ обусловлена самой гипертензией, что подтверждалось наличием корреляций натрия плазмы с АДср. ($r=-0,37$; $p<0,05$), АДдиаст. ($r=-0,50$; $p<0,05$).

Гипопротеинемия (развившаяся, в том числе и вследствие протеинурии), гипонатриемия приводили к уменьшению «эффективного» объема циркулирующей крови, в то время как объем внеклеточной жидкости увеличивался за счет интерстициальной, что подтверждалось корреляционной зависимостью между натрием крови и общим импедансом ($r=0,30$; $p<0,05$), общим белком ($r=0,31$; $p<0,05$), экскрецией воды ($r=-0,33$; $p<0,05$), ее реабсорбцией ($r=0,34$; $p<0,05$).

Гипоосмия была обусловлена гипопротеинемией, гипонатриемией, что подтверждалось

наличием корреляций между осмолярностью и содержанием белка в плазме ($r=0,70$; $p<0,05$), содержанием натрия в плазме ($r=-0,63$; $p<0,05$), почечным клиренсом ($r=-0,41$; $p<0,05$), его экскрецией ($r=-0,41$; $p<0,05$). Ретенция натрия и воды вызывала увеличение объема внеклеточной жидкости, что увеличивало МОК, СИ и способствовало увеличению экскреции натрия и воды. Увеличение СИ обусловлено низким уровнями А-2 ($r=-0,63$; $p<0,05$) и альдостерона ($r=-0,64$; $p<0,05$), МОК — уменьшением А-2 ($r=-0,60$; $p<0,05$). В развитии АГ определенную роль играло и уменьшение ТСГ, что подтверждалось наличием корреляций данного показателя с СИ ($r=-0,54$; $p<0,05$), ЧСС ($r=-0,64$; $p<0,05$), ОПС ($r=0,67$; $p<0,05$), АДср. ($r=0,64$; $p<0,05$), АДсист. ($r=-0,65$; $p<0,05$), АДдиаст. ($r=0,63$; $p<0,05$).

Артериальная гипертензия способствовала развитию ретенции натрия, что подтверждалось наличием корреляций между АДсист. и скоростью клубочковой фильтрации ($r=-0,61$; $p<0,05$), МД ($r=-0,71$; $p<0,05$), клиренсом натрия ($r=-0,70$; $p<0,05$), фильтрационным зарядом натрия ($r=-0,60$; $p<0,05$), экскрецией натрия ($r=-0,69$; $p<0,05$), реабсорбцией натрия ($r=0,47$; $p<0,05$), экскрецией воды ($r=-0,56$; $p<0,05$), реабсорбцией воды ($r=0,44$; $p<0,05$).

Таблица 3

Показатели парциальных почечных функций у беременных с АГ, ($\bar{X} \pm m$)

Показатель	Беременные с АГ			Здоровые беременные, n=54
	норморениновой, n=107	низкорениновой, n=22	высокорениновой, n=43	
Относительная плотность мочи	1018,3±0,6 ^{ccc}	1011,0±1,4 ^{aaa}	1009,6±0,9 ^{aaac}	1013,0±1,0
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин	63,7±3,7 ^{ccc}	202,8±12,2 ^{aaac}	139,0±6,1 ^{aaabbbcc}	172,5±8,0
МД, мл/мин	0,94±0,05 ^{ccc}	4,30±0,07 ^{aaa}	2,83±0,08 ^{aaabbbccc}	3,88±0,25
Калий мочи, ммоль/л	51,41±2,32 ^{ccc}	50,59±3,23 ^a	55,77±2,96 ^{aa}	65,69±2,25
Натрий мочи, ммоль/л	120,9±1,0 ^{ccc}	121,3±4,5 ^{accc}	101,7±2,9 ^{aaaccc}	142,6±2,2
Мочевина мочи, ммоль/л	332,6±8,9	316,5±11,5 ^{ccc}	321,2±10,5 ^{ccc}	355,3±8,7
Креатинин мочи, мкмоль/л	6784,2±222,3 ^{ccc}	4311,5±264,6 ^{aaa}	4493,6±221,5 ^{aaa}	4432,6±163,7
Фильтрационный заряд натрия, ммоль/мин	8,09±0,45 ^{ccc}	22,35±0,78 ^{aaac}	17,56±0,81 ^{aaabbbccc}	25,73±1,06
Почечный клиренс натрия, мл/мин	0,89±0,05 ^{ccc}	3,66±0,16 ^{aaa}	2,18±0,10 ^{aaabbbccc}	4,10±0,29
Почечный клиренс калия, мл/мин	13,24±0,83 ^{ccc}	48,39±3,76 ^{aaaccc}	42,76±2,40 ^{aaaccc}	65,40±2,78
Экскреция натрия, ммоль/мин	0,115±0,006 ^{ccc}	0,505±0,02 ^{aaa}	0,287±0,013 ^{aaabbbccc}	0,513±0,023
Реабсорбция натрия, %	98,53±0,06 ^{ccc}	97,84±0,12 ^{aaa}	98,18±0,11 ^{abcc}	97,67±0,13
Натрий: калий мочи	2,89±0,13 ^{ccc}	2,34±0,14 ^{aa}	2,27±0,19 ^{aa}	2,31±0,09
Экскреция воды, %	1,60±0,05 ^{ccc}	2,32±0,14 ^{aaa}	2,20±0,10 ^{aaa}	2,27±0,11
Реабсорбция воды, %	98,37±0,05 ^{ccc}	97,68±0,14 ^{aaa}	97,80±0,10 ^{aaa}	97,73±0,11
Осмолярность мочи, мосмоль/л	597,3±19,0 ^{ccc}	391,6±43,9 ^{aaa}	320,3±30,2 ^{aaa}	326,9±21,1
Осмотический клиренс, мл/мин	2,26±0,14 ^{ccc}	5,88±0,87 ^{aaa}	3,02±0,27 ^{abcc}	4,24±0,27

Примечания: а, aa, aaa — достоверное отличие от группы с норморениновой гипертензией, соответственно для $p<0,05$, $p<0,01$ и $p<0,001$; b, bb, bbb — достоверное отличие от группы с низкорениновой гипертензией, соответственно для $p<0,05$, $p<0,01$ и $p<0,001$; c, cc, ccc — достоверное отличие от группы здоровых беременных, соответственно для $p<0,05$, $p<0,01$ и $p<0,001$.

Тесная корреляционная зависимость существовала между АДср. и скоростью клубочковой фильтрации ($r=-0,57$; $p<0,05$), МД ($r=-0,56$; $p<0,05$), фильтрационным зарядом натрия ($r=-0,57$; $p<0,05$), экскрецией натрия ($r=-0,45$; $p<0,05$), клиренсом натрия ($r=-0,45$; $p<0,05$), экскрецией воды ($r=-0,46$; $p<0,05$). Увеличение АДдиаст. способствовало уменьшению скорости клубочковой фильтрации ($r=-0,40$; $p<0,05$) и фильтрационного заряда натрия ($r=-0,42$; $p<0,05$).

У беременных с низкорениновой АГ нельзя исключить ранее имеющиеся заболевания почек, вследствие чего почки не способны задерживать натрий или максимально концентрировать мочу даже при наличии преренальных факторов. Вследствие снижения осмолярности плазмы почками выводилось значительное количество разведенной гипотоничной мочи, уменьшающее внеклеточный объем с восстановлением уровня осмолярности.

Характерной особенностью гомеостаза у беременных с низкорениновым вариантом АГ было уменьшение по сравнению с контролем содержания прессорных веществ, что обусловлено наличием корреляционных зависимостей между ними. Так, низкая АРП связана с низким А-2 ($r=0,46$; $p<0,05$). Подтверждением отсутствия преренальных факторов и увеличения объема внеклеточной жидкости являлась низкая АРП.

Таким образом, прессорными механизмами в патогенезе низкорениновой АГ являлись ретенция натрия и воды, увеличение АД за счет МОК.

Артериальная гипертензия у беременных с высокорениновым вариантом (увеличение систолического, диастолического, среднединамического АД вследствие увеличения ОПС), была обусловлена другими механизмами.

Характерным изменением гомеостаза у беременных с высокорениновой АГ также было уменьшение натрийуретической функции почек, однако снижение почечной экскреции натрия происходило как вследствие падения скорости клубочковой фильтрации, что уменьшало фильтрационный заряд натрия, так и увеличение его реабсорбции по сравнению с группой здоровых беременных. Осмолярность плазмы оставалась стабильной, несмотря на гипопротейнемию и гипонатрийплазмию.

Гипонатриемия приводила к уменьшению «эффективного» объема циркулирующей крови, в то время, как объем внеклеточной жидкости увеличивался за счет интерстициальной. Гипопротейнемия, уменьшая коллоидно-осмотическое давление, в свою очередь приводила к нарушению обмена жидкости через капиллярную мембрану, повышению капиллярного гидроста-

тического давления и уменьшению объема циркулирующей крови. Этому способствовал и кортизол, что подтверждалось наличием корреляции с общим импедансом ($r=-0,30$; $p<0,05$).

Уменьшение «эффективного» объема крови сопровождалось ишемией почек, спазмом почечных сосудов и повышением АРП, А-2, кортизола и увеличением АД. Это подтверждалось наличием корреляции между АДср. и А-2 ($r=0,54$; $p<0,05$), АДдиаст. и А-2 ($r=0,53$; $p<0,05$), ОПС и А-2 ($r=0,46$; $p<0,05$), АРП и А-2 ($r=0,46$; $p<0,05$). У беременных с высокорениновой АГ наблюдалось увеличение АРП, А-2, низкое содержание альдостерона. Можно предположить, что причиной подавления активности альдостерона была избыточная продукция стероидного гормона, обладающего минералокортикоидной активностью (кортизола).

Поиск стимула, вызывающего гиперпродукцию ренина, выявил следующее. С точки зрения патофизиологии, АГ с высокой АРП развивалась вследствие поражения сосудов с последующей ишемией почек. Увеличенная АРП рассматривалась нами как отражение активности юктагломерулярного аппарата ишемизированной почки, компенсаторный фактор, направленный на поддержание гомеостаза и улучшение почечного кровообращения. По-видимому, сочетание таких противодействующих в отношении влияния на сосудистый тонус факторов, как высокая АРП и стабильные показатели реномедулярных ПГ объяснило уменьшение скорости клубочковой фильтрации.

Увеличение уровня кортизола способствовало и повышению реактивности сосудистого тонуса. Не являясь основным фактором гипертензии у беременных с высокорениновой АГ, гиперкортизолемия способствовала ее поддержанию. Гиперкортизолемия способствовала развитию АГ, вызывая вазоконстрикцию, повышая чувствительность сосудистой стенки к вазоактивным импульсам, увеличивая продукцию А-1 печенью, обладая минералокортикоидной активностью (ретенция натрия и воды). Артериальная гипертензия, в свою очередь, способствовала ретенции натрия и воды. Это подтверждалось наличием корреляции между АДсист. и скоростью клубочковой фильтрации ($r=-0,61$; $p<0,05$), МД ($r=0,71$; $p<0,05$), клиренсом натрия ($r=-0,70$; $p<0,05$), экскрецией натрия ($r=-0,69$; $p<0,05$), фильтрационным зарядом натрия ($r=-0,60$; $p<0,05$), АДср. и скоростью клубочковой фильтрации ($r=-0,57$; $p<0,05$), МД ($r=-0,56$; $p<0,05$), фильтрационным зарядом натрия ($r=-0,57$; $p<0,05$), экскрецией натрия ($r=-0,45$; $p<0,05$), экскрецией воды ($r=-0,46$; $p<0,05$), ОПС и скоростью клубочковой фильтрации ($r=-0,48$; $p<0,05$), МД ($r=-0,45$; $p<0,05$),

клиренсом натрия ($r=-0,50$; $p<0,05$), фильтрационным зарядом натрия ($r=-0,49$; $p<0,05$), экскрецией натрия ($r=-0,51$; $p<0,05$).

Ретенция натрия и воды с одной стороны, способствовала увеличению внутрисосудистого объема, уменьшая ишемию почек, а с другой — увеличивала сосудистую реактивность, усиливая прессорную реакцию сосудов на А-2. Увеличение сосудистой реактивности, в свою очередь, провоцировало увеличение ОПС. Развитию АГ за счет увеличения ОПС способствовал кортизол, что подтверждалось его корреляцией с ОПС ($r=0,38$; $p<0,05$), ЧСС ($r=-0,78$; $p<0,05$), СИ ($r=-0,35$; $p<0,05$), АДср. ($r=-0,53$; $p<0,05$), АДсист. ($r=0,53$; $p<0,05$).

Ретенции натрия и воды также способствовал кортизол, о чем свидетельствовала корреляционная связь со скоростью клубочковой фильтрации ($r=0,34$; $p<0,05$), натрием мочи ($r=-0,60$; $p<0,05$), фильтрационным зарядом натрия ($r=-0,36$; $p<0,05$), экскрецией натрия ($r=-0,52$; $p<0,05$), реабсорбцией натрия ($r=0,66$; $p<0,05$).

Таким образом, в развитии АГ у беременных с высокорениновым вариантом участвовали прессорная внепочечная (увеличение кортизола, А-2), прессорная почечная системы (АРП). За счет активации прессорных систем (почечной и внепочечной) у беременных наблюдалась ретенция натрия и воды, которая, увеличивая сосудистую реактивность и усиливая прессорную реакцию на А-2, наряду с АРП, увеличивала ОПС.

Что касается депрессорной почечной системы, то ее функция у беременных с высокорениновым вариантом истощена или утрачена, что поддерживало АГ. Причиной утраты функции депрессорной почечной системы являлся усиленный синтез прессорных гормонов (кортизола, АРП, А-2), который мы рассматривали как свидетельство ишемии почек, развивавшейся на фоне подавления продукции реномедулярных ПГ.

Изменение гормонального фона способствовало и изменению качественного состава соединительнотканного матрикса сосудистой стенки (увеличение содержания сульфатированных мукополисахаридов и снижение доли гиалуроновой кислоты), что придавало соединительнотканным структурам значительную жесткость с повышением чувствительности к вазоактивным импульсам и нарушало синтез ПГ. Такое предположение правомочно в связи с гиперкортизолием у беременных с высокорениновой АГ. Известно, что одним из факторов, стимулирующих биосинтез сульфатированных мукополисахаридов, являлись глюкокортикоиды. Это создавало предпосылки для повышения сосудистого тонуса.

Таким образом, основу патогенеза высокорениновой АГ составляла ренальная нефропатия с нарушением функции клубочков и ка-

нальцев, очевидно, вследствие ишемии почек. Таким образом, важнейшим звеном патогенеза высокорениновой АГ является истощение депрессорной системы почек с утратой специфической функции простагландинсинтезирующих клеток. Почечными механизмами регуляции АД у беременных с высокорениновым вариантом являлась стимуляция прессорных систем (АРП, А-2) и натрий-объемзависимого механизма регуляции АД.

У беременных с норморениновой АГ, сопровождался увеличением АД, развитием гипопроотеинемии, гипонатриемии. Результатом указанных изменений было уменьшение эффективного объема циркулирующей крови, в то время как объем внеклеточной жидкости увеличивался за счет интерстициальной. Наиболее характерным у беременных с норморениновой АГ являлось нарушение натрийуретической функции почек: экскреция и клиренс натрия низкие по сравнению с контролем, а его реабсорбция — высокая. В нарушении почечной экскреции натрия участвовало и падение скорости клубочковой фильтрации, уменьшавшее фильтрационный заряд натрия, и почти полная его реабсорбция в канальцах. Дефицит натрия в моче компенсировался повышенным содержанием в ней креатинина.

Наличие белка в моче свидетельствовало как о повреждении гломерулярного фильтра почки, так и об истощении ферментных систем проксимального сегмента, осуществляющего реабсорбцию белка.

В результате у беременных с норморениновой АГ наблюдалась гипопроотеинемия. Низкий белок в плазме, гипонатриемия объясняли гипосолием, несмотря на задержку шлаков (мочевины и креатинина).

Ретенция натрия и воды была обусловлена АГ, что подтверждалось наличием корреляционной зависимости между АДсист. и скоростью клубочковой фильтрации ($r=-0,61$; $p<0,05$), МД ($r=-0,71$; $p<0,05$), клиренсом натрия ($r=-0,71$; $p<0,05$), фильтрационным зарядом натрия ($r=-0,60$; $p<0,05$), реабсорбцией натрия ($r=0,47$; $p<0,05$), экскрецией воды ($r=-0,46$; $p<0,05$), клиренсом натрия ($r=-0,45$; $p<0,05$). Увеличение ОПС также способствовало консервации натрия и воды, что подтверждалось наличием корреляций со скоростью клубочковой фильтрации ($r=-0,50$; $p<0,05$), МД ($r=-0,45$; $p<0,05$), клиренсом натрия ($r=-0,50$; $p<0,05$), экскрецией натрия ($r=-0,50$; $p<0,05$), соотношением натрия: калий мочи ($r=-0,55$; $p<0,05$). Увеличение АДдиаст. сопровождалось уменьшением скорости клубочковой фильтрации ($r=-0,40$; $p<0,05$) и фильтрационным зарядом натрия ($r=-0,42$; $p<0,05$). Между показателями гемоди-

намики: ОПС и АДсис. ($r=0,77$; $p<0,05$), АДср. ($r=0,74$; $p<0,05$), АДдиаст. ($r=0,55$; $p<0,05$) обнаружена корреляционная зависимость.

Несмотря на нормальные показатели, АРП являлась, очевидно, неадекватно высокой для данной степени увеличения объема внеклеточной жидкости: норморениновая АГ характеризовалась увеличением объема внеклеточной жидкости (в том числе и объема плазмы) при нормальной АРП. При отеках, подтверждающих увеличение объема внеклеточной жидкости, секреция альдостерона не изменялась по сравнению с контролем. Подтверждением наличия минералокортикоидной активности являлось увеличение объема внеклеточной жидкости и задержка натрия, обусловленные гиперкортизолемией.

Кортизол поддерживал АГ за счет ОПС, что подтверждалось его корреляциями с ОПС ($r=0,38$; $p<0,05$), АДср. ($r=-0,53$; $p<0,05$), АДсис. ($r=0,53$; $p<0,05$), СИ ($r=-0,35$; $p<0,05$). В механизме гипертензивного эффекта кортизола лежала ретенция натрия и воды, что подтверждалось корреляциями с натрием мочи ($r=-0,58$; $p<0,05$), фильтрационным зарядом натрия ($r=-0,36$; $p<0,05$), экскрецией натрия ($r=-0,52$; $p<0,05$), реабсорбцией натрия ($r=0,66$; $p<0,05$).

Консервация почками натрия и воды носила, очевидно, приспособительный характер, направленный на компенсацию вызвавших ее нарушений гемодинамики. Однако увеличения ОЦК, равно как и сердечного выброса, не происходило (по крайней мере, в должной степени), поскольку жидкость не удерживалась в сосудистом русле. Вследствие нарушения механизмов, регулирующих обмен жидкости между сосудами и тканями (гипопротеинемия, гипонатриемия, повышенная капиллярная проницаемость, увеличение АД) задержанные почками натрий и вода активно перемещались в интерстиций, увеличивая выраженность внеклеточного отека.

Таким образом, компенсаторная по своей сути реакция почек, направленная на увеличение сосудистого объема в изменившихся условиях водно-солевого обмена, приводила к еще большему нарастанию гиповолемии и интерстициальному отеку, то есть возникал порочный круг. Однако выведение натрия у беременных с норморениновой АГ, несмотря на повышение АД, не увеличивалось, что вело к еще большему повышению АД. Это в свою очередь, уменьшало почечный кровоток с дальнейшим уменьшением фильтрации и усилением реабсорбции натрия и дальнейшим повышением АД. Несмотря на увеличение внеклеточного пространства, включая интерстиций, усиления натрийуреза не происходило. Патогенетической особенностью АГ у беременных с норморени-

новым вариантом является ретенция натрия с тенденцией к перемещению его во внутриклеточное пространство на фоне гипонатриемии, в том числе в гладкомышечные клетки сосудов, что вызывало отек сосудистой стенки, уменьшение просвета сосуда и увеличение АД.

Таким образом, прессорным механизмом сосудистой регуляции АД являлось увеличение содержания натрия в клетке (сосудистой стенке), что извращало реактивность сосудов и усиливало сосудистые реакции на прессорные агенты (А-2). Такие изменения сосудистой стенки способны поддерживать АГ, а также усиливать резистентность сосудов почек. Это, в свою очередь, ограничивало выведение натрия, и как следствие, повышалось внутрисосудистый объем и АД.

Таким образом, норморениновая АГ характеризовалась сочетанием вазоспастического и объемного (натрийзависимого, с ретенцией натрия и воды) компонентов АГ, основу патогенеза норморениновой АГ составляла преренальная нефропатия с нарушением функции клубочков и канальцев, развивавшаяся вследствие уменьшения почечной перфузии. Таким образом, прессорными механизмами в патогенезе норморениновой АГ являлись ретенция натрия и воды (в том числе внутриклеточно) и увеличение АД за счет ОПС, что обусловлено активацией прессорной внепочечной системы: увеличением кортизола.

Наряду с различиями, у беременных с АГ были и общие изменения гомеостаза. Так, у беременных с АГ не было четких, общепринятых взаимоотношений между компонентами РААС. АРП являлась неглавным стимулом для секреции альдостерона. Низкий (у беременных с норморениновой), равный с контролем (у беременных с низкорениновой АГ) и стабильный (у беременных с высокорениновой АГ) по сравнению с контролем показатели активности А-2 свидетельствовали, по-видимому, о сосудистой рефрактерности к А-2.

Гипопротеинемия объяснялась нарушением синтеза белка, стимуляцией катаболизма, повышенной проницаемостью сосудов, а также недостаточной реабсорбционной и транспортной функцией лимфатической системы. Протеинурия свидетельствовала как об изменениях в гломерулярных базальных мембранах, так и об истощении ферментных систем проксимального сегмента, осуществляющего реабсорбцию белка. Гипергидратация тканей сопровождалась изменением их электропроводности вследствие нарушения электрического потенциала клеток в результате нарушения баланса катионов и анионов. Подтверждением этого явилось уменьшение общего импеданса тела у беременных с норморениновой и высокорениновой АГ.

Изменившаяся величина электропроводности оказывала генерализованное влияние на ангиорецепторы, рецепцию тканей по отношению к гормонам, биологически активным веществам, сопровождаясь извращенной сосудистой реактивностью и развитием гипертензии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Регуляторная роль почек у беременных с АГ состояла в поддержании постоянства ионного состава и объема внеклеточной жидкости. В зависимости от состава и объема внеклеточной жидкости менялось выделение воды и солей почками. Почечная экскреция натрия и воды контролировалась гормонами, а почки являлись единственным эффекторным органом в системе многочисленных механизмов поддержания АД.

Наличие в клинической картине беременных с АГ признаков нарушения водно-натриевого баланса наводило на мысль о недостаточной функции почек, связанной или с их заболеваниями, или с нарушением регуляции их функций.

У беременных с АГ наблюдали дефект, почечной экскреции натрия и воды, уменьшение «эффективного объема» циркулирующей крови, не обеспечивавшего фильтрацию, необходимую для адекватного выведения жидкости (преренальный механизм).

Таким образом, АГ у беременных представляла собой синдром, объединяющий патогенетически различные варианты: низкорениновый, норморениновый, высокорениновый. Механизмы реализации АД были разными в зависимости от варианта АГ. Так, прессорными механизмами в патогенезе высокорениновой АГ являлись ретенция натрия и воды и увеличение АД за счет ОПС, что обусловлено активацией внепочечной (увеличение кортизола и А-2) и почечной (увеличение АРП) прессорных систем, ренальная нефропатия, в сохранении натрия и воды участвовали и клубочки, и каналы.

Прессорными механизмами в патогенезе норморениновой АГ являлись ретенция натрия и воды и увеличения АД за счет ОПС, что обусловлено активацией внепочечной прессорной системы (увеличение кортизола), в сохранении натрия и воды участвовали и клубочки, и каналы. Прессорными механизмами в патогенезе низкорениновой АГ являлись ретенция натрия и воды и увеличения АД за счет МОК, что обусловлено активацией внепочечной прессорной системы: плацентарным гормональным дисбалансом: ренальная нефропатия, в сохранении натрия и воды участвовали клубочки.

Знание патогенетических механизмов, лежащих в основе формирования АГ у беременных, является основанием для разработки дифференцированной программы интенсивной терапии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Валленберг Х.С. Профилактика преэклампсии: возможно ли это // Акуш. и гин.—1998.—№ 5.—С. 52–54.
2. Василенко Л.В., Лернер Л.А. Некоторые аспекты патогенеза и диагностики гестозов // Вестн. Рос. ассоц. акушеров-гинекологов.—1999.—№ 2.—С. 99–101.
3. Ветров В.В. Гомеостаз у беременных с гестозом (обзор) // Акуш. и гин.—1998.—№ 2.—С. 12–14.
4. Вихляева Е.М., Супруга О.М. Артериальная гипертензия у беременных: клинко-эпидемиологическое исследование // Тер. арх.—1998.—Т. 70, № 10.—С. 29–32.
5. Гусейнов Б.А., Шишин В.И. Тетраполярный вариант интегральной реографии тела // Анест. и реаниматол.—1989.—№ 3.—С. 68–70.
6. Де Ликов П.В. Ренин — ангиотензиновая система // Тер. арх.—1997.—№ 8.—С. 69–72.
7. Дзяк Т.В., Васильева Л.И. Артериальная гипертензия. Современные представления о патогенезе и лечении.—Днепропетровск, 1998.—151 с.
8. Заманская Т.А., Боташева Т.Л., Орлов А.В., Кутин Е.И. К вопросу о патогенезе гестационного пиелонефрита // Вестн. Рос. ассоц. акушеров-гинекологов.—1999.—№ 2.—С. 96–98.
9. Зильбер А.П., Шифман Е.М. Акушерство глазами анестезиолога.—Петрозаводск: изд-во Петрозаводского ун-та, 1997.—397 с.
10. Нааури Д.А. Почечные механизмы адаптации к беременности при позднем токсикозе (ПТБ) // Пробл. ОПГ-гестозов.—Чебоксары, 1996.—С. 66.
11. Наточин Ю.В. Основы физиологии почки.—Л.: Медицина, 1982.—208 с.
12. Почки и гомеостаз в норме и при патологии / Под ред. С.Клара.—М.: Медицина, 1987.—448 с.
13. Филатов В.И., Волобуев А.И., Красильников А.Я., Ляшко Е.С. Состояние центральной, периферической гемодинамики и функции почек // Акуш. и гин.—1996.—№ 1.—С. 18–22.
14. Шейман А.А. Патофизиология почки.—М.: Бином, 1997.—224 с.
15. Шехтман М.М. Применение диуретиков у беременных // Акуш. и гин.—1991.—№ 5.—С. 8–11.
16. Шюк О. Функциональное использование почек.—Прага: Авиценум, 1975.—333 с.
17. Beaufrils M. Arterial hypertension of the pregnant woman // Ann. Med. Interne (Paris).—1999.—Vol. 150, № 5.—P. 425–431.
18. Btown M.A. The physiology of pre-eclampsia // Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.—1995.—Vol. 22, № 11.—P. 781–791.
19. Lafayette R.A., Druzi M., Sibley R. et al. Nature of glomerular dysfunction in pre-eclampsia // Ledney Int.—1998.—Vol. 54, № 4. P. 1240–1249.
20. Merlet- Beniohovi C. Influence of fetal environment on kidney development // Int. J. Dev. Biol.—Vol. 43, № 5 (Spec.).—P. 453–456.
21. Paller M.S. Hypertension in pregnancy // J. Amer. Soc. Nephrol.—1998.—№ 92.—P. 314–321.
22. Youmbissi T.J., Tedong F., Tapster S., Nash B.T. The level of plasma renin and plasma aldosterone activity in normotensive women and in pregnancy—induced arterial hypertension in a group of women from Cameroov // J. Gynecol. Obstetr. Biol. Reprod. (Paris).—1991.—Vol. 20, № 6.—P. 802–804.

Поступила в редакцию 17.09.2001 г.

© Коллектив авторов, 2001
УДК 616.611-002.1/.3-053.3/.5:612.117.2:615.355Капотен

Р.Х.Умаров, Ф.Х.Иноятова, Ж.А.Султанов

ВЛИЯНИЕ КАПОТЕНА НА РЕОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА КРОВИ ДЕТЕЙ С ГЕМАТУРИЧЕСКОЙ И СМЕШАННОЙ ФОРМАМИ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА

R.Kh.Umarov, F.Kh.Inoyatova, Zh.A.Sultanov

EFFECT OF KAPOTEN ON BLOOD RHEOLOGIC PROPERTIES IN CHILDREN WITH HEMATURIC AND MIXED FORMS OF GLOMERULONEPHRITIS

Кафедра детских болезней, отдел биохимии Второго Ташкентского государственного медицинского института, г. Ташкент, Республика Узбекистан

РЕФЕРАТ

Цель работы — оценить эффективность применения капотена в восстановлении вязкоэластических свойств крови у детей с гематурической и смешанной формами хронического гломерулонефрита. Исследования проведены у 26 детей гематурической и 23 — смешанной форм хронического гломерулонефрита, получавших традиционную базисную терапию и с включением в нее капотена по 1–2 мг/кг ежедневно в течение 7–10 дней с учетом артериального давления. Реологические свойства крови оценивали по величине вязкости при различных скоростях сдвига и оценки физических параметров эритроцитов (электрофоретическая подвижность и «дзетта-потенциал»). Установлено повышение вязкости крови, замедление скорости ее сдвига, особенно при низких гидростатических давлениях, и снижение «дзетта-потенциала», электрофоретической подвижности эритроцитов при обеих формах патологии. В отличие от традиционной включения в нее капотена терапия ГН у детей с явлениями гипертензии приводит к восстановлению реологических и физико-химических свойств крови. Такие положительные сдвиги благоприятно влияют на клиническое течение заболевания. Это позволяет нам рекомендовать его включение в комплекс лечебных мероприятий ГН.

Ключевые слова: гломерулонефрит, хронический, капотен, реология, вязкость крови, скорость сдвига.

ABSTRACT

The aim of the work was to estimate the effectiveness of using Kapoten in order to restore the viscous-elastic features of blood in children with hematuric and mixed forms of chronic glomerulonephritis (GN). The investigations were performed in 26 children with hematuric and 23 with mixed form of chronic glomerulonephritis given a conventional basic treatment including Kapoten 1–2 mg/kg in during 7–10 days, with the arterial pressure taken into consideration. The rheologic properties of blood were estimated by the viscosity value in different rate of the shifts and by the evaluation of erythrocyte physical parameters (electrophoretic motility and «dzetta» potential). The increased viscosity of blood, deceleration of the shift rate, especially in lower hydrostatic pressures, a decreased «dzetta» potential, and electrophoretic motility of erythrocytes were established in both forms of disease. Unlike the conventional therapy, an inclusion of Kapoten into treatment of GN children with hypertension symptoms leads to the restoration of rheological and physico-chemical properties of blood. These positive changes have favorable effects on the clinical course of the disease. It allows Kapoten to be included into the complex of therapeutic measures for treatment of GN.

Key words: glomerulonephritis, inhibitors of angiotensin-converting enzymes, Kapoten, blood viscosity, shift velocity.

ВВЕДЕНИЕ

Гломерулонефрит (ГН) у детей по распространенности и тяжести исходов представляет собой серьезную медицинскую проблему. По данным ряда авторов [6, 7, 17], дети с различными формами ГН составляют более 20% всех нефрологических больных. Неблагоприятное течение ГН приводит уже в детском возрасте к

почечной недостаточности, ранней инвалидизации больных и сокращению длительности жизни, что придает проблеме социальную значимость. Первичной локализацией патологического процесса при ГН является микроциркуляторное русло почек [2, 3, 5, 9].

В последние годы выявлена [5, 14, 16, 18, 20] эффективность включения в комплекс ле-

чебных мероприятий нефрогенной артериальной гипертензии ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), в частности, капотена. Однако в литературе отсутствуют сведения о влиянии капотена на реологические свойства крови детей с гломерулонефритами.

Цель работы — оценить эффективность применения капотена в восстановлении вязко-эластических свойств крови у детей с гематурической и смешанной формами хронического гломерулонефрита.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В основу работы положен анализ результатов обследования 49 детей, лечившихся в клинике детских болезней II ТашГосМИ с 1996 по 1999 гг. с хроническим гломерулонефритом (ХГН). Контрольную группу составили 16 практически здоровых детей.

У всех обследованных диагноз ставился на основании тщательного изучения анамнеза, данных клинико-лабораторных, биохимических, рентгенологических и ультразвуковых исследований почек (МС).

Из 49 детей с ХГН гематурическая форма диагностирована у 26 и смешанная — у 23 больных. В зависимости от вида лечения дети были разделены на 2 группы: 1-я группа, получавшие базисную четырехкомпонентную терапию; 2-й группе на фоне базисной терапии назначался капотен по 1–2 мг/кг ежедневно в течение 7–10 дней. Назначение капотена проводили с учетом артериального давления.

Лабораторные обследования включали проведение каждому больному клинических и биохимических анализов крови. Для диагностики поражения почек в динамике проводили общий анализ мочи по Нечипоренко, определяли суточную экскрецию белка. Характер лейкоцитурии уточняли путем дифференциального подсчета лейкоцитов мочевого осадка. О функциональном состоянии почек судили по уровню азотистых шлаков в крови, а именно по содержанию креатинина и мочевины. Фильтрационная способность почек определялась по суточному клиренсу эндогенного креатинина. Данные о нарушении канальцевых функций получали при исследовании концентрационной способности почек в пробе Зимницкого и канальцевой реабсорбции воды в пробе Реберга. Наряду с этим при необходимости проводили экскреторную урографию классическим способом, используя в качестве контраста раствор верографина и ультразвуковое сканирование почек.

Реологические свойства крови изучали путем определения вязкости крови, скорости ее сдвига, электрического пробоя мембраны эритроцитов и электрофоретической подвижности

эритроцитов (ЭФП). Вязкость крови и скорости ее сдвига определяли при прикладывании соответствующего гидростатического давления (3, 8, 12, 16 мм вод. ст.) по модифицированной методике В.М.Удовиченко [19]. Электрический пробой мембран эритроцитов определяли помещением эритроцитов в среду с пониженной концентрацией Cl^- и выражали в мВ; электрофоретическую подвижность эритроцитов определяли используя микрометр Стоярова и выражали в $\text{с}^{-1} \times \text{см}^{-1}$, а «дзетта-потенциал» в МВ [21].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведенные исследования показали значительные изменения реологических свойств крови по сравнению с показателями здоровых лиц. Величины вязкости крови при прикладываемых давлениях 4, 8, 12 и 16 мм вод. ст. возрастали соответственно статистически значимо на 181,8; 164,5; 142,7; и 104,1% при гематурической, на 192,4; 167,8; 158,2; и 99,0%, смешанной формах заболевания по отношению к значениям практически здоровых детей. При этом скорость сдвига крови снижалась также статистически значимо при возрастающих величинах прикладываемого давления в 2,06; 4,51; 2,43 и 1,37 раза гематурической и в 3,25; 3,50; 1,96 и 1,51 раза смешанной формах ХГН.

Текучесть крови в определенной степени зависит от заряда мембран эритроцитов, предотвращающего их агрегацию [11, 12, 23]. При многих патологических состояниях отмечается снижение «дзетта-потенциала» и электрофоретический потенциал клеток, и, по мнению ряда исследователей [21, 23], является определяющим фактором агрегируемости эритроцитов. В связи с этим, для расшифровки некоторых сторон механизма нарушений реологических свойств крови, нами были изучены физико-химические свойства мембран эритроцитов у детей с острой и хронической формами ГН. Установлено снижение электрофоретического потенциала и «дзетта-потенциала» мембран эритроцитов у детей при смешанной и нефритической формах ГН. Одновременно нами выявлено снижение величины электрического пробоя мембран эритроцитов, однако она изменяется в меньшей степени.

Традиционная терапия (ТТ) гематурической формы ХГН статистически значимо уменьшала вязкость крови больных при давлениях 4, 8, 12 и 16 мм вод. ст. на 33,3; 33,75; 28,0 и 25,0% по отношению к исходному уровню. Однако, несмотря на это изучаемые показатели оставались выше значений нормы на 90,9; 75,2; 74,7 и 53,1%, соответственно прикладываемым давлениям. Включение капотена в этот комплекс ле-

чебных мероприятий еще более снижало вязкость крови больных: по отношению к значениям группы больных, получавших базисное лечение, на 27,8; 18,9; 13,3 и 4,0%, соответственно прикладываемым давлениям. Однако эти значения все еще превышали нормативные показатели на 37,9; 42,8; 51,4 и 48,0%. Наблюдаемое под влиянием различных видов терапии снижение вязкости крови больных гематурической формы ХГН приводило к ускорению скорости сдвига крови. Так, при величинах прикладываемого давления 4, 8 и 12 мм вод. ст. скорость сдвига крови возросла под влиянием базисной терапии на 120,7; 225,3 и 143,3%, существенно не изменяясь при давлении 16 мм вод. ст. Вместе с тем включение в комплекс лечебных мероприятий гематурической формы ХГН капотена, не влияя на показатели скорости сдвига при низких значениях прикладываемого давления, несколько замедлило ее при высоких давлениях (на 30,3; 32,8 и 48,1% по сравнению с исходным уровнем).

Исследование вязкоэластических свойств крови детей смешанной формой ХГН показало, что под влиянием базисной терапии при прикладываемых давлениях 4, 8, 12 и 16 мм вод. ст. они снизились по сравнению с исходным уровнем на 23,3; 30,8; 26,3 и 14,1%, соответственно. Однако, эти показатели все еще превышали значения нормы на 124,2; 86,8; 90,3 и 70,9%. Включение капотена в комплекс лечебных мероприятий смешанной формы ХГН еще больше уменьшало вязкость крови по сравнению с показателями группы детей, получавших базисное лечение. Несмотря на такое снижение вязкость крови все еще статистически значимо была выше нормативных значений на 47,0; 27,3; 41,7 и 30,1%, соответственно. Снижение вязкости под влиянием проводимой терапии приводило к ускорению скорости сдвига, особенно при низких величинах прикладываемого давления. При значениях прикладываемого давления 4, 8 и 12 мм вод. ст. скорость сдвига под влиянием базисной терапии возросла на 57,8; 89,1 и 52,1% по сравнению с исходным уровнем, а при включение в нее капотена на 169,2; 150,7 и 23,5%, соответственно. Полученные результаты указывают на существенное ускорение кровотока в обменных и отводящих микрососудах под влиянием капотена.

Традиционно-базисная терапия гематурической формы ХГН не оказывала определенного влияния на физические параметры мембран эритроцитов. Величины электрофоретической подвижности эритроцитов и «дзетта-потенциала» мембран эритроцитов все еще статистически значимо отличались от значений практически здоровых детей на 39,7 и 39,6%. Назначение

капотена повышало электрофоретическую подвижность эритроцитов на 24,6% и «дзетта-потенциал» на 20,0% по сравнению с исходным уровнем. Однако, несмотря на такие положительные сдвиги эти значения статистически значимо были ниже показателей нормы на 23,4 и 23,8%.

Традиционная терапия смешанной формы ХГН увеличивала физические характеристики мембран эритроцитов. Но, несмотря на это, величины электрофоретической подвижности эритроцитов и «дзетта-потенциала» все еще были ниже нормы на 39,0 и 40,4%. Включение в этот комплекс лечебных мероприятий капотена повышало заряд мембран эритроцитов: электрофоретическая подвижность и «дзетта-потенциал» эритроцитов возрастали на 22,2 и 23,3%. Однако, несмотря на такие положительные сдвиги, эти показатели статистически значимо оставались ниже значений нормы на 32,4 и 32,8% при включении капотена.

ОБСУЖДЕНИЕ

Исследованиями ряда авторов [7, 10, 13] у больных хроническим гломерулонефритом показано снижение продукции простациклина и значительное повышение уровня тромбосана. Показано, что оба простааноида синтезируются в коре почек, подвергающейся наибольшим поражениям при гломерулонефрите [15]. Если к этому добавить повышение активности ренина плазмы и содержания альдостерона, наблюдающейся у больных с ГН, то становится очевидной ситуация, при которой создаются дополнительные и очень существенные условия для задержки натрия и воды в организме, для развития артериальной гипертензии у данных больных.

Необходимо далее отметить, что резкий сдвиг соотношения простациклин/тромбосан в сторону последнего при хроническом гломерулонефрите способствует активации тромбоцитов, их агрегации, прилипанию к стенке поврежденных сосудов с образованием многочисленных тромбов. Последние, наряду с выделением агрегирующими тромбоцитами серотонина и ряда других вазоактивных соединений, ведут, как известно, к дальнейшему нарушению функций клубочков, коркового и модулярного кровообращения со всеми вытекающими последствиями. Значение этих сдвигов многократно увеличивается, если учесть, что наряду с клубочковыми и мезангиальными клетками, тромбоциты являются главным источником тромбосана и что их количество резко возрастает в очагах воспалительной инфильтрации при гломерулонефрите.

Следует отметить, что гемодинамика в системе микроциркуляции существенным образом

влияет на доставку к тканям кислорода и питательных веществ, обеспечивающих их нормальное функционирование. Изменения диаметра приводящего, обменного и отводящего отделов микроциркуляторного русла больных ГН, замедление скорости кровотока, наличие бессосудистых зон и сладж-феномена в микрососудах снижают транскапиллярный обмен, т.е. развивается «капилляротоксическая недостаточность» [3, 12, 23]. При этом нарушается пластическое и энергетическое обеспечение тканевых структур, развивается гипоксия тканей и активация мембранодеструктивных процессов в них.

Как уже отмечалось, текучесть крови в определенной степени зависит от заряда мембран эритроцитов, предотвращающих их агрегацию [11, 12, 21]. При многих патологических состояниях отмечается снижение «дзетта-потенциала» и электрофоретический потенциал клеток, и по мнению ряда исследователей, является определяющим фактором агрегируемости эритроцитов. Выявленные нами изменения физических параметров мембран эритроцитов, на наш взгляд, связаны многими факторами. Так, согласно литературным данным [1, 8, 10, 22], в механизме снижения заряда эритроцитарных мембран важная роль принадлежит увеличению концентрации холестерина, фибриногена и глобулинов. Действительно, выявленная нами у больных гиперхолестеринемия и возрастание уровня грубодисперсных белков совпадает с низкими значениями электрофоретического потенциала и «дзетта-потенциала». Значительное накопление этих соединений в плазме крови детей ГН приводит к обволакиванию ими эритроцитов, уменьшая заряд силы их электростатического отталкивания и способствуя образованию тем самым межэритроцитарных сшивок. С другой стороны, увеличение содержания холестерина и уменьшение уровня фосфолипидов в эритроцитарных биомембранах также способствует изменению их заряда. Наряду с этим отложение гиалиновых структур в эндотелие сосудов при ГН, способствуя изменению их поверхностного заряда одновременно со снижением электрического заряда мембран эритроцитов, приводит к оседанию их на дне сосудов и обуславливает еще большее замедление кровотока.

Положительное действие традиционной терапии на реологические свойства крови в определенной степени связаны применением антиагрегантов, существенно уменьшающих гемостаз. В то же время сохранение нарушений реологических свойств крови диктует необходимость поиска новых средств коррекции. Более эффективным в этом плане оказался капотен.

На наш взгляд, полученные положительные результаты были связаны специфическими

свойствами данного препарата. Согласно данным литературы [14, 16, 18, 20], антигипертензивный эффект капотена связан с влиянием на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, т.е. прерыванием одного из ключевых звеньев в каскаде биохимических реакций, составляющих суть функционирования данной системы.

Полученные положительные сдвиги привели к более быстрому купированию процесса, более выражено нормализовалось АД, исчезли отеки, протеинурия, что видимо, связано с улучшением почечного кровотока и клубочковой фильтрации под влиянием ИАПФ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, гематурическая и смешанная формы хронического ГН у детей характеризуются гипервязкостью крови, замедлением скорости ее сдвига, снижением электрофоретической подвижности эритроцитов, их заряда. Под влиянием базисной терапии, исходно нарушенные реологические свойства крови физические параметры мембран эритроцитов имели тенденцию к восстановлению. Включение в нее капотена существенно повышало заряд мембран эритроцитов. Это на наш взгляд, приводило к улучшению реологических свойств крови, уменьшению образования агрегатов эритроцитов в сосудах и ускорению кровотока.

Включение капотена в традиционную терапию ГН у детей с явлениями гипертензии приводит к восстановлению реологических и физико-химических свойств крови. Такие положительные сдвиги благоприятно влияют на клиническое течение заболевания. Это позволяет нам рекомендовать его включение в комплекс лечебных мероприятий ГН.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Азизова О.А., Ройтман Е.В., Деметьева Н.И. и др. Влияние свободно-радикальных процессов на гемокоагуляцию и фибринолиз // Гематол. и трансфузиол.—1997.—№ 6.—С. 3–6.
2. Бреннер Б.М. Механизмы прогрессирования болезней почек // Нефрология.—1999.—Т. 3, № 4.—С. 23–27.
3. Волощенко А.А., Талалаев С.В. Новый подход к выяснению гистофизиологических процессов в почечных клубочках. Сообщение 1. Функциональная роль капиллярной сети // Нефрология.—1999.—Т. 3, № 2.—С. 30–33.
4. Григлевки Р.Е. Участие свободных радикалов в преобразованиях эндотелиального простаглицлина и окиси азота // Новости фармации и медицины.—1997.—№ 1–2.—С. 2–8.
5. Дядык А.И., Багрий А.Э., Лебедь И.А., Яровая Н.Ф. Влияние ИАПФ на гипертрофию левого желудочка сердца у больных ХГН с выраженной почечной недостаточностью // Тер. арх.—1997, № 6.—С. 24–27.
6. Игнатова М.С. Распространенность заболеваний органов мочевой системы у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии.—2000.—№ 1.—С. 24–29.

7. Игнатова М.С., Вельтишев Ю.Е. Детская нефрология. — Л.: Медицина, 1989.
8. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения. — СПб.: Питер, 1999. — С. 291–360.
9. Коэн А., Наст С. Иммуноопосредованные гломерулопатии. Воспалительные, метаболические и другие заболевания почек, токсическое поражение почек // Нефрология. — 1998. — Т. 2, № 3. — С. 117–142.
10. Лоскутова В.Л., Чупрова А.В. Связь нарушений фосфолипидной активации свертывания крови с гиперлипидемией при первичном нефротическом синдроме у детей // Педиатрия. — 2000. — № 2. — С. 105–108.
11. Мchedlishvili Г.И. Структура кровотока — ведущий фактор реологических свойств крови в микрососудах, устройство оценок диаметров микрососудов // Материалы III Всесоюз. симпозиума: «Телевизионная микроскопия и исследовании сердечно-сосудистой системы». — Л., 1990. — С. 57–66.
12. Мchedlishvili Г.И. Микроциркуляция крови. — Л.: Наука, 1989. — 280 с.
13. Паунова С.С., Кучеренко А.Г., Марков Х.М. и др. Тромбоцитарный оксид азота у детей с заболеваниями почек // Педиатрия. — 2000. — № 1. — С. 7–9.
14. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А. ИАПФ лечение поражения почек различной этиологии // Русск. мед. журн. — 1998. — № 24. — С. 1533–1540.
15. Смит Д., Дефронцо Р.А. Инсулин, глюкалонитиреоидные гормоны // Почечная эндокринология / Под ред. М.Дж.Данн.: Пер. с англ. — М.: Мир, 1987. — С. 481–559.
16. Сайдлиев А.А. Влияние капотена и празозина на центральную и внутрисердечную гемодинамику у больных нефрогенной гипертензией: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Ташкент, 1997. — 27 с.
17. Теблочева Л.Т. Актуальные вопросы детской нефрологии // Педиатрия. — 1997. — № 6. — С. 4–8.
18. Туренина Е.В. Дифференциальное лечение ИАПФ больных с артериальной гипертензией в зависимости от состояния почек: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Волгоград, 1996. — С. 24.
19. Удовиченко В.И. Усовершенствованный вискозиметр Коупли для определения вязкости в малых пробах крови в термостабильных условиях // Пат. физиол. — 1978. — № 1. — С. 73–76.
20. Фадеева И.И., Максимов А.И. Допплерография сосудов почек в изучении влияния ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) на почечный кровоток при гломерулонефритах у детей // Совр. пробл. педиатрии // Мат. VIII съезда педиатрии России. — М., 1998. — С. 208.
21. Харамоненко С.С., Ракитянская А.А. Электрофорез клеток крови в норме и патологии. — Минск: Беларусь, 1974. — 135 с.
22. Andre E., Voisin P., Andre J.L. et al. Hemorheological and hemostatic parameters in children with nephrotic syndrome undergoing steroid therapy // Nephron. — 1994. — Vol. 68, № 2. — P. 184–191.
23. Bauer C., Willemin W. Blood, plasma proteins, coagulation, fibrinolysis and thrombocyte function / Greger R., Windhorst U.: Comprehensive human physiology: from cellular mechanisms to integration. — Berlin, 1996. — P. 1651–1679.
24. Chien S. Role of blood cells in microcirculatory regulation // Microvasc. Res. — 1985. — Vol. 29, № 2. — P. 128–150.

Поступила в редакцию 02.08.2001 г.

© Коллектив авторов, 2001
УДК 616.61-002.151:612.115:577.158:615.275.4Танакан

Г.Х.Мирсаева, Р.М.Фазлыева, Ф.Х.Камилов

ВЛИЯНИЕ ТАНАКАНА НА СВОБОДНО-РАДИКАЛЬНОЕ ОКИСЛЕНИЕ И СИСТЕМУ ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКОЙ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ

G.Kh.Mirsaeva, R.M.Fazlyeva, F.Kh.Kamilov

EFFECT OF TANAKAN ON FREE RADICAL OXIDATION AND HEMOSTASIS SYSTEM IN PATIENTS WITH HEMORRHAGIC FEVER WITH RENAL SYNDROME

Кафедры внутренних болезней № 3 и биохимии Башкирского государственного медицинского университета, г. Уфа, Башкортостан, Россия

РЕФЕРАТ

Целью исследования явилась оценка влияния танакана на липопероксидацию, систему гемостаза и клиническое течение геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС).

Анализ полученных результатов показал, что включение танакана в комплексную терапию больных ГЛПС угнетает избыточное свободно-радикальное окисление и корректирует активность антиоксидантной защиты, а также способствует нормализации сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, снижению интенсивности внутрисосудистого свертывания крови, восстанавливает фибринолитическую активность крови.

Установлен положительный клинический эффект: танакан достаточно быстро восстанавливает азотовыделительную функцию почек, уменьшает частоту и продолжительность проявлений геморрагического синдрома, предупреждает развитие жизнеопасных осложнений (кровотечений, разрывов почек, острой почечной недостаточности с развитием анурии). За время лечения побочных реакций и непереносимости препарата не отмечалось.

Таким образом, антиоксидантные, гипокоагуляционные и фибринолитические механизмы действия танакана служат достаточным основанием применения его в комплексном лечении больных ГЛПС.

Ключевые слова: геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, перекисное окисление липидов, система гемостаза, танакан.

ABSTRACT

The aim of the study was to evaluate the effect of Tanakan on lipid peroxidation, hemostasis system and clinical course of hemorrhagic fever in the renal syndrome (HFRS). An analysis of the data obtained has revealed that Tanakan used in complex treatment of patients with HFRS inhibits free radical oxidation and affects the intensity of the anti-oxidant protection. The using of Tanakan results in normalization of vascular-thrombocytic hemostasis, decreased intensity of intravascular blood coagulation and restoration of fibrinolytic blood activity.

Positive clinical effects of Tanakan have been also shown. It restores nitrogen excretory function of the kidneys, reduces the incidence and duration of manifestations of the hemorrhagic syndrome, prevents the development of grave complications (hemorrhages, rupture of the kidney, acute renal failure with the development of anuria). Neither adverse reactions nor agent intolerance have been observed during the course of treatment.

Thus, the antioxidative, hypocoagulative, and fibrinolytic mechanisms of action of Tanakan allow it to be used in complex treatment of patients with HFRS.

Key words: hemorrhagic fever with renal syndrome, lipid peroxidation, hemostasis system, Tanakan.

ВВЕДЕНИЕ

Специфическая терапия геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС), как и многих других геморрагических лихорадок, находится на стадии разработки. В то же время специфическое лечение может быть эффективным лишь в стадии вирусемии, а пациенты, в

большинстве случаев, поступают в клинику в разгаре заболевания. Все это и обосновывает поиск новых патогенетических средств лечения больных, что, в свою очередь, возможно лишь при всестороннем углубленном изучении патогенеза ГЛПС. Наши исследования, проведенные в этом направлении, показали, что значи-

тельные изменения в системе прооксидантно-антиоксидантного равновесия и, особенно, в их соотношении, является неотъемлемым компонентом патогенеза ГЛПС [8]. Установлено, что избыточное накопление продуктов липопероксидации и снижение активности антиоксидантной защиты (АОЗ) занимают одно из центральных мест в проявлении и прогрессировании геморрагического и почечного синдромов, развитии глубоких метаболических функциональных и морфологических нарушений жизненно важных органов, в том числе и почек.

Получены данные, свидетельствующие о двусторонней связи активации перекисного окисления липидов (ПОЛ) с нарушением системы гемостаза: усиление ПОЛ ведет к активации свертывания, активация свертывания сопровождается усилением ПОЛ.

Учитывая вышеизложенное, в комплексную терапию больных ГЛПС был включен антиоксидант танакан [22, 23, 25], обладающий реологическими [17, 27, 29, 31], гемодинамическими, метаболическими [18, 21] свойствами. Положительные результаты получены при лечении данным препаратом артериопатий нижних конечностей [15, 19, 20, 28], дисциркуляторной энцефалопатии, ишемии мозга [4, 33, 35, 36], диабетических невропатий [14] и артериопатий [28], ишемической болезни сердца [34].

Основанием для включения танакана в комплексную терапию больных ГЛПС явился и тот факт, что экстракт Гинкго Билоба Egb 761 содержит биологические флавоновые гликозиды (гинкголиды), которые, исходя из теоретических предпосылок, могут оказывать благоприятное воздействие на некоторые патофизиологические нарушения, возникающие при ГЛПС. Так, имеются экспериментальные данные о том, что гинкголиды оказывают стабилизирующее действие на мембраны клеток [24, 31], предохраняют субстанции клеток от гипоксического повреждения, опосредованного процессами свободно-радикального окисления [22, 23, 30, 32]. В то же время в доступной литературе отсутствуют сведения о применении танакана в лечении вирусных заболеваний. Поэтому изучение эффективности танакана в комплексной терапии больных ГЛПС представляет как научный, так и практический интерес.

Целью работы явилась оценка влияния танакана на липопероксидацию, систему гемостаза и клиническое течение ГЛПС.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находилось 78 больных ГЛПС в возрасте от 16 до 49 лет, которые были распределены на 2 группы по 39 пациентов в каждой (29 среднетяжелой и 10 тяжелой форм

заболевания). 1-й группе проводили общепринятую лекарственную терапию, включающую дезинтоксикационные, гипосенсибилизирующие и симптоматические средства. 2-я группа дополнительно получала танакан. Препарат назначался в доолигоанурическом или в первые 2 дня олигоанурического периода по 40 мг 3 раза в день. Курс лечения составлял 20 дней при среднетяжелой, 25 — при тяжелой форме ГЛПС, т. е. в течение всей продолжительности нахождения больного в клинике.

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

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

Эффективность танакана в комплексном лечении больных ГЛПС оценивали по клиническим параметрам и результатам лабораторного исследования: учитывали длительность олигоанурического периода, частоту и продолжительность геморрагического диатеза, длительность болевого синдрома в поясничной области, частоту развития жизнеопасных осложнений, интенсивность процессов ПОЛ и внутрисосудистой свертывания крови, а также продолжительность гиперазотемии.

Показатели ПОЛ и АОЗ изучали в плазме крови путем определения в гептан-изопропанольном экстракте концентрации гидроперекисей, диеновых конъюгатов, кетодиенов по методу И.А.Волчегорского и соавт. [3], содержания ТБК-реагирующих веществ (малнового диальдегида) по методу И.Д.Стальной, Т.Г.Гаришвили [12], активность каталазы по М.А.Королюк, Л.И.Ивановой [6], общей антиокислительной активности (АОА) по Е.Б.Спектор, А.А.Ананенко [11].

Для оценки состояния системы гемостаза определяли количество тромбоцитов аппаратом «Cobas micros», спонтанную агрегацию тромбоцитов (СПАТР) по методу В.А.Лапотникова, Л.М.Хараш [7], активность фактора Р4 пластинок по методу Л.А.Матвиенко и М.А.Котошиковой [5], фактор Виллебранда (ФВ) по методу С.И.Моисеева [9], растворимые фибринмономерные комплексы и ранние продукты деградации фибриногена (РФМК и РПДФ) по методу З.С.Баркагана и соавт. [2], а также суммарную фибринолитическую активность крови по методу В.А.Монастырского и соавт. [10].

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

Исследование показателей осуществляли в динамике заболевания — в доолигоануриче-

ском, олигоанурическом, полиурическом периодах и периоде восстановленного диуреза.

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

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследование системы гемостаза и ПОЛ у больных 1-й и 2-й групп до назначения лечения выявило отсутствие статистических различий между показателями ($p > 0,05$), что делало возможным проводить последующую сравнительную оценку влияния танакана на процессы перекисидации липидов и внутрисосудистое свертывание крови.

Включение танакана в комплексное лечение больных ГЛПС показало положительный клинический эффект и хорошую переносимость: за время лечения побочных реакций и непереносимости препарата не отмечалось.

Прежде всего следует отметить укорочение олигоанурического периода ГЛПС до $5,0 \pm 0,3$ дней против $6,9 \pm 0,7$ в 1-й группе ($p < 0,05$), продолжительности гиперазотемии ($p < 0,05$) и статистически значимое снижение содержания азотистых шлаков в сыворотке крови в разгаре почечного синдрома, т. е. танакан способствовал более быстрому восстановлению азотовыделительной способности почек. Больные отмечали уменьшение головных болей, улучшение сна, аппетита и исчезновение других симптомов интоксикации уже на 4–5-й дни лечения.

Танакан оказывал влияние на динамику и частоту проявлений геморрагического синдрома. Так у больных, принимавших танакан, геморрагическая сыпь на коже определялась в среднем в течение $5,6 \pm 0,4$ дней против $8,7 \pm 0,6$ дней в 1-й группе при среднетяжелой форме заболевания ($p < 0,05$); $6,2 \pm 0,8$ дней против $10,2 \pm 1,0$ дней ($p < 0,05$) — у пациентов тяжелой формой ГЛПС. При этом геморрагическая сыпь в этой группе встречалась на 28–32% реже, чем на фоне общепринятой терапии, кровоизлияния в склеры — на 6–10%, кровоизлияний на местах инъекций не было. Макро- и микрогематурия также встречалась гораздо реже: макрогематурия — почти в 2 раза, микрогематурия — в 1,3–1,5 раза.

Положительный эффект лечения танаканом больных ГЛПС можно отметить и при сравнении частоты развития жизнеопасных осложнений. Инфекционно-токсический шок наблюдался у 5 пациентов против 9 в 1-й группе; острая почечная недостаточность, вызывавшая необходимость гемодиализа на фоне терапии танаканом, не была, а в 1-й группе 3 больных были переведены в отделение гемодиализа, где проведена гемодиализация.

Развития таких осложнений как кровотечение, разрывы почек не наблюдалось, а среди пациентов, не получавших танакан, кровотечения различной интенсивности были у 4, которые купированы методами консервативной терапии.

Сравнительная характеристика влияния общепринятой лекарственной терапии и танакана на показатели перекисного окисления липидов, активность ферментативной и общей антиоксидантной активности у больных ГЛПС показала, что общепринятая лекарственная терапия не нормализовала уровни продуктов ПОЛ на всех этапах окисления (табл. 1). Включение антиоксиданта танакана в комплексную терапию больных ГЛПС ограничивало процессы липопероксидации на всех уровнях с нормализацией к концу лечения в стационаре ($p > 0,05$).

Кроме того установлено, что танакан в комплексной терапии больных ГЛПС оказывает влияние на внутрисосудистое свертывание крови (табл. 2). Результаты лечения больных среднетяжелой формой ГЛПС показали, что к концу сроков лечения в клинике показатели сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза, фибринолитической активности крови, а также вязкие свойства крови нормализовались ($p > 0,05$). У пациентов же тяжелой формой заболевания концентрация одного из маркеров внутрисосудистой коагуляции — РФМК и РПДФ — хотя и значительно снижалась, но к концу лечения при полном клиническом выздоровлении больного не нормализовалась ($p < 0,05$): значение их было в 3,2 раза ниже, чем в 1-й группе. Что касается остальных параметров системы гемостаза, то они практически не отличались от нормальных ($p > 0,05$).

Таким образом, применение танакана в комплексной терапии больных ГЛПС способствует нормализации сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, снижению интенсивности внутрисосудистого свертывания крови, приводит к более выраженному снижению вязких свойств крови, восстанавливает фибринолитическую активность, а также угнетает избыточное свободно-радикальное окисление и корректирует активность антиоксидантной защиты, т. е. влияет на основные механизмы патогенеза ГЛПС. Танакан, обладая свойствами «ловушки» радикалов и супероксиддисмутазной активностью, влияет на состояние гемокоагуляции через активацию тромбоцитов, тем самым доказывая взаимосвязь между перекисным окислением липидов и гемостазом. В тоже время танакан улучшает клинические показатели: достаточно быстро восстанавливает азотовыделительную способность почек, уменьшает частоту и продолжительность про-

Таблица 1

Показатели перекисного окисления липидов у больных среднетяжелой формой ГЛПС на фоне общепринятой лекарственной терапии (1-я группа) и лечения танаканом (2-я группа; $\bar{X} \pm m$)

Показатель	Контроль	1-я группа				2-я группа			
		I	II	III	IV	I	II	III	IV
Гептановая фаза	1,44±0,12	2,25±0,09**	2,28±0,08**	2,37±0,07**	2,17±0,18**	2,25±0,09**	2,01±0,06***	1,99±0,09***	1,82±0,01***
Гидроперекиси (Ед/мл)									
Диеновые конъюгаты (Ед/мл)	1,21±0,08	2,11±0,11**	2,25±0,12**	2,24±0,1**	1,93±0,05**	2,11±0,11**	1,91±0,05***	1,63±0,04***	1,32±0,08****
Сопряженные триены и кетодиены (Ед/мл)	0,16±0,04	0,36±0,05**	0,55±0,08**	0,53±0,07**	0,38±0,04**	0,36±0,05**	0,41±0,02	0,33±0,03***	0,19±0,03****
Изопропанольная фаза	4,99±0,25	5,24±0,19	5,11±0,15	5,14±0,16	5,09±0,12	5,24±0,19	5,08±0,18	5,06±0,15	5,01±0,19
Гидроперекиси (Ед/мл)									
Диеновые конъюгаты (Ед/мл)	3,42±0,17	4,35±0,21**	4,72±0,26**	3,95±0,16**	3,78±0,09*	4,35±0,21**	3,91±0,21***	3,71±0,25	3,45±0,19
Сопряженные триены и кетодиены (Ед/мл)	1,56±0,03	1,73±0,04*	1,66±0,02*	1,77±0,03**	1,65±0,04	1,73±0,04*	1,59±0,05	1,55±0,03****	1,55±0,04****
МДА (нмоль/л)	2,6±0,05	3,95±0,16**	3,94±0,15**	3,68±0,21**	3,89±0,09**	3,95±0,16**	2,81±0,15***	2,7±0,11***	2,6±0,13***
Каталаза (мкмоль/мл·мин)	2,05±0,15	1,35±0,07**	1,47±0,08**	1,84±0,11*	1,84±0,09*	1,35±0,07**	1,93±0,19***	2,13±0,09***	2,12±0,12
Антиокислительная активность плазмы (%)	42,1±1,2	34,1±0,4**	35,2±2,2**	38,2±1,4*	39,2±1,7*	34,1±0,4**	38,9±0,7	43,3±1,5****	43,6±1,7

Примечание: I — доолигоанурический, II — олигоанурический, III — полиурический периоды, IV — период восстановленного диуреза;

* — достоверность различий по сравнению с контролем $p < 0,05$;

** — достоверность различий по сравнению с контролем $p < 0,001$;

*** — различия достоверны по сравнению с 1-й группой $p < 0,05$;

**** — различия достоверны по сравнению с 1-й группой $p < 0,05$, но не достоверны с контролем $p > 0,05$.

Таблица 2

Показатели свертывающей и фибринолитической систем крови у больных среднетяжелой формой ГЛПС на фоне общепринятой лекарственной терапии (1-я группа) и дополнительного лечения танаканом (2-я группа; $\bar{X} \pm m$)

Показатели	Контроль	1-я группа			2-я группа		
		Олигоанурический период	Полиурический период	Период восстановленного диуреза	Олигоанурический период	Полиурический период	Период восстановленного диуреза
Количество тромбоцитов ($\cdot 10^9$ /л)	236,0±7,5	176,0±2,6*	187,8±4,9*	196,7±2,8*	195,5±3,7***	224,9±3,6***	235,2±3,8***
СПАТР (%)	11,0±1,4	35,0±2,2*	26,7±2,2*	18,2±1,0*	25,88±4,08**	17,04±3,3***	11,98±2,59***
Фактор P_4 тромбоцитов (%)	37,0±2,0	74,3±0,7*	63,8±1,0*	52,8±0,6*	65,41±5,03*	55,07±3,84***	43,76±4,27***
Фактор Виллебранда (ед/экс)	0,069±0,008	0,260±0,017*	0,202±0,017*	0,154±0,015*	0,204±0,05*	0,145±0,14*	0,077±0,02***
РФМК и РПДФ (мкг/мл)	5,0±1,0	53,6±4,5*	25,5±2,7*	21,3±4,8*	32,0±4,7***	13,5±2,7***	7,2±1,4***
ФАК (%)	96,0±10,0	31,2±1,5*	50,7±1,9*	64,3±1,9*	49,6±8,5***	64,9±4,6***	80,6±8,9***

Примечание: * — достоверность различий по сравнению с контролем $p < 0,001$;

** — достоверность различий по сравнению с контролем $p < 0,01$;

*** — различия достоверны по сравнению с 1-й группой.

явлений геморрагического синдрома, предупреждает развитие жизнеопасных осложнений (кровотечений, разрывов почек, острой почечной недостаточности с развитием анурии). Полученные данные свидетельствуют о целесообразности включения танакана в комплексную терапию больных среднетяжелой и тяжелой формой ГЛПС.

ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что фармакологическая эффективность танакана определяется несколькими активными компонентами. Антиоксидантные свойства препарата объясняются наличием в нем флавоноидных гликозидов, которые являются «ловушками» свободных радикалов. Кроме того, из листьев *Ginhgo biloba* выделена супероксиддисмутаза [1]. Танакан оказывает влияние на процессы обмена веществ в клетке, реологические свойства крови, микроциркуляцию [17, 26, 27, 29]. Показано, что он стимулирует как NO-, так и простагландин I₂ опосредованную дезагрегацию тромбоцитов. В тоже время танакан содержит компонент, обладающий свойствами антагониста, активирующего тромбоцитарный фактор, что также может вносить свой вклад в снижение агрегации тромбоцитов [4, 23, 24, 31].

Танакан действует на ишемизированные участки ткани благодаря восстановлению тонуса мелких артерий, усиливает действие норадреналина и стимулирует адренергическую вазомоторную регуляцию [16, 17], увеличивает резистентность стенок капилляров и снижает их гиперпроницаемость [27,29], восстанавливает венозный отток, следствием чего является выведение продуктов метаболизма [17]. Имеются экспериментальные данные о том, что гинкголиды, входящие в состав танакана, благодаря стабилизирующему действию на мембраны, тормозят гиперагрегацию эритроцитов (*anti — sludge effect*), оказывают ингибирующий эффект на три субстанции, способствующих гиперагрегации тромбоцитов; АДФ, тромбин, коллаген [24, 31], улучшая тем самым реологические свойства крови и микроциркуляцию [17, 26, 27, 29]. Танакан оказывает влияние на процессы клеточного метаболизма: улучшает усвоение глюкозы и кислорода [21], которые стимулируют процесс аэробного гликолиза, а значит синтез АТФ, нормализует соотношение лактат/пируват [18], предохраняет мембраны клеток от гипоксического повреждения [22, 23, 25, 30, 32]. Танакан является ингибитором цепного свободно-радикального окисления и препятствует перекисному окислению липидов клеточных мембран, улавливает гидроксильные и супероксидные радикалы [25].

На основании вышеизложенных фактов можно заключить, что танакан блокирует ключевые механизмы развития ГЛПС: нормализуя уровень продуктов ПОЛ и активность антиоксидантной защиты устраняет патологическое воздействие свободнорадикальных продуктов на клетки крови. В тоже время танакан выполняет защитную функцию в отношении эндотелия сосудов, локализация которого делает его первой мишенью для активированных кислородных молекул, циркулирующих в плазме крови. Благодаря ангиопротекторной активности препарата у больных ГЛПС восстанавливается нарушенный сосудисто-тромбоцитарный гемостаз. Влияние на другие звенья гемостаза (замедление коагулирующего потенциала крови и активация системы фибринолиза), видимо, связано также и с его антиоксидантной активностью. Корректирующий эффект танакана на внутрисосудистое свертывание крови связан с воздействием на мембраны кровяных клеток: он ослабляет их взаимосвязь между собой и способствует уменьшению освобождения факторов свертывания, тем самым улучшая также и реологические свойства крови. Все это улучшает микроциркуляцию в органах и тканях, нарушения которой имеют место при ГЛПС.

Следовательно, применение танакана в комплексной терапии больных ГЛПС является патогенетически обоснованным. Кроме того, положительный клинический эффект танакана, снижение риска развития осложнений также оправдывает включение его в арсенал лечебных мероприятий ГЛПС.

Таким образом, антиоксидантные, гипокоагуляционные, фибринолитические механизмы действия танакана служат достаточным обоснованием применения его в комплексном лечении больных ГЛПС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. У больных ГЛПС танакан существенно снижает активность липопероксидации, способствует активации антиоксидантной защиты.

2. Танакан в комплексной терапии больных ГЛПС корректирует нарушенный гемостаз: нормализует его сосудисто-тромбоцитарное звено, активизирует фибринолиз и снижает активность внутрисосудистого свертывания крови.

3. Использование танакана в комплексной терапии больных ГЛПС оказывает выраженный клинический эффект: ускоряет восстановление азотовыделительной способности почек, уменьшает частоту и продолжительность проявлений геморрагического синдрома, предупреждает и уменьшает риск развития жизнеопасных осложнений (кровотечений, разрывов почек, острой почечной недостаточности с анурией).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Балашова Т.С., Кубатиев А.А. Влияние танакана на ПОЛ крови и агрегационные свойства тромбоцитов у больных инсулинозависимым сахарным диабетом // Тер. арх.—1998.—Т. 70, № 2.—С. 49–54.
2. Баркаган З.С., Момот А.П., Черкашин Т.В. и др. Методика, толкование и клиническое значение теста склеивания стафилококков // Лаб. дело.—1988.—№ 11.—С. 7–11.
3. Волчегорский И.А., Налимов А.Г., Яровинский Б.Г., Лифшиц Р.И. Сопоставление различных подходов авторов к определению продуктов окисления липидов в гептан-изо-пропанольном экстракте крови // Вопр. мед. химии.—1989.—№ 1.—С. 127–130.
4. Дзяк Л.А., Голик В.А. Эффективность лечения ишемии мозга, обусловленной изменениями в магистральных артериях головы, с использованием препарата "Танакан" (Egb) // Врач. дело.—1998.—№ 6.—С. 125–127.
5. Иванов Е.П. Диагностика нарушений гемостаза.—Минск: Медицина, 1983.—С. 118–119.
6. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова Л.И., Токарев В.Е. Метод определения активности каталазы // Лаб. дело.—1988.—№ 1.—С. 16–19.
7. Лапотников В.А., Харащ Л.М. Возможности метода определения спонтанной агрегации тромбоцитов // Военно-мед. журн.—1982.—№ 6.—С. 66–67.
8. Мирсаева Г.Х., Фазлыева Р.М., Камилов Ф.Х. О роли перекисного окисления липидов в патогенезе геморрагической лихорадки с почечным синдромом // Нефрология.—1998.—Т. 2, № 4.—С. 32–36.
9. Моисеев С.И. Особенности изменений микроциркуляторного гемостаза при коронарном атеросклерозе (стенкардии напряжения) и основных факторах риска: Дис. ... канд. мед. наук.—1987.—С. 57–59.
10. Монастырский В.А., Гайда А.В., Даныш Т.В. и др. Новые методы исследования системы плазмينا с использованием азофибрина // Лаб. дело.—1988.—№ 10.—С. 49–53.
11. Спектор Е.Б., Ананенко А.А., Политова Л.И. Определение общей антиокислительной активности плазмы крови // Лаб. дело.—1984.—№ 2.—С. 26–28.
12. Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г. Современные методы биохимии.—М.: Медицина, 1977.—С. 66–68.
13. Степанов В.П. Состояние калликреин-кининовой системы сыворотки крови при геморрагической лихорадке с почечным синдромом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.—Куйбышев, 1983.—21 с.
14. Строков И.А., Смирнова В.Ю., Мясоедов С.Л., Иванова Л.П. Применение танакана у больных с диабетической невропатией // «Человек и лекарство»: Тез. докл. IV Рос. национ. конгр.—М., 1997.—С. 123.
15. Ambrosi C., Bourde C. Nouveaute therapeutique medicale dans les arteriopathies des membres inferieurs: Tanakan. Essai clinique et etude par des cristaux liquides // GMF.—1975.—Vol. 82, № 6.—P. 628–633.
16. Auguet M., Clostre F. Effects of Ginkgo biloba on arterial smooth muscle responses to vasoactive stimuli // Gen. Pharmacol.—1982.—Vol. 13.—P. 169–171.
17. Auguet M., Clostre F., Braguet P. Effects of Ginkgo biloba extract on rabbit isolated blood vessels // Cerebral ischemia / Eds. A.Bes, P.Braguet, R.Paoletti, B.K.Siesjo.—Amsterdam: Elsevier, 1984.—P. 347–354.
18. Auguet M., Clostre F. Base pharmacologiques de l'impact vasculaire de l'extrait de Ginkgo biloba // Presse Med.—1986.—Vol. 15, № 31.—P. 1524–1528.
19. Bauer U. Etude clinique de l'Egb 761 dans l'arterite des membres inferieurs. Essai a double issu face au placebo sur 6 mois // Arzneimittelforschung.—1984.—Bd. 34, № 6.—P. 716–720.
20. Bauer U. Traitement au long cours de l'insuffisance arterielle peripherique par l'extrait de Ginkgo biloba (Egb 761), une resherche sur 3 ans // Vasa (suppl.).—1986.—Vol. 15.—P. 26.
21. Bruel A. Effect of Ginkgo biloba extract on glucogen synthesis of cultured smooth muscle cells from pig aorta // Pharmacol.—1989.—Vol. 21.—P. 421–429.
22. Culcase M., Pietri S., Carriere I. et al. Electron-Spin resonance study of the protective effect of Ginkgo biloba extract (Egb 761) on reperfusion-induced-free-radical generation associated with plasma ascorbate consumption during open-heart surgery in man // Advances in Ginkgo biloba extract research: Ginkgo biloba extract (Egb 761) as a free-radical scavenger: Proceeding of the International Symposium.—Paris: Elsevier, 1992.—P. 153–162.
23. De Feudis F.V. Ginkgo biloba extract (Egb 761). Pharmacological activities and clinical applications. Paris: Elsevier, 1991.
24. Ernst E., Matrai A. Haemorheologische in vitro effecte von Ginkgo biloba // Herz. Kreislauf.—Bd. 18.—S. 358–360.
25. Gardes-Albert M. Egb 761 scavenger effect against OH and O₂ — free radicals. A radiolysis study // Free radical biology and medicine.—1990.—Vol. 9, suppl. 1.—P. 190.
26. Koltringer P., Eber O., Lind P. et al. Mikrozkulation und viskoelastizitat des vollblutes unter Ginkgo biloba extrakt. Eine plazebokontrollierte randomisierte Doppelblind-Studie // Perusion.—Bd. 1.—S. 28–30.
27. Lagrue G. Oedemes cycliques idiopathiques. Role de l'hyperpermeabilite capillaire et correction par l'extrait de Ginkgo biloba // Presse Med.—1986.—Vol. 15, № 31.—P. 1550–1553.
28. Le Devehat C., Lemoine A., Zoubenco C., Cirette B. Etude du Tanakan dans les arteriopathies diabetiques distales. Etude critique dans explorations fonctionnelles // Mises. Jour. Cardiologiques.—1980.—Vol. 9, № 9.—P. 1–8.
29. Marcy R. Rapport d'expertise biloba pharmacologique (Egb 761). Document Ipsen. Paris, 1981.
30. Pincemail J., Dupuis M., Nasr C. et al. Superoxide anion scavenging effect and superoxide dismutase activity of Ginkgo biloba extract // Eperientia.—1989.—Vol. 45.—P. 708–712.
31. Priot M.T. Etude pratique dans le service Dechavanne a Lyon visant a determiner les effets du Tanakan sur l'agregation de plaquettes humaines in vitro.—Paris: Ipsen Report, 1980.
32. Roncin J.Ph., Schwartz F., D'Arbigny P. Egb 761 control of acute mountain sickness and vascular reactivity to cold exposure // Aviation, Space, and Environmental Medicine.—1996.—Vol. 67, № 5.—P. 445–452.
33. Spinnewyn B., Blavet N., Clastre F. Effects du Ginkgo biloba sur l'ischemie cerebrale experimentale chez la gerbille // Presse Med.—1986.—Vol. 15.—P. 1511–1515.
34. Stucker O., Pons C., Duverger J. P. et al. Cardiovascular effect of Ginkgo biloba Extract (EGK 761) // Proceedings of the International Symposium.—Marlow, 1993.—P. 31–38.
35. Tailandier J., Ammar A., Rabourdin J.P. et al. Ginkgo biloba extract in the treatment of cerebral disorder due to aging. Longitudinal multicenter double blind study versus placebo // Ginkgo biloba. Recent in pharmacology and clinic.—Heiderberg: Springer Verlag, 1988.—№ 4.—P. 291–301.
36. Volberg G., Schenk N., Schmidt U. Wirksamkeit eines neuen Ginkgo-biloba-extraktes bei 100 Patienten mit zerebraler Insuffizienz // Herz. Gefab.—1989.—Bd. 9.—S. 936–941.

Поступила в редакцию 04.07.2001 г.

© Б.В.Насер, 2001
УДК 616.617-003.7-089

Баракат Вафик Насер

ЛЕЧЕНИЕ КАМНЕЙ ДИСТАЛЬНОГО ОТДЕЛА МОЧЕТОЧНИКА

Barakat Vafic Naser

TREATMENT FOR DISTAL URETERAL STONES

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

РЕФЕРАТ

Целью исследования был анализ эффективности дистанционной ударно-волновой уретеролитотрипсии и контактной эндоскопической уретеролитотрипсии у больных с камнями дистального отдела мочеточника. Установлено, что дистанционная ударно-волновая литотрипсия была эффективной у 81% больных, эндоскопическая контактная уретеролитотрипсия при использовании пневматического литотриптера «Litoklast» — у 92% больных, а эндоскопическая уретеролитотрипсия с использованием гелиевого лазера — у 81,2% больных. Автор считает, что эндоскопическая контактная уретеролитотрипсия с помощью литотриптера «Litoklast» является наиболее эффективным методом лечения больных, страдающих камнями дистального отдела мочеточника. Этот же метод лечения является наиболее экономичным и дает минимальное количество осложнений.

Ключевые слова: камни мочеточников, дистанционная ударно-волновая литотрипсия, контактная уретеролитотрипсия.

ABSTRACT

The aim of the investigation was to analyze the effectiveness of extracorporeal shock wave ureterolithotripsy and contact endoscopic ureterolithotripsy in patients with distal ureteral stones. It was found that extracorporeal shock wave ureterolithotripsy was effective in 81% of the patients, contact endoscopic ureterolithotripsy when using pneumatic lithotripter «Litoklast» — in 92%, endoscopic ureterolithotripsy with helium laser — in 81.2% of the patients. Endoscopic contact ureterolithotripsy with the lithotripter «Litoklast» is thought by the author to be the most effective method of treatment of patients with distal ureteral calculi. This method of treatment is the most economical and is followed by the minimum incidence of complications.

Key words: ureteral calculi, extracorporeal shock wave ureterolithotripsy, contact ureterolithotripsy.

ВВЕДЕНИЕ

Мочекаменная болезнь относится к числу наиболее распространенных заболеваний у лиц трудоспособного возраста, и наиболее часто неотложную помощь в урологической практике приходится оказывать больным, страдающим камнями мочеточника. Поэтому судьба больного и его социальный статус зависят от правильного выбора метода лечения [1–3]. Развитие современных технологий и широкое внедрение достижений научно-технического прогресса изменили тактику и подход большинства урологов в лечении камней мочеточника, особенно в его нижнем отделе. Современный подход к лечению камней мочеточника — это стремление к использованию наименее инвазивных технологий: дистанционной литотрипсии, трансуретральной эндоскопической уретеролитотрипсии [4, 5]. Широкое применение ударно-волновой литотрипсии (ДУВЛ) и трансуретральной контактной уретеролитотрипсии у больных с камнями в нижней тре-

ти мочеточника привело к резкому сокращению традиционных открытых операций и уменьшению срока пребывания больных в клинике, а также к значительному снижению количества послеоперационных осложнений [5, 6]. Однако для значительной части больных использование только ДУВЛ оказывается неэффективным [6–8]. С появлением уретероскопов с уменьшенным диаметром (5–11 Fr) и внедрением в клиническую практику контактной уретеролитотрипсии с использованием электрогидравлического разряда, лазерной, ультразвуковой и пневматической энергии позволило в значительной степени решить проблему лечения камней в нижней трети мочеточника и сократить количество уретеролитотомии [9–11].

Целью настоящего исследования явился анализ эффективности дистанционной ударно-волновой уретеролитотрипсии и эндоскопической контактной уретеролитотрипсии с использованием лазера и литокласта.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 256 пациентов за период с января 1999 г. по май 2001 г., которые проходили лечение по поводу камней нижней трети мочеточника в клинике урологии кафедры урологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова (Россия) и в клинике урологии университета г. Дамаска (Сирия).

Для сравнительного анализа результатов лечения были выделены 3 группы больных в зависимости от вида лечения:

— больным 1-й группы (128 человек — 50%) была выполнена дистанционная ударно-волновая литотрипсия (ДУВЛ);

— больным 2-й группы (64 человека — 25%) выполнена эндоскопическая уретеролитотрипсия с использованием гелиевого лазера (YAG laser lithotripsy);

— больным 3-й группы (64 человека — 25%) выполнена уретеролитотрипсия пневматическим литотриптером «Litoklast».

Из 128 больных, лечившихся с применением ДУВЛ, было 80 (63,2%) мужчин и 48 (37,8%) женщин. В группе пациентов, получавших лечение посредством трансуретральной литотрипсии, было 72 (56,3%) мужчин и 56 (43,7%) женщин. Возраст больных — от 18 до 72 лет. Размер конкрементов — от 0,5 см до 1 см был у 180 (70%) больных, и от 1 см до 1,6 см — у 76 (30%) больных (табл. 1).

Таблица 1

Возрастная характеристика больных с камнями дистального отдела мочеточника

Возраст, лет	Число больных	Число мужчин	Число женщин	Размер камня, см
18–30	38	28	10	0,5–0,7
31–40	74	52	22	0,7–0,9
41–50	88	54	34	0,9–1
51–60	36	14	22	1,0–1,3
61–72	20	4	16	1,3–1,6

Дистанционная ударно-волновая уретеролитотрипсия и контактная эндоскопическая уретеролитотрипсия были произведены на современных литотриптерах и с использованием комплекта современных инструментов. Выбор метода лечения камня проводился на основании оценки его размеров, формы, расположения, плотности фиксации к стенке мочеточника, длительности его нахождения в мочеточнике, а также с учетом состояния почек.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Успешное дробление камней мочеточника методом дистанционной литотрипсии отмечалось у 103 больных из 128 (81%). Из них полное разрушение камня отмечалось у 34 больных с первого сеанса (27%), у 69 больных (53%) разрушение камня отмечалось после проведения 2–3 сеансов, у 15 больных (11%) было частичное дробление, а у 10 больных (9%) не удалось разрушить камень, поэтому были применены другие методы лечения. Успешное дробление камня методом контактной литотрипсии литокластом отмечалось у 59 больных (92%), у 5 больных (8%) в связи с непреодолимым препятствием не удалось провести уретероскоп до места нахождения камня, поэтому впоследствии им было выполнено открытое оперативное вмешательство — уретеролитотомия. Дробление камня методом контактной литотрипсии с использованием лазера было успешно выполнено у 52 больных (81,2%), у 6 больных (5,9%) были неудовлетворительные результаты, а у 6 больных (5,9%) не удалось разрушить камни, поэтому этим больным была выполнена открытая уретеролитотомия. Фрагменты конкрементов, которые были успешно разрушены контактной литотрипсией, удалены щипцами или петлей Dogmia под визуальным контролем. После удаления камня в течение суток дренировали почки катетером-стентом или мочеточниковым катетером размером 5–6 Fr.

У 6 больных на фоне частичного разрушения конкрементов последние смещались в проксимальные отделы мочеточника и почку, впоследствии им была выполнена дистанционная литотрипсия с успешными результатами. Необходимость повторного применения контактной литотрипсии возникла у 6 больных из-за больших размеров конкрементов (>1,2 см). Этим больным проводилась повторная литотрипсия литокластом через 5–8 дней. Продолжительность литотрипсии составляла от 20 мин до 1 ч. При проведении ДУВЛ 128 больным у 10 больных (9%) после 3-х сеансов разрушить камень не удалось, поэтому 5 больным была выполнена контактная литотрипсия Литокластом, а остальным 5 больным — уретеролитотомия в нижней трети мочеточника.

Имели место следующие осложнения: обострение хронического пиелонефрита наблюдали у 6 больных (4,6%), острый пиелонефрит — у 10 пациентов (3,9%), уретрит — у 3 пациентов (2,3%), обострение хронического цистита — у 3 пациентов (2,3%). Также имели место следующие интраоперационные осложнения: травма и перфорация мочеточника — у 3 больных (2,4%), травма мочевого пузыря — у 1 пациента (0,7%), травма уретры — у 1 пациента (0,7%).

Таблица 2

Осложнения различных методов лечения больных с камнями дистального отдела мочеточника

Характер осложнения	ДУВЛ	Литокласт	Лазер	Число больных	% осложнений
Острый пиелонефрит	6	2	2	10	3,9
Обострение хронического пиелонефрита	4	1	1	6	4,6
Уретрит	—	2	1	3	2,3
Цистит	—	1	2	3	2,3
Кратковременная гематурия	90	30	28	148	57,8
Травма уретры	—	—	1	1	0,7
Травма мочевого пузыря	—	—	1	1	0,7
Травма и перфорация – мочеточника	—	2	1	3	2,4
Острая задержка мочеиспускания сразу после литотрипсии	—	11	9	20	7,8
Острая задержка мочеиспускания спустя 24 ч	—	6	4	10	3,9

ОБСУЖДЕНИЕ

Вопросы, касающиеся тактики применения ДУВЛ и трансуретральной уретеролитотрипсии в лечении уретеролитиаза, были широко освещены на XIII Конгрессе Европейской Урологической Ассоциации (март 1998, Барселона) и в работах С.Х.Аль-Шукри и В.Н.Ткачука [1, 11], Н.А.Лопаткина [8], М.Ф.Трапезниковой, О.Н.Долги [6, 12], В.Я.Фарбирович и соавт. [14], Р.Рупро и соавт. [24], F.Lamotte и соавт. [19], M.Tliqui и соавт. [26], G. Virgili и соавт. [27], B.Kupeli и соавт. [18], которые, опираясь на собственный и мировой клинический опыт, рекомендуют применять ДУВЛ в качестве операции выбора при проксимальных камнях мочеточника, а при локализации конкремента в среднем и дистальном отделе мочеточника рекомендуют трансуретральную литотрипсию. Однако в литературе последних лет не достигнуто единого мнения во взглядах на первоочередность применения того или иного метода лечения и встречаются противоречивые сведения о показаниях, противопоказаниях, методиках, осложнениях и результатах лечения больных с камнями дистального отдела мочеточника методом дистанционной ударно-волновой или контактной литотрипсии [1]. После ДУВЛ камней мочеточника высок процент воспалительных осложнений, поэтому некоторые авторы считают выполнение ДУВЛ при длительно находящихся камнях в мочеточнике нецелесообразным, им необходимо применение открытых операций или контактной литотрипсии [1]. Я.Д.Кан и соавт. [7] Н. Biri и соавт. [15], R. Peschel и соавт. [23], W.L.Strohmair и соавт. [27], C.O.Yeniyol и соавт. [28], для дистальных камней мочеточника рекомендуют трансуретральную уретеролитотрипсию, как первую линию лечения. Н.Ф.Сергиенко и соавт. [10] Е.Б.Мазо и соавт. [9], S.Mugiya и соавт. [20], и K.Nutahara и соавт. [21] считают, что пневматическая и лазерная литотрипсия являются эффективными методами разрушения камней мочеточника.

При оценке эффективности дистанционной ударно-волновой уретеролитотрипсии мы, как и другие авторы, выявили многие факторы, оказывающие влияние на результаты ДУВЛ. Установлена прямая зависимость между эффективностью ДУВЛ и нарушением уродинамики верхних мочевых путей: у больных с нарушением уродинамики верхних мочевых путей ДУВЛ была эффективна только в 68% и неэффективна в 32% случаев. Следовательно, нарушение уродинамики верхних мочевых путей является объективным критерием, по мере увеличения степени которого происходит снижение эффективности ДУВЛ камней мочеточника. Выявлена зависимость между размерами конкремента и эффективностью ДУВЛ: при размерах камней до 1 см эффективность ДУВЛ составляла 94%, а при размере конкремента более 1 см эффективность ДУВЛ составляла 78%. Таким образом, при размере конкремента 1 см и более мы считаем ДУВЛ нецелесообразной. Кроме того, при анализе результатов ДУВЛ по длительности нахождения конкремента в мочеточнике было отмечено снижение эффективности ДУВЛ при увеличении времени пребывания камней в мочеточнике. Установлено, что наиболее эффективной ДУВЛ является при сроке нахождения камня не более 6–8 нед, поэтому, как и другие авторы [1, 6, 7, 10, 18, 21, 25, 27, 28], мы считаем, что оптимальными для дробления являются камни мочеточников размерами не более 1 см, срок нахождения камня на одном месте не более 6 недель. Помимо этого было определено прямое влияние степени воспалительного процесса в почках и верхних мочевых путях на эффективность ДУВЛ:

Таблица 3

Эффективность лечения больных с камнями дистального отдела мочеточника

Метод лечения	Число больных	Полное разрушение камня	Частичное разрушение камня	Не удалось разрушить камень	% эффективности операций	Число открытых операций
ДУВЛ	128	103	15	10	81	2
Litoclast	64	59	—	5	92	5
Лазер	64	52	6	6	81,2	6
Всего	256	214	21	21		13

при увеличении степени инфицированности эффективность ДУВЛ снизилась с 83% до 76% у больных с активными формами воспалительного процесса. Поэтому у данной категории больных было проведено дренирование верхних мочевых путей до ДУВЛ с целью повышения эффективности ДУВЛ и для профилактики развития острых пиелонефритов.

В процессе лечения больных методом ДУВЛ из 128 больных 15 из них (11%) с длительным пребыванием камней в мочеточнике было выполнено дренирование верхних мочевых путей путем чрескожной пункционной нефростомии, 10 больным (9%) — катетеризация мочеточника, 5 больным (4,5%) — мочеточниковый катетер устанавливали в день проведения ДУВЛ. В послеоперационном периоде дренирование мочевых путей осуществляли до полного удаления фрагментов камня. Установка катетера Stent позволяет расширить показания к применению ДУВЛ и существенно сокращает возникновение обструктивных и гнойно-воспалительных осложнений в послеоперационном периоде.

Эффективность лечения наблюдаемых нами больных приведена в табл. 3.

Результаты, представленные в табл. 3, свидетельствуют о преимуществах эндоскопических методов лечения камней нижней трети мочеточника. Litoclast по сравнению с лазерной контактной литотрипсией является более эффективным методом лечения больных с камнями в нижней трети мочеточника. Litoclast, наряду с высокой эффективностью в плане фрагментации камней, обладает низким повреждающим эффектом на окружающие ткани. В отличие от метода контактной литотрипсии, при использовании лазера наблюдалось повреждение слизистой оболочки мочеточника в зоне воздействия. Однако, несмотря на это, лазерная контактная литотрипсия является эффективным методом лечения камней мочеточника различного химического состава и размера.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты проведенного нами исследования показали, что эндоскопическая контактная уретеролитотрипсия является

эффективным, надежным, экономичным, малотравматичным и дающим минимальное количество осложнений вмешательством при лечении камней дистального отдела мочеточника. Этот метод может рассматриваться как самостоятельный метод лечения у данной категории больных.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Аль-Шукри С.Х., Иванов А.О., Корнеев И.А. Применение уретероскопа Wolf в лечении больных камнями мочеточников. // Пленум Всероссийского общества урологов: Тез. докл.—Кемерово.—1995.—С. 315–316
2. Аль-Шукри С.Х., Ткачук В.Н., Дубинский В.Я. Дистанционная ударно-волновая литотрипсия при различных клинических формах нефролитиаза.—СПб., 1997.—С. 141–144.
3. Винаров А.З., Рапопорт Л.М. Эндоскопическая пневматическая литотрипсия в нижней и средней трети мочеточника // IX Всероссийский съезд урологов: Материалы.—Курск, 1997.—С. 135.
4. Винаров А.З., Рапопорт Л.М., Дьяконов В.П. Эндоскопическая пневматическая литотрипсия «Литокластом» // Пленум правления российского общества урологов: Материалы.—Саратов, 1988.—С. 286.
5. Возианов А.Ф., Пасечников С.П., Андреев А.А. Контактная пневматическая уретеролитотрипсия аппаратом «Litoclast» // IX Всероссийский съезд урологов: Материалы.—Курск, 1997.—С. 137–138.
6. Долги О.Н. Современные аспекты лечения камней мочеточника: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.—М., 1998.
7. Кан Я.Д., Гальчиков И.В., Дьяков В.В., Турбин В.Н. К вопросу о выборе метода лечения у больных с камнями дистального отдела мочеточника // Пленум правления Российского общества урологов: Материалы.—Саратов, 1998.—С. 303.
8. Лопаткин Н.А., Мартов А.Г. Перспективы современной рентген-эндоскопической урологии. // IX Всероссийский съезд урологов: Материалы.—Курск, 1997.—С. 111–130.
9. Мазо Е.Б., Дондуков Н.В. Эндоскопическая уретеролитотрипсия лазером // IX Всероссийский съезд урологов: Материалы.—Курск, 1997.—С. 236–237.
10. Сергиенко Н.Ф., Куниц С.Ф., Шаплыгин Л.В., Фурасов Д.В. Сравнительная оценка результатов контактной литотрипсии различными литотриптерами // Пленум правления Российского общества урологов: Материалы.—Саратов, 1998.—С. 327.
11. Ткачук В.Н., Аль-Шукри С.Х., Шарвадзе К.О. Профилактика и лечение осложнений дистанционной ударно-волновой литотрипсии // Всероссийский симпозиум по литотрипсии, 2-й: Материалы.—Пермь, 1994.—С. 247–248.
12. Трапезникова М.Ф., Мезенуев В.А. и др. Опыт дистанционной ударно-волновой уретеролитотрипсии // Пленум правления всероссийского научного общества урологов: Тезисы.—Ростов-на-Дону, 1992.—С. 178–179.
13. Учугина А.Ф., Забродина Н.Б., Шульга С.С. Литотрипсия камней мочеточника // Пленум правления Российского общества урологов: Материалы.—Саратов, 1998.—С. 337–338.

14. Фарбирович В.Я., Худяшов С.А., Зйзенах Я.В. Дистанционная литотрипсия камней мочеоточника // Пленум правления Российского общества урологов: Материалы.—Саратов, 1998.—С. 338–339.
15. Biri H., Kupeli B., Isen K. et al. Treatment of lower ureteral stones: Extracorporeal lithotripsy or intracorporeal lithotripsy // J. Endourol.—1999.—Vol. 13, № 2.—P. 77–81.
16. Delvecchio F.C., Kuo R.L., Preminger G.M. Clinical efficacy of combined Lithoclast and lithovac stone removal during ureteroscopy // J. Urol.—2000.—Vol. 164, № 1.—P. 40–42.
17. Hendrikx A.J., Strijbos W.E., de Knijff D.W. et al. Treatment for extended-mid and distal ureteral stones: SWL or ureteroscopy? Results of a multicenter study // J. Endourol.—1999.—Vol. 13, № 10.—P. 27–33.
18. Kupeli B., Alkibay T., Sinik Z. et al. What is the optimal treatment for lower ureteral stones larger than 1 cm // Int. J. Urol.—2000.—Vol. 7, № 5.—P. 167–171.
19. Lamotte F., Izadifar V., Fontaine E. et al. Treatment of ureteral calculi: Report of 152 calculi // Prog. Urol.—2000.—Vol. 10, № 1.—P. 24–28.
20. Mugiya S., Nagata M., Un-No T. et al. Endoscopic management of impacted ureteral stones using a small caliber ureteroscope and laser lithotripter // J. Urol.—2000.—Vol. 164, № 2.—P. 329–331.
21. Nutahara K., Kato M., Miyata A. et al. Comparative study of pulsed dye laser and pneumatic lithotripters for transurethral ureterolithotripsy // Int. J. Urol.—2000.—Vol. 7, № 5.—P. 172–175.
22. Pardalidis N.P., Kosmaoglou E.V., Kapotis C.G. Endoscopy vs. extracorporeal shock wave lithotripsy in the treatment of distal ureteral stones: ten years experience // J. Endourol.—1999.—Vol. 13, № 3.—P. 161–164.
23. Peschel R., Janetschek G., Bartsch G. Extracorporeal shock wave lithotripsy versus ureteroscopy for distal ureteral calculi: a prospective randomized study // J. Urol.—1999.—Vol. 162, № 6.—P. 1909–1912.
24. Puppo P., Ricciotti G., Bozzo W., Intorini C. Primary endoscopic treatment of ureteric calculi. A review of 378 cases // Eur. Urol.—1999.—Vol. 36, № 1.—P. 48–52.
25. Strohmaier W.L., Schubert G., Rosenkranz T., Weigl A. Comparison of extracorporeal shock wave lithotripsy and ureteroscopy in the treatment of ureteral calculi: a prospective study // Eur. Urol.—1999.—Vol. 36, № 5.—P. 376–379.
26. Tligui M., Nouri M., Tchala K. et al. Outpatient treatment of pelvic ureteral calculi with extracorporeal lithotripsy. Report of a series of 200 patients consecutively treated // Prog. Urol.—1999.—Vol. 9, № 6.—P. 1057–1061.
27. Virgili G., Mearini E., Micali S. et al. Extracorporeal piezoelectric shock wave lithotripsy of ureteral stones: are second-generation lithotripters obsolete // J. Endourol.—1999.—Vol. 13, № 8.—P. 543–547.
28. Yenyol C.O., Ayder A.R., Minareci S. et al. Comparison of intracorporeal lithotripsy methods and forceps use for distal ureteral stones: seven years experience // Int. Urol. Nephrol.—2000.—Vol. 32, № 2.—P. 235–239.

Поступила в редакцию 29.07.2001 г.

© Коллектив авторов, 2001
УДК 616.379-008.64-06:616.61-073.173

Н.Ю.Крюкова, О.А.Дегтерева, В.А.Добронравов

ОБЪЕМ ПОЧЕК ПРИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ: СВЯЗЬ С КЛИНИЧЕСКИМИ ПАРАМЕТРАМИ

N.Yu.Kryukova, O.A.Degtereva, V.A.Dobronravov

SIZE OF THE KIDNEYS IN DIABETIC NEPHROPATHY: CORRELATION WITH CLINICAL PARAMETERS

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

РЕФЕРАТ

Сонографически определяли объемы почек у 141 больного с протеинурической стадией диабетической нефропатии (ДН). У 63 пациентов был сахарный диабет (СД) 1 типа и у 78 пациентов — СД 2 типа. Контрольную группу составили 41 больной с хроническим гломерулонефритом (ХГН) и 20 здоровых добровольцев. Почечный объем у больных с ДН был достоверно больше, чем у пациентов с ХГН и здоровых людей ($155,6 \pm 36,1$ см³; $116,0 \pm 28,2$ см³; и $118,0 \pm 20,8$ см³, $p < 0,001$).

Различий в почечных объемах при разных типах СД не обнаружено. Пациентов с ДН при СД 1 типа и реномегалией (приведенный средний объем почки 160 см³ и более) характеризовали более высокие уровни суточной протеинурии, систолического и диастолического артериального давления, по сравнению с больными, имеющими меньшие объемы почек. У пациентов с ДН при СД 2 типа и реномегалией был выше уровень систолического артериального давления при более продолжительном течении гипертензии.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая нефропатия, объем почек, реномегалия.

ABSTRACT

Size of the kidneys was determined sonographically in 141 patients with proteinuria stage of diabetic nephropathy. Diabetes mellitus (DM) type 1 was diagnosed in 63 patients, 78 patients had DM type 2. The control group consisted of 41 patients with chronic glomerulonephritis (CGN) and 20 healthy volunteers. The renal volume in DM patients was reliably larger than that in patients with CGN and in healthy subjects (155.6 ± 36.1 cm³; 116.0 ± 28.2 cm³; and 118.0 ± 20.8 cm³, $p < 0.001$).

No differences were found in renal volumes in different types of DM.

Patients with diabetic nephropathy having DM type 1 and renomegaly (the average volume of the kidney 160 cm³ and more) were characterized by higher levels of diurnal proteinuria, systolic and diastolic arterial pressure as compared with patients having less volume of the kidneys. Patients with diabetic nephropathy having DM type 2 and renomegaly had higher levels of systolic arterial pressure in longer duration of hypertension.

Key words: diabetes mellitus, diabetic nephropathy, size of the kidneys, renomegaly.

ВВЕДЕНИЕ

Достаточно высокая распространенность диабетической нефропатии (ДН) и рост количества больных, страдающих этим осложнением сахарного диабета (СД) определяет актуальность исследования данной проблемы [3, 7, 12].

Увеличение размеров почек является частым спутником ДН и определяется уже в начальной, доклинической стадии развития ДН [4, 9, 2]. У значительного числа больных СД отмечают увеличение размеров почек при продолжительности болезни от 6 мес до 5 лет [5]. Реномегалия на этом этапе развития болезни может носить обратимый характер [4]. Увеличение размеров почек обнаруживают при развитии и прогресси-

ровании микроальбуминурической стадии ДН [10, 11]. Клиническая практика также показывает, что у многих больных СД и ДН даже при развитии терминальной стадии почечной недостаточности (ПН), почки остаются нормальных или несколько увеличенных размеров. По крайней мере, их размеры почти всегда больше, чем у пациентов при уремии недиабетического генеза [1]. На ранних стадиях ДН отмечают развитие реномегалии параллельно с развитием гиперперфузии клубочков и увеличением скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Также существуют данные о более быстрых темпах прогрессирования ДН у больных с инсулинзависимым сахарным диабетом (ИЗСД) с большим объемом почек [6].

Предполагая наличие определенной связи между развитием ДН и реномегалии, мы приняли ряд исследований для уточнения роли объема почек в развитии клинической симптоматики и в прогнозе этого осложнения СД. Задачами представляемой (и первой в этом ряду работ) было выявление распространенности реномегалии у пациентов с ДН при СД, как 1, так и 2 типа и выраженности клинической симптоматики в зависимости от объема почек у этих больных.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Был обследован 141 пациент с ДН, из них с СД 1 типа — 63 пациента, с СД 2 типа — 78 пациентов. У всех больных была протеинурическая стадия ДН (суточная протеинурии более 500 мг), ХПН различной степени выраженности (IA-IIБ) — у 63 пациентов. Контрольные группы составили 41 пациент с хроническим гломерулонефритом (ХГН) без нефротического синдрома (НС) и хронической почечной недостаточностью (ХПН), и 20 здоровых добровольцев.

Средний возраст пациентов с 1 типом СД $38 \pm 1,8$ года, со 2 типом СД — $60 \pm 1,6$ года, длительность течения СД 1 типа на момент исследования составила $18,7 \pm 1$ год, СД 2 типа — $14,3 \pm 1,2$ года. Среди пациентов с СД 2 типа 20 находились на лечении инсулином, остальные получали пероральные противодиабетические препараты.

Исследование проводилось на сонографе SAL 38-AS (фирмы Toshiba, Япония), работающем в реальном масштабе времени, с использованием датчиков линейного и секторного сканирования с рабочими частотами 3,5 и 5,0 МГц.

На полипозиционных сонограммах путем трехкратного измерения определялись: длина, ширина (при косо-боковом сканировании с поверхности живота в парасагитальной плоскости при положении датчика в месте анатомической проекции почки), толщина (при сканировании со стороны спины в сагитальной плоскости) почки. Усредненные значения для трех измерений каждого из линейных параметров были использованы для вычисления объема почек по формуле, предложенной Н.Н.Грицак [1983] ($V = 0,523 \cdot A \cdot B \cdot C$, где V — объем почки, A — длина, B — ширина и C — толщина почки). Для дальнейшего сравнения был взят усредненный объем правой и левой почек, отнесенный к стандартной поверхности тела $1,73 \text{ м}^2$, для коррекции возможного влияния индивидуальных антропометрических особенностей пациента. Средний приведенный почечный объем у здоровых людей составил $118,0 \pm 20,8 \text{ см}^3$ и не выходил за пределы 160 см^3 в границах двух стандартных отклонений. Исходя из этого, почечный объем свыше 160 см^3 считали реномегалией.

Регистрировали ряд клинических показателей: возраст, пол пациентов, длительность заболевания СД, суточную протеинурию, длительность суточной протеинурии, уровень креатининемии, клубочковой фильтрации, общий холестерин крови, суточные колебания относительной плотности мочи (по пробе Зимницкого), уровень артериального давления (АД) и длительность артериальной гипертензии (АГ). В дальнейшем сравнивали данные клинические показатели в группах больных ДН с различными объемами почек (менее 160 см^3 и 160 и более см^3).

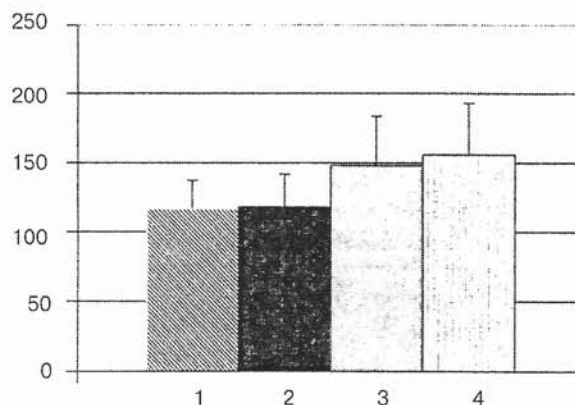
Для обработки полученных данных использовался стандартный пакет статистических программ Statistica for Windows 5,0.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объемы почек, у пациентов с ДН как при 1, так и при 2 типе СД, а также у пациентов контрольной группы распределились следующим образом.

Средний объем почек, вычисленный на основании сонографически определяемых размеров, у пациентов с ДН оказался существенно больше, чем у пациентов контрольных групп (больных ХГН и здоровых людей), и составил, соответственно, $155,6 \pm 36,1 \text{ см}^3$; $116,0 \pm 28,2 \text{ см}^3$ и $118,0 \pm 20,8 \text{ см}^3$ (рисунок). Приведенный почечный объем ($147,6 \pm 26,2 \text{ см}^3$) у больных с ДН в отсутствие НС и ХПН также оставался достоверно большим по сравнению с контрольными группами (см. рисунок).

Не было выявлено различий как по средним объемам почек у пациентов с ДН при СД 1 и 2 типа, составившим, соответственно, $155,5 \pm 38,3 \text{ см}^3$ и $155,8 \pm 34,5 \text{ см}^3$, так и по распространенности реномегалии (объем почки 160 см^3 и более) в этих группах больных (40% и 50% соответственно).



Приведенный средний объем почек у больных ДН и в контрольных группах

(ордината — объем почки (см³))

1 — больные ХГН (n=41), 2 — здоровые добровольцы (n=20), 3 — больные ДН без нефротического синдрома и ХПН (n=68), 4 — общая группа больных ДН (n=141). P(1-3)<0,001; p(1-4)<0,001; p(2-3)<0,001; p(2-4)<0,001. Другие различия недостоверны.

Таблица 1

Клинические показатели у пациентов с СД 1 типа и ДН с различными почечными объемами ($\bar{X} \pm m$)

Клинико-лабораторные показатели	Средний объем почки < 160 см ³	Средний объем почки ≥ 160 см ³	p
Число больных	38 (60%)	25 (40%)	н/д
Средний объем почки, см ³	128,2±3,0	197,0±3,5	<0,001
Возраст, годы	37,9±2,0	38,6±2,7	н/д
Длительность СД, годы	19,8±1,2	17,1±1,3	н/д
Суточная протеинурия, г	2,69±0,44	4,35±0,56	0,02
Длительность протеинурии, годы	5,4±0,7	3,8±0,6	н/д
Креатинин сыворотки крови, ммоль/л	0,209±0,032	0,207±0,044	н/д
Клиренс креатинина, мл/мин	46,5±4,4	39,4±4,2	н/д
Колебания относительной плотности мочи по пробе Зимницкого	8,3±1	6,8±1,2	н/д
Общий холестерин крови, ммоль/л	6,31±0,6	6,53±0,64	н/д
Систолическое АД, мм рт. ст	142,7±3,5	156,1±4,5	0,02
Диастолическое АД, мм рт. ст	85,9±2	96,7±2	<0,001
Длительность АГ, годы	3,9±0,8	5,5±2,1	н/д

Примечание: н/д — различия недостоверны.

Таблица 2

Клинические показатели у пациентов с СД 2 типа и ДН с различными почечными объемами ($\bar{X} \pm m$)

Клинико-лабораторные показатели	Средний объем почки < 160 см ³	Средний объем почки ≥ 160 см ³	p
Число больных	39 (50%)	39 (50%)	н/д
Средний объем почки, см ³	126,4±3,2	185,2±2,6	<0,001
Возраст, годы	62,8±1,5	60,4±1,4	н/д
Длительность СД, годы	14,5±1,3	14,9±1,2	н/д
Суточная протеинурия, г	2,3±0,6	2,8±0,5	н/д
Длительность протеинурии, годы	5,6±1,4	5,1±1	н/д
Креатинин сыворотки крови, ммоль/л	0,176±0,02	0,161±0,02	н/д
Клиренс креатинина, мл/мин	49,7±4,2	48,8±4,2	н/д
Колебания относительной плотности мочи по пробе Зимницкого	8,8±1,1	8,6±0,9	н/д
Общий холестерин крови, ммоль/л	6,96±0,8	6,97±0,9	н/д
Систолическое АД, мм рт. ст	155,8±3,2	170±3,7	<0,05
Диастолическое АД, мм рт. ст	94,5±1,7	93,3±3,5	н/д
Длительность АГ, годы	9,5±1,7	14,9±2,2	<0,05
Доля больных на терапии инсулином	4 (10%)	16 (40%)	<0,001

Примечание: н/д — различия недостоверны.

У пациентов с СД 1 типа с реномегалией был достоверно выше уровень протеинурии, систолического и диастолического АД (табл. 1). Пациенты с СД 2 типа и «большими» почками чаще находились на инсулинотерапии, также у них были выявлены более высокие цифры систолического АД и также была больше продолжительность течения АГ (табл. 2). Различий в других исследуемых клинических параметрах, включая показатели функционального состояния почек, обнаружено не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

В данном исследовании было установлено, что у пациентов с ДН объемы почек значительно больше, чем у больных с ХГН и лиц без почечной патологии. Эти данные подтверждают ранее сделанные наблюдения о высокой распространенности реномегалии среди лиц с почечными осложнениями СД [4, 9, 16]. По-видимому, увеличение объема почек на доклинической стадии ДН у больных с СД 1 типа, в значительной мере, связано с гиперперфузионными и гиперфилтрационными процессами в клубочках, которые ведут к их гипертрофии [2, 4]. Вследствие этого масса почки у лиц с неадекватной коррекцией СД даже при непродолжительном его течении может увеличиваться до 20% [8, 13]. Вместе с тем, при развитии ДН реномегалия продолжает персистировать, несмотря на коррекцию метаболических нарушений и нормализацию СКФ, по всей вероятности, отражая развитие и прогрессирование типичных структурных изменений ткани почек [16]. Дальнейшее прогрессирование ДН, проявляющееся нарастанием микроальбуминурии, также, по данным ряда авторов, сопровождается увеличением размеров почек [10, 11].

Существует мнение, что распространенность реномегалии у больных с СД 2 типа меньше, чем у пациентов с СД 1 типа [18]. Это объясняют развитием ишемических изменений почечной ткани на фоне длительного персистирования АГ и атеросклероза ветвей почечной артерии [15, 18]. АГ, сама по себе, в половине случаев предшествует дебюту СД 2 типа, может приводить к уменьшению диаметра афферентных артериол почек и препятствовать гиперфилтрационным процессам в клубочках [15]. Связь же гломерулярной гиперфилтрации и развития реномегалии показана достаточно убедительно, по крайней мере, для пациентов с СД 1 типа

[2]. Однако нами не обнаружено различий ни в объеме почек, ни в распространенности «больших» почек у пациентов с различными типами СД. Более того, длительность течения АГ в исследованной нами группе больных СД 2 типа была больше у пациентов с реномегалией. Поэтому, можно утверждать, что влияние гипертензии на развитие и прогрессирование ДН у большинства инсулиннезависимых пациентов связано, как и при СД 1 типа, в основном, с трансмиссией повышенного системного АД на сосуды клубочка в условиях типичных изменений гломерулярной гемодинамики [9, 14]. По-видимому, основные процессы, ведущие к развитию типичных морфологических изменений ткани почек и реномегалии одинаковы при различных типах СД, и определяются, в основном, изменениями внутривисцерального кровообращения и метаболическими нарушениями на фоне гипергликемии.

Следует отметить, что в группе пациентов с СД 2 типа и «большими» почками (свыше 160 см³) была достоверно больше доля лиц, получающих инсулинотерапию, назначенную, очевидно, из-за недостаточного метаболического контроля на предыдущем этапе лечения диабета. С одной стороны, эти данные косвенно подтверждают роль гипергликемии в развитии гипертрофии гломерул (и реномегалии), с другой — позволяют предположить, как и некоторым другим авторам, возможные трофические влияния экзогенно вводимого инсулина на почечную ткань [19].

Нами также получены данные о достоверно большей выраженности протеинурии и как систолического, так и диастолического АД в группе лиц с СД 1 типа и реномегалией. Эти клинические параметры являются одними из основных предикторов, определяющих прогрессирование почечной патологии [17], включая ДН. При СД 2 типа больные с увеличенным объемом почек имели более выраженное систолическое АД, которое, по данным ряда исследований, является независимым фактором риска прогрессирования ДН при данном типе диабета [2, 19].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, полученные нами данные показали, что: у пациентов с ДН при любом типе СД средние объемы почек значительно больше, чем у здоровых лиц и больных ХГН, что по-видимому, отражает развитие типичных для ДН структурных изменений почечной ткани. Существенной разницы в почечных объемах у пациентов с протеинурической стадией ДН и СД 1 и 2 типа нет, а распространенность рено-

мегалии составляет, соответственно, 40 и 50%. У пациентов с большими размерами почек при 1 типе СД уровень протеинурии, систолического и диастолического АД выше, чем у пациентов с меньшими объемами почек. Больных ДН с реномегалией на фоне СД 2 типа характеризует более высокий уровень систолического АД и более длительное течение АГ.

Увеличение почечного объема при ДН у лиц как с СД 1 типа, так и с СД 2 типа ассоциируется с клиническими факторами неблагоприятного прогноза. Представленные данные требуют проведения дополнительных исследований для уточнения прогностической роли реномегалии в течении ДН.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Миленькая Т.М. Сахарный диабет: ретинопатия, нефропатия.—М.: Медицина, 2001.—176 с.
2. Добронравов В.А., Карпова И.А. Частота протеинурии и артериальной гипертензии у больных с сахарным диабетом 1 типа в Санкт-Петербурге // Нефрология.—1998.—Т. 2, № 2.—С. 78–80.
3. Добронравов В.А., Карпова И.А., Ковалева И.Г. и др. Частота развития микроальбуминурии у больных сахарным диабетом II типа // Нефрология.—1999.—Т. 3, № 3.—С. 41–42.
4. Рябов С.И. Нефротический синдром.—СПб.: Гиппократ, 1992.—352 с.
5. Шулуток Б.И. Вторичные нефропатии.—Л.: Медицина, 1987.—205 с.
6. Banholzer P., Haslbeck M., Edelmann E. et al. Sonographische Grobenänderung der Nieren bei Typ-I-Diabetes als Früherkennungsmethode der diabetischen Nephropathie // Ultraschall.—1988.—Bd. 9.—S. 255–259.
7. Baumgartl H.J., Sigl G., Banholzer P. et al. On the prognosis of IDDM patients with large kidneys // Nephrol. Dial. Transplant.—1998.—Vol. 13.—P. 630–634.
8. Bojestig M., Arnqvist H.J., Hermansson G. et al. Declining incidence of nephropathy in insulin dependent diabetes mellitus // New Engl. J. Med.—1994.—Vol. 330.—P. 15–18.
9. Brenner B.M., Hosteter T.H., Olson J.L. et al. The role of glomerular hyperfiltration in the initiation and progression of diabetic nephropathy // Acta Endocrinol.—1981.—Vol. 97, Suppl. 242.—P. 7–10.
10. Christiansen J.S., Gammelgaard J., Tronier B. et al. Kidney function and size in diabetics before and during initial insulin treatment // Kidney Int.—1982.—Vol. 21.—P. 683–688.
11. Ellis E.N., Steffes M.W., Goetz F.C. et al. Relationship of renal size to nephropathy in type 1 (insulin-dependent) diabetes // Diabetologia.—1985.—Vol. 28.—P. 12–15.
12. Feldt-Rasmussen B., Hegedus L., Mathiesen E.R., et al. Kidney volume in type 1 (insulin-dependent) diabetic patients with normal or increased urinary albumin excretion: effect of long-term improved metabolic control // Scand. J. Clin. Lab. Invest.—1991.—Vol. 51.—P. 31–36.
13. Geberth S., Lippert J., Ritz E. The apparent «epidemic» increase in the incidence of renal failure from diabetic nephropathy // Nephron.—1993.—Vol. 65, № 1.—P. 160.

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

15. Krans H., Porta M., Keen H. Diabetes Care and Research in Europe: the St. Vincent declaration action programme // Copenhagen: WHO, Regional Office for Europe.—1992.—P. 29–32.

16. Mogensen C.E. Microalbuminuria as a predictor of clinical diabetic nephropathy // *Kidney Int.*—1987.—Vol. 31.—P. 673–689.

17. Peterson J., Adler S., Burkart J. et al. Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease// *Ann. Intern. Med.*—1995.—Vol. 123.—P. 754–762.

18. Ritz E., Keller C., Bergis K. Nephropathy of type 2 diabetes mellitus // *Nephrol. Dial. Transplant.*—1996.—Vol. 11, Suppl. 9.—P. 38–44.

19. Savage S., Nagel N. J., Estacio R. O. et al. Clinical factors associated with urinary albumin excretion in type II diabetes // *Amer. J. Kidney. Dis.*—1995.—Vol. 25.—P. 836–844.

Поступила в редакцию 17.09.2001 г.

© Коллектив авторов, 2001
УДК 615.811.1:615.38:612.39.067:612.124

*А.Г.Кучер, Т.А.Иванина, Е.А.Евтеева, Н.Д.Григорьева, М.М.Тимофеев,
Ю.А.Никогосян, И.Г.Каюков*

ЗНАЧЕНИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ СЫВОРОТОЧНОГО ПРЕАЛЬБУМИНА (ТРАНСТИРЕТИНА) КАК ПОКАЗАТЕЛЯ СОСТОЯНИЯ ПИТАНИЯ У ГЕМОДИАЛИЗНЫХ БОЛЬНЫХ

*A. G. Kucher, T. A. Ivanina, E. A. Evteeva, N. D. Grigorieva, M. M. Timofeev,
Yu. A. Nikogosyan, I. G. Kayukov*

SIGNIFICANCE OF SERUM PREALBUMIN (TRANSTHYRETIN) CONCENTRATION AS AN INDICATOR OF NUTRITIONAL STATUS IN HEMODIALYSIS PATIENTS

Научно-исследовательский институт нефрологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова, городская больница № 15 Санкт-Петербурга, Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В.Склифосовского, Москва, Россия

РЕФЕРАТ

Измерена концентрация преальбумина (транстиретина) в сыворотке крови у 156 пациентов с хронической почечной недостаточностью (ХПН), получающих лечение хроническим гемодиализом (ГД). Сывороточный уровень транстиретина оказался отчетливо сниженным у таких больных. Наиболее вероятной причиной этого может быть несбалансированный и недостаточный рацион питания обследованных пациентов. Можно также предположить роль увеличения продолжительности диализной терапии в снижении концентрации преальбумина в сыворотке крови. После сеанса ГД отмечалось нарастание концентрации преальбумина сыворотки крови, что может быть связано с уменьшением объема распределения этого белка в организме после удаления междиализной прибавки жидкости. Явные взаимосвязи между уровнем сывороточного транстиретина и другими характеристиками состояния питания выявлены не были, что, по-видимому, затрудняет практическое использование этого показателя в качестве маркера белково-энергетической недостаточности (БЭН) у гемодиализных больных. При этом во внимание должна приниматься последидиализная величина данного параметра. В то же время сывороточная концентрация транстиретина быстро повышалась в ответ на назначение пищевой добавки в виде изолированного соевого протеина (SUPRO 760). Последнее может служить подтверждением того, что уровень преальбумина в сыворотке крови способен в короткое время реагировать на количество и качество белка в рационе у пациентов, получающих терапию ГД. Этот же факт можно рассматривать, как свидетельство достаточно высокой эффективности SUPRO 760 как средства коррекции БЭН у таких больных.

Ключевые слова: хроническая почечная недостаточность, гемодиализ, состояние питания, преальбумин (транстиретин).

ABSTRACT

The concentration of prealbumin (transthyretin) was measured in blood of 156 patients with chronic renal failure (CRF) treated by chronic hemodialysis. The serum level of transthyretin proved to be clearly lowered in such patients. The most probable cause of it can be unbalanced and insufficient ration of nutrition of the examined patients. Role of longer duration of dialysis therapy can also be supposed in the decrease of prealbumin concentration in blood. After one session of hemodialysis the concentration of prealbumin in blood serum was found to increase that can be associated with a decrease of the volume of distribution of this protein in organism following abolition of interdialysis addition of liquid. No evident relationships between the level of serum transthyretin and other characteristics of the nutritional status were revealed, which seems to make practical using of this indicator as a marker of the protein-energy insufficiency (PEI) more difficult in hemodialysis patients. The post-dialysis value of this parameter must also be taken into consideration. At the same time the serum concentration of transthyretin rapidly increased in response to the administration of nutritional supplement such as the isolated soy-been protein (SUPRO 760). The latter can be taken as confirmation of the fact that the blood serum prealbumin level can react during short time to the amount and quality of protein in nutrition of the patients receiving hemodialysis treatment. The same fact can be considered as evidence of sufficiently high effectiveness of SUPRO 760 as a means of correction of PEI in such patients.

Key words: chronic renal failure, hemodialysis, nutritional status, prealbumin (transthyretin).

ВВЕДЕНИЕ

Концентрации различных протеинов сыворотки крови широко используются для оценки нутриционного статуса у гемодиализных больных [1, 6–9, 17, 19]. Их уровень рассматривается как показатель запасов висцеральных белков в организме [1, 17]. Наиболее часто в качестве маркеров состояния питания используются альбумин, трансферин и преальбумин (транстиретин) сыворотки крови [8, 10, 14, 19]. Период полураспада альбумина сыворотки крови составляет 3 нед [11]. Трансферин обладает более коротким периодом полураспада (около 8 сут). Поэтому полагают, что он более рано реагирует на изменения нутриционного статуса [8]. Однако при анемии, а также лечении препаратами железа и эритропоэтином специфичность этого белка, как индекса состояния питания, резко снижается [6].

Период полураспада преальбумина (транстиретина) составляет около 2 сут. В данной связи высказываются мнения, что он еще более восприимчив к нутриционным сдвигам, чем альбумин или трансферин [11]. С этих позиций преальбумин (транстиретин) может считаться наиболее ранним маркером изменяющегося нутриционного статуса, трансферин — промежуточным, а альбумин — поздним.

У больных с нутриционными нарушениями обнаруживали взаимосвязи между сывороточными уровнями альбумина, трансферина и транстиретина [11, 18]. Выявляли половые и возрастные различия в отношении концентрации преальбумина. В детском возрасте она составляет 50% от показателей взрослых. К началу полового созревания происходит резкое увеличение содержания этого белка, причем более выраженный подъем отмечается у подростков мужского пола, чем женского [13], что связывают с повышенной активностью стероидных гормонов. Физиологическая концентрация транстиретина в сыворотке крови, достигающая у мужчин 323 ± 49 мг/л и 283 ± 43 мг/л — у женщин [13], начинает стремительно снижаться после 50 лет. В клинической практике за норму обычно принимается величина концентрации преальбумина (транстиретина) — 300 мг/л [18].

Находили, что уровень преальбумина сыворотки менее 300 мг/л сочетается с уменьшением выживания у больных, получающих лечение ГД, с 48 до 36 мес [12, 18]. У этих же пациентов определялись достоверные позитивные корреляционные связи транстиретина с альбумином, холестерином, креатинином и мочевиной сыворотки крови и негативные — с возрастом [12, 18].

В то же время известно, что преобладающее количество преальбумина метаболизируется в почках [14]. Эту особенность необходимо учиты-

вать у больных с ХПН, получающих хронический ГД. Естественно, что исходные показатели транстиретина у них могут быть более высокими, чем у здоровых [14, 16]. В такой ситуации ценность преальбумина как маркера недостаточности питания может существенно снизиться. В доступной нам литературе не встретилось также данных, касающихся изменения концентрации преальбумина у ГД больных после коррекции диеты различными видами пищевых добавок.

В связи с этим мы попытались изучить особенности изменений уровня сывороточного транстиретина в ходе сеанса ГД, выявить взаимосвязи этого параметра с другими характеристиками нутриционного статуса и оценить влияние дополнения рациона соевым изолятом в течение непродолжительного времени (2 нед) на концентрацию преальбумина сыворотки крови у гемодиализных пациентов с хронической почечной недостаточностью (ХПН).

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 156 больных, получающих лечение в отделении хронического ГД в СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова (76 чел.) и больницы № 15 (80 чел.) Санкт-Петербурга. Всем пациентам проводили бикарбонатный ГД три раза в неделю по 4–5,5 ч на аппаратах «искусственная почка» фирм «Althin», «Gambro», «Braun», «Fresenius» с использованием капиллярных диализаторов и воды, подвергнутой очистке методом обратного осмоса. Преобладающим первичным диагнозом, приведшим к ХПН, был хронический гломерулонефрит, реже хронический пиелонефрит или поликистоз почек. Средняя продолжительность ГД в СПбГМУ составила $6,0 \pm 5,2$ лет и $1,5 \pm 1,1$ года в больнице № 15. Мужчин и женщин было поровну, средний возраст составил $39,4 \pm 9,6$ года и существенно не различался по отделениям.

Выполнялись измерения следующих биохимических показателей: концентраций креатинина, мочевины, калия, натрия, общего кальция, хлора, неорганического фосфора, осмоляльности в сыворотке крови. Определялись уровни сывороточного холестерина, аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, а также протеинограмма. Измерялись концентрация глюкозы и параметры кислотно-основного состояния крови. Все эти исследования проводились с помощью стандартных лабораторных автоанализаторов. Из общеклинических тестов учитывались абсолютное содержание лимфоцитов и гемоглобина в крови.

Оценка потребления питательных веществ (белков, жиров, углеводов, основных макроэлементов и энергии) проводилась путем анализа 7-дневных пищевых дневников, заполняемых

пациентами, где указывался количественный и качественный состав потребляемой ими пищи. Расчет количества потребляемых веществ и энергии выполнялся при помощи специально созданной компьютерной программы. Полученные результаты сравнивались с рекомендуемыми нормами потребления нутриентов и калорий.

Оценка нутриционного статуса включала в себя клинические, лабораторные, антропометрические, расчетные и функциональные параметры. Антропометрическими показателями являлись рост, фактическая масса тела, идеальная масса тела (ИМТ) или рекомендуемая масса тела, толщина кожно-жировых складок, обхват плеча и др. [2]. Полученные результаты антропометрии сравнивались с возрастными нормами [3]. Лабораторными индексами состояния питания служили: сывороточные концентрации общего белка, альбумина, преальбумина, креатинина, мочевины, холестерина, абсолютное количество лимфоцитов и содержание глюкозы в крови. Адекватность дозы диализа рассчитывалась по уравнению кинетики мочевины [5]. Функциональные характеристики нутриционного статуса были получены при помощи ручной динамометрии и исследования субъективной глобальной оценки.

У всех больных определялась концентрация преальбумина (транстиретина) сыворотки крови до и после ГД методом радиальной иммунодиффузии по Манчини с использованием тест-наборов фирмы «Orion» (Финляндия) [4]. Исследования были выполнены в лаборатории трансфизиологии (руководитель — д. м. н., проф. В.Б.Хватов) НИИ скорой помощи им. Н.В.Склифосовского, Москва. У 41 пациента из СПбГМУ были выполнены повторные исследования последиализного уровня сывороточного преальбумина на третьи, седьмые и четырнадцатые сутки после добавления к рациону соевой пищевой добавки из расчета 0,3 г белка/кг идеальной массы тела в сутки при общем суточном поступлении белка с пищей = 1,2 г/кг ИМТ.

В качестве пищевой добавки использовался соевый изолят SUPRO 760, полученный из цельных высокосортных бобов, обработанных путем водного экстрагирования при высокой температуре и давлении. Он выпускается в виде порошка кремового цвета с нейтральным вкусом, высокой растворимостью и хорошими эмульгирующими свойствами. Соевый изолят SUPRO 760 разрешен к применению в Российской Федерации (Гигиеническое заключение МЗ РФ № 77.99.9.916.П.7583.12.99 от 16.12.99 г.). Химический состав соевого изолята SUPRO 760: белок — минимум 90,0%; влага — максимум 5,5%; жир — максимум 1,0%; зола — максимум 4,5%; калий — максимум 0,2%; натрий — максимум 1,3%.

Для статистической обработки полученных данных использовали t-критерий Стьюдента для парных и непарных сравнений, линейный корреляционный анализ, коэффициент ранговой корреляции Кендалла и методы множественной пошаговой линейной регрессии. Все математические операции выполнялись с помощью стандартного пакета Statistica for Windows, версия 5.0 («Statsoft Inc.», США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Показатели концентрации преальбумина сыворотки крови до и после сеанса ГД представлены в табл. 1. Видно, что у обследованных нами больных как пре-, так и последиализный уровни сывороточного транстиретина были существенно ниже общепринятой физиологической нормы (см. табл. 1). При этом концентрация преальбумина сыворотки была выше у пациентов больницы № 15, чем в СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова, что, вероятно, связано с большей общей длительностью ГД у больных этой выборки (см. табл. 1). После сеанса ГД отмечалось нарастание концентрации преальбумина сыворотки крови, что обычно связывают с уменьшением объема распределения этого белка в организме после удаления междиализной прибавки жидкости.

Таблица 1

Концентрация ($\bar{X} \pm m$) преальбумина (мг/л) сыворотки крови до и после гемодиализа

Период измерения	СПбГМУ (n=76) (1)	Больница №15 (n=80) (2)	Все больные	P ₁₋₂
До ГД	171,9±7,2	208,2±7,1	187,7±5,3	<0,001
После ГД	205,3±7,5	246,4±7,6	223,2±5,6	<0,05
P _{до-после}	<0,003	<0,001	<0,0001	—

Влияние приема соевого изолята в течение 2-х недель на последиализный уровень транстиретина показано в табл. 2.

Таблица 2

Влияние приема соевого изолята ($\bar{X} \pm m$) в течение 2-х недель на последиализный уровень преальбумина (мг/л; n=41)

До назначения соевого изолята (1)	После назначения		
	3-е сутки (2)	7-е сутки (3)	14-е сутки (4)
191,3±11,5	220,2±8,2	236,2±9,3	250,5±8,9
—	P ₁₋₂ <0,0002	P ₁₋₃ <0,001	P ₁₋₄ <0,0001
—	P ₂₋₃ <0,0001	P ₃₋₂ <0,0001	P ₄₋₂ <0,0001
—	P ₂₋₄ <0,0001	P ₃₋₄ <0,0001	P ₄₋₃ <0,0001

Обращает внимание нарастающий рост последиализной концентрации сывороточного преальбумина под влиянием приема соевого изолята (см. табл. 2). Тем не менее, величина этого параметра даже при двухнедельном приеме SUPRO 760 в среднем не достигала нормальных значений (300 мг/л).

При выполнении корреляционного анализа (в том числе многомерного) мы не обнаружили каких-либо значимых взаимосвязей между изменениями концентрации транстиретина сыворотки в ходе одного сеанса ГД и динамикой таких параметров, как сывороточные уровни альбумина, креатинина, мочевины, калия, натрия, кальция, неорганического фосфора и холестерина.

Аналогичным образом в ходе краткосрочного назначения соевого изолята не наблюдалось достоверных корреляций между последиализной концентрацией сывороточного транстиретина и уровнями общего белка, альбумина, мочевины, креатинина, основных ионов, общего холестерина. Отсутствовали также статистически значимые взаимосвязи между концентрацией преальбумина в сыворотке крови и основными антропометрическими, функциональными и лабораторными характеристиками состояния питания. Не было достоверных корреляционных зависимостей между уровнем транстиретина и показателями адекватности диализа.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведенного исследования, прежде всего, свидетельствуют о значительном снижении концентрации преальбумина сыворотки крови у обследованных нами больных с ХПН, получающих терапию ГД. В отличие от некоторых других авторов [14, 16] мы практически никогда не наблюдали не только повышенных, но и даже нормальных величин этого показателя до коррекции рациона с помощью соевого изолята. В свете представленных выше сведений можно полагать, что у подавляющего большинства пациентов, вошедших в настоящую разработку, имеется отчетливая белково-энергетическая недостаточность. Развитие ее у наших больных, естественно, должно быть связано с общими причинами, приводящими к нарушениям состояния питания в условиях диализной терапии. Однако хотелось бы отметить, что доза диализа у обследованных больных была вполне достаточной и поэтому неадекватность ГД едва ли могла существенно повлиять на формирование БЭН. Одной из наиболее вероятных причин ее развития, скорее всего, может служить недостаточный и несбалансированный рацион питания наблюдаемых пациентов. Последнее положение подтверждается от-

четливым ростом концентрации транстиретина в сыворотке крови, после введения в диету даже небольшого количества высокоценного и легкоусвояемого соевого белка (см. ниже).

Судя по полученным данным, немаловажное значение в развитии нутриционной недостаточности может иметь и длительность терапии ГД. Хотя мы не обнаружили корреляций между продолжительностью лечения и уровнем сывороточного преальбумина меньшие величины данного параметра в группе больных с большими сроками лечения (см. табл. 1) дают достаточные основания для такого заключения. В целом усугубление выраженности БЭН по мере увеличения длительности гемодиализной терапии является достаточно хорошо установленным фактом [1, 15].

В нашем исследовании отмечалось достоверное увеличение концентрации транстиретина после сеанса ГД, что, как уже указывалось выше, можно связать с удалением во время процедуры междиализной прибавки жидкости и повышением концентрации белка [12, 18]. Поэтому, очевидно, что для более адекватной оценки состояния питания следует использовать не пре-, а последиализные уровни преальбумина в сыворотке крови у пациентов на ГД.

Назначение соевого изолята в течение непродолжительного времени (14 суток) приводило к постоянно нарастающему увеличению концентрации транстиретина в сыворотке, что, несомненно, связано с соблюдением больными указаний врача-диетолога в отношении сбалансированности рациона и необходимости приема пищевой добавки. Следует отметить, что отчетливый рост уровня сывороточного преальбумина наблюдался уже через трое суток после введения в рацион соевого протеина (см. табл. 2). Эти данные подтверждают точку зрения о быстрой восприимчивости транстиретина к нутриционным сдвигам [11], что позволяет считать его ранним маркером изменяющегося статуса питания и у гемодиализных больных с ХПН. Аналогичным образом, полученные в нашей работе результаты дают возможность рассматривать концентрацию преальбумина в сыворотке крови в качестве одной из характеристик БЭН, поддающейся коррекции пероральным назначением соевого изолята таким пациентам. С другой стороны, сам факт нарастания уровня сывороточного транстиретина при приеме SUPRO 760 у больных с ХПН, получающих терапию хроническим гемодиализом, может указывать на достаточно высокую эффективность этой биологически активной добавки для лечения БЭН у таких пациентов.

Тем не менее, отсутствие сколь-нибудь четких взаимосвязей между уровнем преальбумина

и другими изученными биохимическими, лабораторными и антропометрическими параметрами, по-видимому, затрудняет его использование в качестве одного из основных маркеров состояния питания у гемодиализных больных. Скорее всего, изменения концентрации транстиретина в сыворотке крови у таких пациентов могут иметь довольно ограниченное значение, и использоваться в основном для диагностики в «аварийных» ситуациях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты свидетельствуют о том, что сывороточный уровень транстиретина (преальбумина) отчетливо снижен у больных с ХПН, получающих терапию гемодиализом. Наиболее вероятной причиной этого может быть несбалансированный и недостаточный рацион питания таких пациентов. Можно также предположить роль увеличения продолжительности диализа в снижении концентрации преальбумина в сыворотке крови. Явные взаимосвязи между уровнем сывороточного транстиретина и другими характеристиками состояния питания выявлены не были, что, по-видимому, затрудняет практическое использование этого показателя в качестве маркера БЭН у гемодиализных больных. При этом, во внимание должна приниматься последиализная величина данного параметра. В то же время сывороточная концентрация транстиретина быстро повышалась в ответ на назначение пищевой добавки в виде изолированного соевого протеина. Последнее может служить подтверждением того, что уровень преальбумина в сыворотке крови способен в короткое время реагировать на количество и качество белка в рационе у пациентов, получающих терапию ГД. Этот же факт можно рассматривать, как свидетельство достаточно высокой эффективности SUPRO 760 как средства коррекции БЭН у таких больных.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Григорьева Н.Д. Диетическая коррекция метаболических нарушений у больных, получающих лечение хроническим гемодиализом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.—СПб., 1999.—18 с.
2. Луфт В.М., Хорошилов И.Е. Нутриционная поддержка больных в клинической практике.—СПб.: Изд-во ВМА, 1997.—120 с.
3. Рудман Д. Оценка состояния питания // Внутренние болезни в 10 кн. / Ред. Е.Браунвальд, К. Дж. Иссельбах, Р.Г.Петерсдорф: Пер. с англ.—М.: Медицина, 1993.—Кн. 2.—379 с.
4. Фримель Г. Иммунологические методы / Ред. Г.Фримель.—М.: Медицина, 1987.—472 с.
5. Basile C., Casino F., Lopez T. Percent reduction in blood urea concentration during dialysis estimates Kt/V in a simple and accurate way // *Amer. J. Kidney Dis.*—1990.—Vol. 15, № 1.—P. 40–45.
6. Bernstein L.H., Lewkhardt-Fairfield C.J., Pleban W., Rudolph R. Usefulness of data on albumin and prealbumin concentrations in determining effectiveness of nutritional support // *Clin. Chem.*—1989.—Vol. 35, № 2.—P. 271–274.
7. Bernstein L., Backman T.E., Meguid M. et al. Measurement of visceral protein status in assessing protein and energy malnutrition: Standard of care. Prealbumin in nutritional care consensus group // *Nutrition.*—1995.—Vol. 11, № 2.—P. 169–171.
8. Bernstein L., Pleban W. Prealbumin in nutrition evaluation // *Nutrition.*—1996.—Vol. 12, № 4.—P. 255–259.
9. Cano N., di Costanzo-Dufetel J., Cafal R. et al. Prealbumin-retinol-binding-protein-retinol complex in hemodialysis patients // *Amer. J. Clin. Nutr.*—1988.—Vol. 47, № 4.—P. 664–667.
10. Duggan A., Huffman F.G. Validation of serum transthyretin (prealbumin) as a nutritional parameter in hemodialysis patients // *J. Renal Nutr. (Philadelphia).*—1998.—Vol. 8, № 3.—P. 142–149.
11. Fletcher J.P., Lihle J.M., Guest P.K. A comparison of serum prealbumin as nutrition parameters // *J. P. E. N.: Journal of parenteral and enteral nutrition.*—1987.—Vol. 11, № 2.—P. 144–148.
12. Goldwasser P., Michel M.A., Collier S. et al. Prealbumin and lipoprotein (a) in hemodialysis: Relationship with patient and vascular access survival // *Amer. J. Kidney Dis.*—1993.—Vol. 22, № 1.—P. 215–225.
13. Ingenbleek Y., De Visscher M. Hormonal and nutritional status: Critical conditions for endemic goiter epidemiology? // *Metabolism.*—1979.—Vol. XXVIII, № 1.—P. 9–19.
14. Ingenbleek Y., Young V. Transthyretin (prealbumin) in health and disease: nutritional implications // *Annual Review of Nutrition* / Ed. Olson R.E et al. (Palo Alto, Calif.).—1994.—Vol. 14.—P. 495–533.
15. Maroni B.J., Mitch W.E. Role of nutrition in prevention of the progression of renal disease // *Annual Review of Nutrition* (Palo Alto, Calif.).—1997.—Vol. 17.—P. 435–455.
16. Morgan S.L. Identification of indicators for improving the diagnosis of malnutrition // *Nutrition.*—1995.—Vol. 11, № 2, suppl.—P. 202–204.
17. Scalfi L., Laviano A., Reed L.A. et al. Albumin and labile-protein serum concentrations during very low-caloric diets with different compositions // *Amer. J. Clin. Nutr.*—1990.—Vol. 51, № 3.—P. 338–342.
18. Sreedhara R., Avram M.M., Blanco M. et al. Prealbumin is the best nutritional predictor of survival in hemodialysis and peritoneal dialysis // *Amer. J. Kidney Dis.*—1996.—Vol. 28, № 6.—P. 937–942.
19. Winkler M.F., Gerrior S.A., Pomp A., Albina J.E. Use of retinol-binding protein and prealbumin as indicators of the response to nutrition therapy // *J. Amer. Diet. Assoc. (Chicago).*—1989.—Vol. 89, № 5.—P. 684–687.

Поступила в редакцию 22.08.2001 г.

© Коллектив авторов, 2001
УДК 616.61-008.1-07

А.И.Гоженко, Н.И.Куксань, Е.А.Гоженко

МЕТОДИКА ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПОЧЕЧНОГО ФУНКЦИОНАЛЬНОГО РЕЗЕРВА У ЧЕЛОВЕКА

A.I.Gozhenko, N.I.Kuksan. E.A.Gozhenko

METHOD OF DEFINITION IN RENAL FUNCTIONAL RESERVE IN HEALTHY INDIVIDUALS

Кафедра общей и клинической патофизиологии Одесского государственного медицинского университета, Украина

РЕФЕРАТ

С целью изучения почечного функционального резерва (ПФР) проведены исследования реакции почек на белковый препарат «Protein» Latvia sport, полученный с применением технологии фирмы Haleco (Германия). Нагрузка составила количество 1,5 г белка на 1 кг массы тела, растворимого в 0,125% воды от массы тела.

Функция почек изучалась в условиях спонтанного и водного диуреза, вызванного водной нагрузкой, — 0,5% от массы тела.

Показано, что у здоровых лиц после приема белка изменяется величина диуреза, экскреции креатинина (E_{cr}), калия, аммиака, титруемых кислот, нитратов, нитритов и их концентрации.

Таким образом, предложенная нагрузка вызывает увеличение E_{cr} , что является следствием включения почечного резерва.

Предлагаемая методика рекомендуется для использования в физиологических и клинических исследованиях.

Ключевые слова: белковая нагрузка, здоровые лица, почки, экскреция.

ABSTRACT

An investigation of the reaction of kidneys to protein preparation «protein» Latvia sport obtained with using the technology of firm Haleco (Germany) was carried out in order to study the renal functional reserve. The loading included 1.5 g of protein per kg of ideal body mass dissolved in 0.125% of water of the body mass.

The function of the kidneys was studied under conditions of spontaneous and water diuresis caused by water loading (0.5% of body mass).

It was shown that healthy subjects after using protein had changed values of diuresis, excretion of creatinin (E_{cr}), potassium, ammonia, titrated acids, nitrates, nitrites and their concentrations.

Thus, the proposed loading causes an increase of creatinin excretion which is due to the involvement of the renal reserve. The proposed method is recommended for using in physiological and clinical researches.

Key words: protein load, healthy subjects, kidney, excretion.

ВВЕДЕНИЕ

Известно, что почки здорового человека после функциональных различных нагрузок способны значительно повышать скорость клубочковой (КФ) фильтрации относительно исходного режима функционирования в ответ на различные стимулы.

Факт увеличения скорости клубочковой фильтрации в ответ на различные стимулы свидетельствует о наличии резерва фильтрационной способности почек. Максимальный уровень клубочковой фильтрации, достигаемый в условиях стимуляции, определяют как состоя-

ние гиперфильтрации, а разность между максимальной (стимулированной) и базальной КФ — как почечный функциональный резерв (ПФР). Впервые этот термин был введен в клиническую практику J.Bosch и соавт. в 1983 г. [7].

В современной нефрологии одним из способов исследования нефронов, их состояния, особенно при хронических заболеваниях почек, является метод изучения ПФР.

У здоровых лиц прирост скорости клубочковой фильтрации в ответ на функциональную стимуляцию колеблется от 10 до 60%, что отражает сохранность ПФР и нормальный уровень

давления в почечных капиллярах [7, 8]. Отсутствие увеличения скорости КФ или ее снижение в ответ на воздействие стимула указывает на истощение ПФР и режим работы почки в условиях внутриклубочковой гипертензии и гиперфильтрации.

Для достижения предельной величины используют нагрузочные тесты с введением веществ, которые способны повышать скорость КФ. Наиболее сильными способами повышения скорости КФ являются: нагрузка мясным белком [7, 2, 5, 9, 10], введение аминокислот [12], или изолированное введение глицина или аргинина, внутривенное введение допамина в малых дозах [6], введение глюкагона [11].

Все же, наиболее часто для выявления ПФР используются пищевые нагрузки мясом. Вместе с тем выявление резервов фильтрации методом однократной пероральной нагрузки мясным белком является затруднительным в экспериментальных и клинических условиях, что обуславливает необходимость разработки альтернативных проб.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В связи с этим нами предложена и апробирована методика определения ПФР с помощью стандартизированного белкового препарата «Protein» Latvia sport nutrition, полученным с применением технологии фирмы Nalesco (Германия).

В состав препарата входят следующие ингредиенты: белки 90%, углеводы 4%, жиры 0%, аминокислоты, соевый изолят или молочно-яичный протеин, витаминно-минеральный комплекс, вкусовой наполнитель.

Для углубленного изучения ПФР у людей была набрана группа практически здоровых добровольцев, состоящая из 9 человек в возрасте от 17 до 25 лет (женщины), у которых были исключены заболевания почек, артериальная гипертензия и наследственная отягощенность по сахарному диабету, т. е. состояния, при которых изменяется ПФР.

Утром натощак обследуемые опорожняют мочевой пузырь и получают водную нагрузку — 0,5% от массы тела. Данные предварительных исследований позволили установить, что водная нагрузка в объеме 0,5% от массы тела является оптимальной для проведения исследований по изучению влияний белковой нагрузки на состояние ПФР. Это обусловлено тем, что нагрузка свыше 0,5% вызывает увеличение объема циркулирующей крови с последующим включением волюморегуляторного рефлекса. По истечению 1 ч производили сбор мочи и проводили белковую нагрузку (белковый препарат из расчета 1,5 г белка на 1 кг массы тела,

растворяемого в 0,125% воды от массы тела) и снова проводилась повторная водная нагрузка — 0,5% от массы тела и собиралась моча за час после нагрузки. Диурез до белковой нагрузки служит контролем.

В моче и плазме определяли концентрацию натрия (C_{Na}) и калия (C_K) методом фотометрии пламени на ФПЛ-1 [1]. Концентрацию креатинина (C_{cr}) в пробах определяли тестами фирмы «Lachema» (Чехословакия). Концентрацию титруемых кислот (C_{TK}) и аммиака (C_{NH_3}) определяли титрометрически. Рассчитывали экскрецию креатинина (E_{cr}), титруемых кислот (E_{TK}), аммиака (E_{NH_3}), белка ($E_{белка}$), натрия (E_{Na}), калия (E_K) [4]. А содержание белка в моче определяли количественным сульфосалициловым методом А.И.Михеевой, И.А.Богодаровой (1969).

В моче также определяли концентрацию нитратов и нитритов (C_{NO_2}), (C_{NO_3}) и их экскрецию (E_{NO_2}), (E_{NO_3}). Для определения нитрат-нитритных ионов использовали реактив Грисса.

Весь цифровой материал обработан методами параметрической статистики, с помощью программ Statgrafics и Excel 7.0. Показатель достоверности в таблицах указан только для достоверных различий ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Первоначально был проведен клинический эксперимент для выяснения времени включения ПФР у человека после белковой нагрузки в течение 4-х ч на 5-ти добровольцах. Он заключался в следующем: употребление натощак после опорожнения мочевого пузыря 0,5% воды от массы тела и собиралась моча за час. Потом прием белка в количестве 1,5 г на кг массы тела и снова собиралась моча за час. После этого трижды через каждый час проводилась водная нагрузка 0,5% воды от массы тела и каждый час собиралась моча. Эти исследования показали, что интенсивность диуреза и экскреция креатинина существенно отличаются на протяжении исследуемого периода (рис. 1).

Полученные результаты свидетельствуют, что величина диуреза существенно возрастает в течение первого часа и затем снижается на 2-й час и наибольшие значения наблюдаются на 3-й и 4-й час. Увеличение диуреза сопровождается снижением концентрации креатинина в моче. Однако в течение первого часа экскреция креатинина возрастает почти в 2 раза, достоверно превышая исходные величины.

На основании полученных результатов сделано заключение о том, что уже в течение первого часа после нагрузки происходят изменения функции почек с включением почечного резерва.

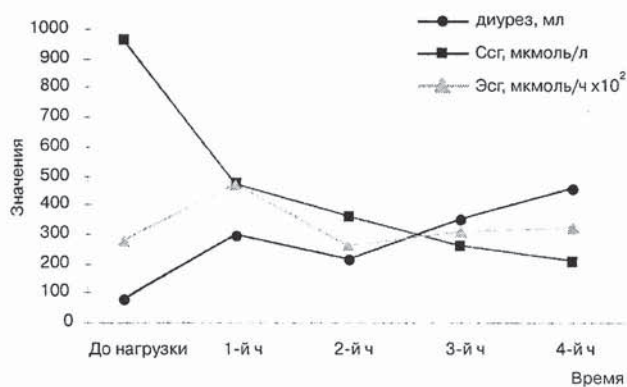


Рис. 1. Динамика диуреза, концентрации и экскреции креатинина после белковой нагрузки у здоровых добровольцев.

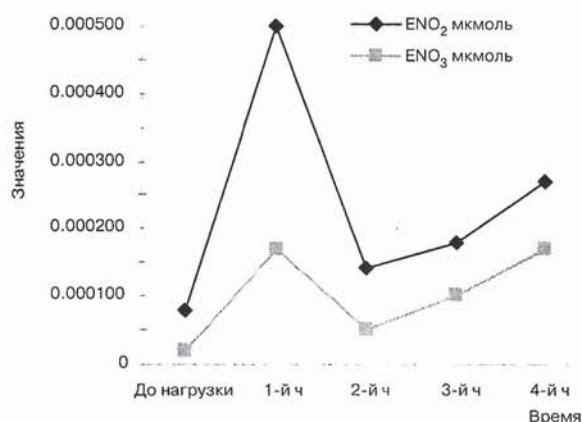


Рис. 2. Динамика экскреции нитритов и нитратов после белковой нагрузки у здоровых добровольцев.

Исходя из этих данных, нами проведено сравнительное исследование функции почек до и через час после белковой нагрузки (табл. 1).

Установлено, что после принятия белка незначительно снижался диурез и возрастает концентрация калия, а концентрация натрия увеличилась в среднем в 2,3 раза. Концентрация белка и особенно титруемых кислот несколько уменьшаются, а концентрация креатинина наоборот увеличивается. Экскреция белка несколько снижается, а экскреция калия, наоборот, возросла. Наблюдались увеличение экскреции титруемых кислот, выведение натрия увеличивается более чем в 2 раза. Вместе с тем экскреция аммиака уменьшается почти в 3 раза. В этот период достоверно возрастает экскреция креатинина, скорее всего как результат повышения КФ. Таким образом, нагрузка белком приводит к увеличению выделения натрия, калия и креатинина на

Таблица 1

Функция почек у здоровых добровольцев до и после белковой нагрузки ($\bar{X} \pm m$)

Наименование показателей	До белковой нагрузки, n=9	После белковой нагрузки, n=9
Объем мочи, мл/ч	162±8,0	152±8,4
Ccr, мкмоль/л	781,6±52,5	831,2±12,7
Ecr, мкмоль/ч	96,2±0,05	113,3±0,087 p<0,05
Сбелка, мг/л	27,708±18,0376	22,276±9,1288
Ебелка, мг	3,32±0,063	3,15±0,0324
Ск, ммоль/л	40,708±1,9088	54,926±0,9448 p<0,01
EK, ммоль	3,63±0,02	11,12±0,016 p<0,001
CNa, ммоль/л	74,89±10,415	177,06±20,96
ENa, ммоль	10,03±0,097	23,35±0,156 p<0,001
СТК, ммоль/л	3,016±0,1736	2,024±0,3008 p<0,05
ЕТК, ммоль/ч	0,181±0,0052	0,294±0,015 p<0,001
CNH ₃ , ммоль/л	0,948±0,5024	0,404±0,2608
ENH ₃ , ммоль/ч	0,109±0,0046	0,0432±0,004 p<0,05

Таблица 2

Экскреция нитритов и нитратов у здоровых добровольцев до и после белковой нагрузки ($\bar{X} \pm m$)

Наименование показателей	До белковой нагрузки, n=9	После белковой нагрузки, n=9
ENO ₂ , мкмоль	0,076±0,052	0,206±0,0086 p<0,001
ENO ₃ , мкмоль	0,1194±0,049	0,151±0,052
ENO ₂ ±NO ₃ , мкмоль	0,195±0,067	0,347±0,350

фоне практически постоянного диуреза. Повышение выделения креатинина, по нашему мнению, можно рассматривать как результат увеличения клубочковой фильтрации, так как исследования проведены на одних и тех же лицах, у которых можно предполагать относительно постоянные уровни креатинина плазмы крови.

Следовательно, нагрузка белковым препаратом Protein приводит к включению почечного резерва. Необходимо отметить, что нагрузка белком не сопровождается увеличением протеинурии, а увеличение экскреции натрия и калия характерно для повышения клубочковой фильтрации.

Для выяснения возможных механизмов увеличения ПФР нами исследована экскреция с мочой нитритных и нитратных ионов (табл. 2). Установлено, что увеличение экскреции креатинина наблюдаемое в течение первого часа после белковой нагрузки происходит на уровне досто-

верного роста экскреции нитритных ионов, в то время как экскреция нитратных ионов и сумма их экскреций повышаются не достоверно.

При изучении экскреции нитритных и нитратных ионов на протяжении 4-х часов наблюдается незначительный рост экскреции нитритных ионов на 3-й и 4-й часах при одновременном увеличении экскреции креатинина (рис. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

Приведенные выше данные дают нам основание для заключения о том, что ПФР может быть результатом повышения продукции оксида азота возможно в сосудистой системе почек, что вызывает вазодилатацию приводящей артериолы клубочков и соответственно вызывает увеличение КФ. Тем более, что предсердный натриуретический гормон, который также увеличивает КФ в аналогичных ситуациях, реализует свое действие через NO. Образовавшийся NO окисляется до NO_2 , экскреция которых в результате этого и возрастает. Экскреция нитратных ионов скорее всего зависит от концентрации и уровня нитратов в системном кровотоке. Причем повышение экскреции NO на фоне снижения выделения аммиака свидетельствует о том, что окислительное деамидирование аргинина не связано с процессами дезаминирования аминокислот.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, предлагаемая нагрузка и способ определения почечного функционального резерва дает возможность выявить ПФР и является более стандартизированной и удобной для использования в физиологических и клинических исследованиях.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Берхин Е.Б., Иванов Ю.И. Методы экспериментального исследования почек и водно-солевого обмена.—Барнаул, 1972.—200 с.
2. Кучер А.Г., Есаян А.М., Шишкина Л.И. и др. Влияние нагрузок растительным и животным белком на функциональное состояние почек у здоровых людей // Нефрология.—1997.—Т. 1, № 2.—С. 79–84.
3. Михеева А.И., Богодарова И.А. К методике определения общего белка в моче на ФЭК –Н-56 // Лаб. дело.—1969.—№ 7.—С. 441–442.
4. Наточин Ю.В. Физиология почки. Формулы и расчеты.—Л.: Наука, 1974.—60 с.
5. Рогов В.А., Кутырина И.М., Тареева И.Е. и др. Функциональный резерв почек при нефротическом синдроме // Тер. арх.—1990.—№ 6.—С. 55–58.
6. Beuknof H.R., ter Wee P.R., Sluiter W.J., Donker A.J.M. Renal reserve filtration capacity before and after kidney donation // Amer. J. Nephrol.—1985.—Vol. 5.—P. 267–270.
7. Bosch J.P., Saccaggi A., Lauer A. et al. Renal functional reserve in humans // Amer. J. Med.—1983.—Vol. 75.—P. 943–950.
8. Chan A.Y.M., Cheng M.L.L., Keil L.C., Myers B.D. Renal and systemic effects of short-term high protein feeding in normal rats // J. Clin. Invest.—1988.—Vol. 81.—P. 245–254.
9. De Santo N.G., Anastasio P., Cirillo M. et al. Sequential analysis of variation in glomerular filtration rate to calculate the haemodynamic response to meal meat // Nephrol. Dial. Transplant.—1995.—Vol. 10, № 9.—P. 1629–1636.
10. Mizuri S., Hayashi I., Ozawa T. et al. Effects of oral protein load on glomerular filtration rate in healthy controls and nephrotic patients // Nephron, 1988.—Vol. 48, № 2.—P. 101–106.
11. Zuccala A., Zucchelli P. Use and misuse of renal functional reserve concept in clinical nephrology // Nephrol. Dialys. Transplant.—1990.—Vol. 5.—P. 410–417.
12. Ter Wee P.M., Gurlings W., Rosman J.B. et al. Amino acid-induced hyperfiltration — mediators and effect of captopril // Nephron.—1985.—Vol. 41.—P. 193–199.

Поступила в редакцию 01.08.2001 г.

Коллектив авторов, 2001
УДК 612.49:612.461.239:599.323.4:616-073.755.4Омнипак

В.В.Лампатов, В.М.Брюханов, Я.Ф.Зверев

ВЛИЯНИЕ ИНДУКТОРОВ МИКРОСОМАЛЬНЫХ ФЕРМЕНТОВ НА СЕКРЕТОРНЫЙ ТРАНСПОРТ ОМНИПАКА В ПОЧКАХ КРЫС

V.V.Lampatov, V.M.Bryukhanov, Ya.F.Zverev

THE INFLUENCE OF THE MICROSOMAL ENZYME INDUCTORS ON RENAL SECRETORY TRANSPORT OF OMNIPAQUE IN THE RATS' KIDNEYS

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

РЕФЕРАТ

В опытах на крысах исследовали влияние фенобарбитала и 3-метилхолантрена на секреторный почечный транспорт омнипака. Показано, что оба индуктора существенно снижают максимальную секрецию омнипака и увеличивают его плазменную концентрацию. Наблюдавшиеся почечные эффекты фенобарбитала и 3-метилхолантрена, возможно, связаны с усилением метаболизма омнипака в печени, а его гидрофильные метаболиты хуже секретируются почечными канальцами.

Ключевые слова: омнипак, фенобарбитал, 3-метилхолантрен, почечный секреторный транспорт.

ABSTRACT

The influence of phenobarbital and 3-methylcholanthren on the renal secretory transport of omni-paque was investigated in rats. It was shown that the both inductors significantly reduced the maximal secretion of omni-paque and increased its plasma concentration. The observed renal effects of phenobarbital and 3-methylcholanthren appear to be associated with intensification of omni-paque's metabolism in the liver, its hydrophilic metabolites being worse secreted by renal tubules.

Key words: omni-paque, phenobarbital, 3-methylcholanthren, renal secretory transport.

ВВЕДЕНИЕ

Печени принадлежит существенная роль в детоксикации организма и поддержании его химического гомеостаза. Ее микросомальные ферменты, в частности цитохром Р-450, активно метаболизируют основную массу ксенобиотиков, защищая таким образом организм от химического воздействия последних.

Предполагается, что метаболиты чужеродных веществ после пассажа через печень, становясь более гидрофильными, легче удаляются почками. Однако это утверждение является весьма спорным, поскольку, наряду с фильтрацией, наиболее эффективным путем удаления ксенобиотиков является почечная секреция, а гидрофильные соединения секретируются с трудом [1].

Ранее нами было показано, что индукторы микросомальных ферментов снижают экскрецию верографина и йодамида с мочой у крыс и собак [5, 6].

В последнее время в практической медицине для проведения рентгенодиагностики все шире применяются неионные рентгеноконтрастные средства, в частности омнипак (йогек-

сол) [3]. Омнипак, производное бензойной кислоты, имеет в структуре три атома йода, что делает его химически сходным с изученными нами ионными контрастными средствами верографин и йодамидом, являющимися тест-веществами для определения секреторных возможностей канальцев почек.

Целью настоящей работы явилось изучение секреторного почечного транспорта омнипака в условиях индукции микросомальных ферментов. Актуальность исследования заключается в том, что на практике рентгенологические исследования часто проводятся на фоне терапии другими лекарственными средствами, многие из которых обладают способностью индуцировать микросомальные ферменты, что вполне может изменить фармакокинетику применяемого рентгеноконтрастного средства.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на беспородных крысах обоего пола массой 200–250 г в условиях острого опыта. Животные были разделены на 3 группы. 1-я группа являлась контрольной. Крысам 2-й и 3-й групп вводили индукторы

Таблица 1

Применение индукторов микросомальных ферментов у крыс

Препарат-индуктор	Количество животных	Доза, мг/кг	Длительность введения, дней	Путь введения
Фенобарбитал	9	50	4	Внутрь
3-метилхолантрен	10	20	2	Подкожно

микросомальных ферментов по схеме, представленной в табл. 1.

После окончания введения индукторов делали двухдневный перерыв и на третий день ставили опыт с определением почечного транспорта омнипака. Под нембуталовым наркозом крыс катетеризировали и со скоростью 0,1 мл/мин начинали внутривенную инфузию физиологического раствора, содержащего по 1% омнипака и инулина. Для насыщения транспортной системы инфузию продолжали 40–50 мин, после чего каждые 10 мин собирали мочу. Забор крови осуществляли из хвостовой вены через 20-минутные интервалы.

Скорость клубочковой фильтрации рассчитывали по инулину, определяя его в моче и плазме резорциновым методом [2]. Омнипак определяли йодометрическим методом. Максимальную секрецию омнипака (Tm_o) определяли как разницу между экскретируемой (U_o) и фильтруемой (P_o) фракциями препарата. Полученные величины сравнивали с данными крыс, которым индукторы не вводились. Результаты обрабатывались статистическим методом вариационных рядов с использованием критериев Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Как видно из табл. 2, в условиях постоянной инфузии концентрация омнипака в плазме контрольных животных колебалась в пределах 20 мг%, что в условиях относительно стабильной скорости фильтрации определяло величину фильтрационного заряда на уровне $0,27 \pm 0,01$ мкмоль/мин. Экскреция омнипака при этом составила $0,74 \pm 0,02$ мкмоль/мин, что позволило рассчитать величину его максималь-

ной секреции. Показатель секреции омнипака оставался практически неизменным, несмотря на некоторые колебания P_o и U_o , дает право говорить о достижении максимального секреторного транспорта.

Фенобарбитал вызывал достоверное снижение величины максимального транспорта до $0,28 \pm 0,02$ мкмоль/мин. Еще более выраженное уменьшение секреции наблюдалось в опытах с введением 3-метилхолантрена, который снижал секрецию почти на 60%. При этом в опытах с введением индукторов происходило достоверное увеличение скорости клубочковой фильтрации и возрастание плазменной концентрации омнипака. Наряду с этим, в опытах с 3-метилхолантrenom наблюдалось почти двукратное снижение диуреза в сравнении с интактными животными и крысами, получавшими фенобарбитал. Как и в экспериментах с 3-метилхолантrenom, при использовании фенобарбитала наблюдалось существенное повышение плазменного содержания омнипака.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное исследование показало, что индукторы микросомальных ферментов фенобарбитал и 3-метилхолантрен существенно снижают секреторный транспорт омнипака. Эти данные согласуются с ранее полученными, в которых индукторы достоверно снижали максимальный транспорт сходных по строению с омнипаком верографина и йодамида.

Общеизвестно, что индукторы повышают активность микросомальных ферментов. Это приводит к усилению биотрансформации попавших в организм субстратов. Суть этих изменений заключается в том, что в результате химических превращений изменяется нативная структура вещества. Чаще всего к этой структуре присоединяются остатки глюкуроновой кислоты, и образовавшийся конъюгат становится более гидрофильным. Для рентгеноконтрастных средств образование конъюгатов с глюкуроновой кислотой является наиболее вероятным путем метаболизма [4].

Таблица 2

Секреторный почечный транспорт омнипака у интактных и индуцированных животных ($\bar{X} \pm m$)

Группы животных	Показатели						
	Диурез, мл/мин	СКФ, мл/мин	P, мг%	P_o , мкмоль/мин	U, мг%	U_o , мкмоль/мин	Tm_o , мкмоль/мин
Контроль	$0,11 \pm 0,01$	$1,13 \pm 0,01$	$19,9 \pm 1,53$	$0,27 \pm 0,01$	$549 \pm 19,8$	$0,74 \pm 0,02$	$0,47 \pm 0,01$
Фенобарбитал	$0,09 \pm 0,01$	$1,33 \pm 0,04$	$25,5 \pm 1,14^*$	$0,48 \pm 0,02$	$690 \pm 33,1^*$	$0,76 \pm 0,02$	$0,28 \pm 0,02$
3-метилхолантрен	$0,06 \pm 0,003^*$	$1,26 \pm 0,04$	$31,6 \pm 1,42^*$	$0,50 \pm 0,02^*$	$945 \pm 42,3^*$	$0,69 \pm 0,02$	$0,19 \pm 0,02^*$

Примечание: СКФ — скорость клубочковой фильтрации; P — концентрация омнипака в плазме; U — концентрация омнипака в моче; P_o — фильтрационная фракция омнипака; U_o — экскретируемая фракция омнипака; Tm_o — максимальная секреция омнипака; * — достоверные отличия.

Глюкурониды, как известно, являются гидрофильными веществами, а значит труднее секретируются почечными канальцами, так как выход секретируемых веществ из клетки через апикальную мембрану в просвет канальца у млекопитающих является пассивным процессом [1].

По всей вероятности, в наших экспериментах снижение максимальной почечной секреции омнипака было обусловлено активацией индукторами его метаболизма в печени с накоплением гидрофильных глюкуронидов, секреция которых была весьма затруднена. Не исключено, что по этой же причине возрастало содержание глюкуронидов в плазме крови, что определялось нами как повышенная концентрация омнипака.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использованные нами индукторы двух типов фенobarбитал и 3-метилхолантрен вызвали существенное снижение секреторного транспорта омнипака. Причем более слабый индуктор второго типа 3-метилхолантрен вызвал более значимое уменьшение максимальной секреции данного контрастного средства. Вероятно, это можно объяснить тем, что омнипак в большей степени метаболизируется цитохромом Р-448, более индуцируемым именно 3-метилхолантrenom. Вместе с тем, полученное в условиях индукции снижение секреторного транспорта омнипака на фоне увеличения скорости клубочковой фильтрации и возрастания плазменной концентрации свидетельствует о том, что образовавшиеся в печени под действием микросомальных ферментов метаболиты омнипака в силу большей гидрофильности труднее секретируются почечными канальцами. При этом происходит их накопление в плазме крови.

Таким образом, в процессе удаления чужеродных веществ из организма прослеживается вероятная связь почек и печени. Попавшие в организм субстраты, являясь для него чужеродными, неминуемо метаболизируются в печени, причем в условиях индукции метаболизм ксенобиотиков усиливается. Образовавшиеся метаболиты чаще всего являются гидрофильными. Учитывая, что проникновение таких веществ через апикальную мембрану в просвет почечного канальца на последнем этапе секреции затруднено, можно предположить, что это приводит к снижению секреторного транспорта и возрастанию содержания вещества в плазме крови.

Данное обстоятельство следует иметь в виду при совместном применении рентгеноконтрастных средств и веществ, обладающих свойствами индукторов. Последние, изменяя кинетику контрастных средств и вызывая их накопление в плазме, возможно, могут обусловить развитие побочных эффектов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Берхин Е.Б. Секреция органических веществ в почке.—Л.: Наука, 1979.—156 с.
2. Берхин Е.Б., Иванов Ю.И. Методы экспериментального исследования почек и водно-солевого обмена.—Барнаул, 1972.—199 с.
3. Машковский М.Д. Лекарственные средства.—М.: Медицина, 1993.—Т. 2.—688 с.
4. Сергеев П.В., Свиридов Н.К., Шимановский Н.Л. Контрастные средства.—М.: Медицина, 1993.—256 с.
5. Ульянов Г.П., Лампатов В.В. Влияние индукторов микросомальных ферментов на почечный транспорт верографина (триомбраста) // Фармакол. и токсикол.—1991.—Т. 54, № 2.—С. 72–73.
6. Ульянов Г.П., Лампатов В.В. Влияние индукторов микросомальных ферментов на почечный транспорт йодамида // Фармакол. и токсикол.—1991.—Т. 54, № 4.—С. 35–37.

Поступила в редакцию 12.03.2001 г.

© Г.А.Игнатенко, И.В.Мухин, 2001
УДК 616.611-002-018:612.015-092.9

Г.А.Игнатенко, И.В.Мухин

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И БИОХИМИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПРИ ПЕРВИЧНОМ И ПОДАГРИЧЕСКОМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТАХ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

G.A.Ignatenko, I.V.Mukhin

MORPHOLOGICAL AND BIOCHEMICAL CHANGES AT PRIMARY AND GOUT GLOMERULONEPHRITIS IN EXPERIMENT

Донецкий государственный медицинский университет им. М.Горького, Украина

РЕФЕРАТ

Первичные хронические гломерулонефриты являются основной причиной развития почечной недостаточности, а развитие гломерулонефрита при подагре в значительной мере определяет дальнейший прогноз заболевания. Существующие методы терапии этих заболеваний недостаточно эффективны, поэтому разработка новых методов лечения актуальна. Представлены результаты экспериментального моделирования заболеваний у животных, открывающие возможности разработки и апробации новых направлений медикаментозного лечения первичного и подагрического гломерулонефритов.

Ключевые слова: морфологические и биохимические изменения, первичный и подагрический гломерулонефрит, эксперимент.

ABSTRACT

Primary chronic glomerulonephrites are the main cause of the development of renal failure, and the development of glomerulonephritis in gout patients is considerably responsible for further prognosis of the disease. Current methods of treatment of these diseases are not sufficiently effective, so the development of new methods of treatment of these diseases are thought to be actual. The results of experimental simulation of the diseases in animals are presented giving further possibilities for the development and approbation of new trends of medicamental treatment of primary and gout glomerulonephrites.

Key words: Morphological and biochemical changes, primary and gout glomerulonephrites, experiment.

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на пополнение в последние годы арсенала методов лечения первичных хронических гломерулонефритов, эффективность терапии остается недостаточной [7–9], в этой связи разработка новых подходов к лечению такой категории больных остается актуальной.

В основе первичной подагры лежат нарушения пуринового обмена, приводящие к накоплению и откладыванию солей уратов в паренхиматозных органах, в первую очередь почках, с развитием кристаллиндуцированного воспаления, повреждением почечных структур и запуском процессов аутоиммунизации [1, 3]. Патологические изменения в почках обнаруживают у $1/3$ – $3/4$ больных первичной подагрой [6]. Среди вариантов нефропатии наиболее злокачественное течение характерно для подагрического гломерулонефрита, приводящего к быстрому развитию почечной недостаточности [2, 4].

Целью настоящего исследования явилось воспроизведение в эксперименте патологических процессов, сходных с теми, которые развиваются у человека при первичном и подагрическом гломерулонефритах для последующей апробации новых методов лечения на животных. Проведена оценка морфологических изменений почек и биохимического состава крови животных.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для эксперимента использованы 30 беспородных крыс-самцов массой 180–200 г, разделенные на 3 группы (по 10 особей в каждой). В 1-ю группу были включены интактные крысы (контроль). Развитие экспериментальной гиперурикемии у животных 2-й группы моделировали по методике Ю.И.Николенко [5]. Однократно в корень хвоста вводили полный адьювант Фрейнда, состоящий из БЦЖ (по 0,5 мг на 100 г массы животного), ланолина и

вазелинового масла в соотношении 1:2, которые смешивали с раствором селезеночной ДНК крупного рогатого скота (1 мг на 100 г массы животного). Общий объем адьюванта составил 0,6 мл на 1 животное. Адьювант вводили в виде 2-х инъекций (по 0,3 мл в каждое место введения) по обе стороны от корня хвоста. В последующие 4 нед животных содержали на гиперпуриновой диете, состоящей из аутолизата пекарских дрожжей (источник пуринов), молибдата аммония (стимулятор ксантиноксидазы) по 0,3 мг на одно животное в сутки и инозина (предшественник мочевой кислоты) по 100 мг на одно животное в сутки. Через 4 нед от начала кормления крыс декапитировали в условиях эфирного наркоза.

Крыс 3-й группы использовали для моделирования первичного гломерулонефрита по разработанной нами методике. Однократно в 2 точки симметрично от корня хвоста вводили полный адьювант Фрейнда, состоящий из БЦЖ (по 0,5 мг на 100 г массы животного), ланолина, вазелинового масла в соотношении 1:2 и 50% тканевого антигена, который получали путем гомогенизации в стерильных условиях ткани коркового вещества почки здоровой крысы до состояния однородной массы. Гомогенат смешивали со стерильным 0,9% раствором хлорида натрия и центрифугировали. Супернатант перемешивали с подогретым до 40 °С адьювантом. Встряхиванием добивались образования эмульсии, которую вводили животным. Через 3 нед после первого введения, инъекцию смеси адьюванта и тканевого антигена повторяли в той же дозе для потенцирования индукции аутоиммунного процесса. Через 3 нед после по-

вторной иммунизации в условиях эфирного наркоза животных декапитировали.

Гистологические препараты ткани почек окрашивали гематоксилином и эозином, ставили ШИК-реакцию и изучали их посредством световой микроскопии. Кровь животных получали во время декапитации и при помощи стандартных методик определяли в ней содержание креатинина, мочевины и мочевой кислоты. Статистическая обработка материала проведена при помощи статистической программы «Statistica 5.1» с подсчетом критерия t.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При изучении гистологических препаратов почек животных 2-й группы отмечалась резкая пролиферация мезангиальных клеток до 150 в каждом из клубочков (в группе здоровых крыс их число не превышало 100) (рис. 1). В некоторых нефронах наблюдалось очаговое увеличение мезангиального матрикса. Вокруг большинства клубочков (до 80%) были лимфогистиоцитарные инфильтраты. В более чем 50% клубочков наблюдалось неравномерное утолщение базальных мембран капилляров. Стенки артерий мелкого и среднего калибра утолщены и спазмированы с наличием перивазального отека и плазматического пропитывания. Вблизи лоханки локализовались множественные лимфоцитарные инфильтраты (рис. 2). В эпителии канальцев наблюдались выраженные дистрофические изменения в виде некроза групп клеток, а местами и групп канальцев. В просветах канальцев слущенные эпителиальные клетки, гиалиновые цилиндры и кристаллы мочевой кислоты.

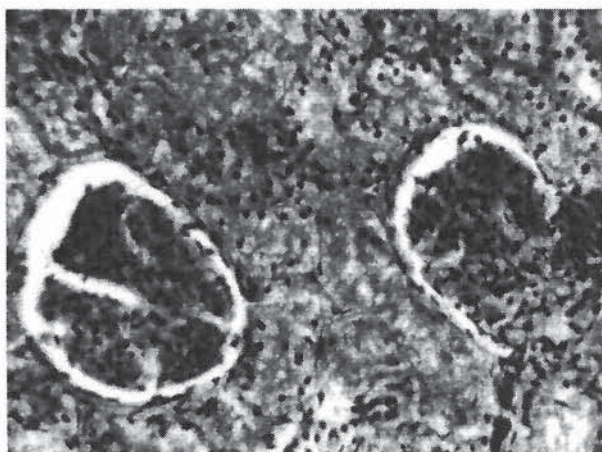


Рис. 1. Экспериментальный подагрический гломерулонефрит. Проплиферация мезангиальных клеток. Окраска гематоксилином и эозином. Микрофото. Ув. 160.

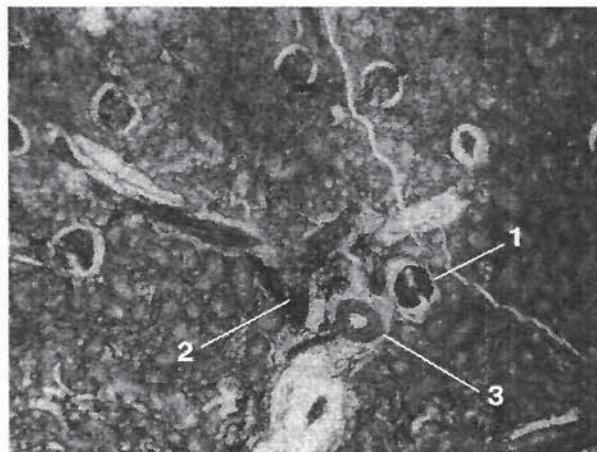


Рис. 2. Экспериментальный подагрический гломерулонефрит. Проплиферация мезангиальных клеток (1). Крупный лимфоцитарный инфильтрат в межканальцевом пространстве (2). Спазм, отек, утолщение и плазматическое пропитывание стенки артерии мелкого калибра (3). Окраска гематоксилином и эозином. Микрофото. Ув. 80.

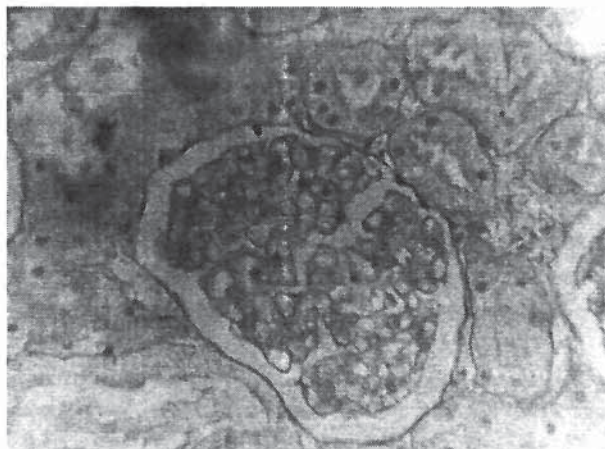


Рис. 3. Экспериментальный первичный гломерулонефрит. Увеличение мезангиального матрикса. ШИК-реакция. Микрофото. Ув. 160.

При микроскопическом изучении ткани почек крыс 3-й группы отмечалось полнокровие клубочков, очаговая пролиферация мезангиальных клеток, увеличение мезангиального матрикса (рис. 3), сращение капилляров клубочка и капсулы с образованием синехий. В некоторых клубочках имела место пролиферация эпителия капсулы. Встречались множественные перигломерулярные и межканальцевые лимфогистиоцитарные инфильтраты. Во многих клубочках (до 70%) наблюдалось утолщение базальной мембраны. В эпителии канальцев отмечены выраженные дистрофические изменения и некроз групп клеток. В просвете канальцев — клеточный детрит и большое количество гиалиновых цилиндров. В сосудах мелкого калибра наблюдалась пролиферация эндотелия.

Исследование крови животных показало, что уровень креатинина крови у крыс 2-й и 3-й групп статистически достоверно превышал концентрацию в контроле (таблица). Содержание мочевины крови было различно в группах животных. Так, если во 2-й группе концентрация мочевины статистически достоверно превышала уровень здоровых животных, то в 3-й, наоборот, была ниже, чем в контрольной группе. Исследование мочевой кислоты у животных 2-й группы свидетельствует о развитии выраженной гиперурикемии. В тоже время, содержание мочевой кислоты крови у крыс 3-й группы статистически не отличалось от интактных животных.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время существование подагрического гломерулонефрита у человека как самостоятельной нозологической единицы считается доказанным [6]. В его основе лежит повреждение почечных структур солями мочевой

Биохимические показатели крови экспериментальных животных ($\bar{X} \pm m$)

Биохимические показатели крови	Группы		
	1-я	2-я	3-я
Креатинин, мкмоль/л	41,0±2,47	63,2±4,22*	62,6±7,17*
Мочевина, ммоль/л	4,7±0,95	5,9±0,21*	3,6±0,55*
Мочевая кислота, мкмоль/л	100,5±5,01	690,2±8,19*	100,1±0,02

* — различия между показателями у экспериментальных и интактных животных статистически достоверны при $p < 0,05$.

кислоты с последующим запуском механизмов аутоиммунизации [11]. Наиболее часто гломерулонефрит развивается при тяжелом течении суставного синдрома, реже — появление мочевого синдрома предшествует суставному, а у 10,1% больных на определенных этапах течения заболевания происходит трансформация уролитиазного или латентного типа нефропатии в подагрический гломерулонефрит даже при стабильном течении артрита [6]. Чаше подагрический гломерулонефрит проявляется мочевым синдромом и только у 6,8% — нефротическим [6]. Среди всех больных подагрическим гломерулонефритом примерно у 80% пациентов при проведении прижизненного исследования биоптатов почек обнаруживают изменения, сходные с очаговым мезангиопролиферативным гломерулонефритом, а у 20% — с мезангиокапиллярным [6, 10]. Не менее специфичным морфологическим признаком является наличие тубулоинтерстициального компонента.

Представленные методики дают возможность воспроизвести в эксперименте морфологические изменения, имеющие сходство с первичным и подагрическим гломерулонефритами человека. Так, поражение почек у животных 3-й группы близко к очаговому мезангиальному гломерулонефриту человека. Полученные результаты подтверждают наличие аутоиммунных механизмов в развитии экспериментального заболевания. Морфологические изменения у крыс 2-й группы напоминают мезангиопролиферативный гломерулонефрит с тубулоинтерстициальным компонентом, который является наиболее частым вариантом подагрического гломерулонефрита, а присутствие кристаллов мочевой кислоты в канальцах и гиперурикемия, по-видимому, могут являться аргументами вторичности поражения почек при экспериментальной подагре.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, получены результаты индуцированных заболеваний, аналогичные тем, которые развиваются у человека. Представленные методики открывают возможности дальнейшей разработки и апробации новых подходов к лечению первичного и подагрического гломерулонефритов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Баринов Э. Ф. Почечные механизмы регуляции уровня мочевой кислоты при подагре // Патол. физиол. — 1997. — № 4. — С. 40–45.
2. Мухин Н. А., Балкаров И. М., Лебедева М. В. и др. Уратная нефропатия — от бессимптомной гиперурикозурии до хронического гемодиализа // Нефрология. — 1997. — № 3. — С. 7–10.
3. Мухин Н. А., Балкаров И. М., Лебедева М. В. Подагра — старые и новые проблемы // Рос. мед. журнал. — 1998. — № 4. — С. 18–23.
4. Ненашева Т. М. Подагрические висцеропатии // Воен.-мед. жур. — 1995. — № 2. — С. 30–32.
5. Николенко Ю.И. Фагоцитарная функция нейтрофилов и перитонеальных макрофагов при гиперурикемии в эксперименте // Иммунология. — 1990. — № 5. — С. 74–75.
6. Синяченко О.В., Баринов Э.Ф. Подагра. — Донецк: Донеччина, 1994. — 246 с.
7. Тареева И.Е., Краснова Т.Н. Сандиммун-неорал в лечении нефротического синдрома // Врач. — 1999. — № 3. — С. 20–21.
8. Тареева И.Е., Шилов Е.М., Краснова Т.Н. Лечение гломерулонефритов. — М.: Novartis pharma services inc., 2000. — 70 с.
9. Шилов Е.М., Краснова Т.Н. Иммунодепрессивная терапия гломерулонефрита // Materia Medica. — 1995. — № 2. — С. 21–37.
10. Futrakul P., Yenrudi S., Futrakul N., et al. Tubular function and tubulointerstitial disease // Amer. J. Kidney. Dis. — 1999. — № 5. — P. 886–891.
11. Pascual E. Gout update: from lab to the clinic and back // Curr. Opin. Rheumatol. — 2000. — Vol. 12, № 3. — P. 213–218.

Поступила в редакцию 05.06.2001 г.

Коллектив авротов, 20001
УДК 616.61(092)Ратнер

Памяти МАРИИ ЯКОВЛЕВНЫ РАТНЕР

Скончалась Мария Яковлевна Ратнер. Из жизни ушел врач и ученый, чье имя справедливо стоит в одном ряду с такими корифеями отечественной нефрологии как Е.М.Тареев, А.Я.Ярошевский, И.Е.Тареева.

Основы формирования Марии Яковлевны как врача и исследователя были заложены в 1-м Ленинградском медицинском институте им. акад. И.П.Павлова (ныне Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова). Именно здесь она прошла свою первую клиническую и научную подготовку в традициях славной школы акад. Г.Ф.Ланга.

Тем не менее, основная часть творческой жизни Марии Яковлевны прошла в Москве. В столице, работая у выдающегося интерниста, акад. М.С.Вовси, который уделял большое внимание вопросам патологии почек, она стала нефрологом (сама себя она иногда называла в шутку «правой почкой Вовси»). Со столичным периодом М.Я.Ратнер связаны и все ее крупнейшие достижения в этой области медицины.

В нашей стране Марию Яковлевну по праву можно считать создателем, по крайней мере, двух крупных клинических направлений в нефрологии: функционального и трансплантационного.

Проблемы клинической физиологии почек всегда находились в центре ее внимания. М.Я.Ратнер разработала целый ряд оригинальных методологических подходов, позволяющих по новому взглянуть на многие стороны функционирования почек при их заболеваниях и, в особенности, при сокращении массы действующих нефронов. Результаты ее исследований в данном направлении получили отражение в знаменитой монографии «Ренальные дисфункции», написанной в соавторстве с акад. В.В.Серовым и Н.А.Томилиной. Эта книга вызвала большой интерес многих нефрологов и интенсивную дискуссию среди заинтересованных специалистов. До настоящего времени данный труд остается образцом обобщения и глубокого осмысления результатов медицинских исследований. Многие проблемы функциональной нефрологии, впервые поднятые Марией Яковлевной, до сих пор остаются в центре внимания исследователей.

Обширная эрудиция и неопровержимая логика, присущая М.Я.Ратнер, четко выразились при написании ряда глав в фундаментальных руководствах по нефрологии.

В России М.Я.Ратнер и ее ученики не имели и не имеют конкурентов в области изучения патологии и физиологии и почечного трансплантата. Это совершенно новое направление разрабатывали многие выдающиеся специалисты, как за рубежом, так и в нашей стране. Здесь Марии Яковлевне принадлежит выдающаяся роль. Ею и ее сотрудниками были разработаны основные подходы к диагностике разных видов патологии пересаженного органа, во многом, основанные именно на функциональных принципах.

Научные интересы Марии Яковлевны не исчерпывались вопросами клинической физиологии почек или патологии почечного трансплантата. Она была великолепным специалистом в области водно-солевого гомео-



стаза, искала новые пути в разработке проблем хронического гломерулонефрита и классификации хронической почечной недостаточности, предпринимала попытки формализации диагностики заболеваний почек.

М.Я.Ратнер отличалась большим организаторским талантом. Особенно большое внимание она уделяла проблемам обмена информацией между различными специалистами, разрабатывающими те или иные проблемы патологии или физиологии почек. В памяти всех участников останется, проведенная под ее непосредственным руководством, серия конференций по клинической патофизиологии почек. На этих собраниях встречались разные специалисты, сталкивались мнения исследователей, подчас имеющих прямо противоположные точки зрения, присутствовало много молодежи, делающей первые самостоятельные шаги в науке. Многие из молодых нефрологов — участников тех конференций — стали сейчас известными клиницистами и учеными.

Все кто знал Марию Яковлевну, слышал ее доклады и выступления, общался с ней, навсегда запомнят не только ее огромные научные познания, блестящее ораторское искусство, неопровержимую логику, но и неподражаемый юмор.

Работая в Москве, Мария Яковлевна никогда не забывала свой родной город, часто бывала в нем с научными докладами, общалась с коллегами-нефрологами, поддерживала многие перспективные разработки Санкт-Петербургских ученых. Согласно завещанию похоронена она в Санкт-Петербурге.

Светлая память о Марии Яковлевне Ратнер навсегда сохранится в наших сердцах.

Редколлегия журнала «Нефрология»

КНИГИ ПО НЕФРОЛОГИИ ЗА 2000–2001 гг.

1. Арутюнян В.М. Клиническая нефрология.—Ереван: Изд-во Гитутюн, 2000.—239 с.
2. Васильева А.Б. Болезни почек: Быть или не быть.—СПб., 1999.
3. Вандер А.Д. Физиология почки. Перевод с англ. Ю.В.Наточина.—СПб.: Питер, 2000.—252 с.
4. Зверев Я.Ф. Фармакология и клиническое использование экстрауретального действия диуретиков.—Н. Новгород: НГМА, 2000.—254 с.
5. Каюков И.Г., Есаян А.М. Современные методы диагностики заболевания почек: диагностика нарушений водно-солевого гомеостаза.—СПб.: Изд-воСПбГМУ, 2000. —38 с.
6. Наточин Ю.В. Почки: Лекарственные средства: Справочник.—Изд-во СПбГУ, 1997.—60 с.
7. Руководство по нефрологии // Филд М. Дж. и др. / Пер. с англ.: Ю.А.Григоровича под ред. М.А.Ало, Ю.В.Наточина.—М.: Медицина, 2000.—485 с.
8. Тареева И.Е. Нефрология: Руководство для врачей.—М.: Медицина, 2000.—688 с.
9. Чиж А.С. Почки. Болезни, профилактика и лечение.—Минск: Беларус. навука, 2000.—238 с.
10. Чупрасов В.Б. Программный гемодиализ.—СПб.: Фолиант, 2001.—256 с.
11. Экология и почечная патология / [Даутов Ф.Ф. и др.]—Казань: МАТБУГАТ ЙОРТЫ, 2000.—150 с.

СПИСОК ДИССЕРТАЦИОННЫХ РАБОТ ПО НЕФРОЛОГИИ И СМЕЖНЫМ ОБЛАСТЯМ ЗА 1999–2001 гг.

1. Васильев А.Н. Комплексная оценка эффективности применения эритропоэтина для коррекции анемии у больных с хронической почечной недостаточностью, получающих лечение хроническим гемодиализом. СПб., 2001 (канд.).
2. Добронравов В.А. Диабетическая нефропатия: эпидемиология, диагностика, течение, особенности почечных функций, прогноз, подходы к терапии. СПб., 2000 (докт.).
3. Дуплик С.Н. Дисметаболическая нефропатия в экологически неблагоприятном районе Алтайского края. Новосибирск, 1999 (канд.).
4. Конашкова Р.Л. Нарушения ритма и ишемические изменения миокарда по данным холтеровского мониторирования у больных с хронической почечной недостаточностью, получающих терапию гемодиализом. СПб., 2000 (канд.).
5. Костерева Е.М. Течение вирусных гепатитов В и С у больных с хронической почечной недостаточностью, получающих лечение методом хронического гемодиализа. СПб., 2000 (канд.).
6. Кучер А.Г. Лечебное питание у больных с хронической почечной недостаточностью. СПб., 2000 (докт.).
7. Николаева А.В. Формирование нефропатии у больных гипотиреозом и обоснование патогенетической терапии. Ижевск, 2001 (канд.).
8. Петров В.Ю. Синдром гематурии при геморрагических заболеваниях у детей. М., 2001 (канд.).
9. Романова Л.А. Морфофункциональная характеристика моноцитов/макрофагов и нейтрофилов больных хронической почечной недостаточностью в динамике перитонеального диализа. М., 2000 (канд.).
10. Румянцев А.Ш. Особенности катаболизма белков в процессе развития хронической почечной недостаточности. СПб., 2000 (докт.).
11. Сарычева Т.Г. Морфофункциональные характеристики эритронов при гематологических заболеваниях и хронической почечной недостаточности. М., 2000 (докт.).
12. Стаценко М.Е. Нефротропное действие антигипертензивных средств. Волгоград, 1999 (докт.).
13. Тугушева Ф.А. Нарушение антиоксидантного статуса крови в неиммунных механизмах прогрессирования хронического гломерулонефрита. СПб., 2001 (докт.).
14. Тычинина С.А. Клинические обоснования применения гликозаминогликана Vessel due F в комплексной терапии больных с хроническим гломерулонефритом. Ижевск, 2000 (канд.).
15. Федерова Э.Э. Клинико-патогенетические взаимосвязи нарушения центральной гемодинамики и патологии мембран нейтрофилов у больных с хронической почечной недостаточностью. Тюмень, 2000 (канд.).
16. Филатова Н.Н. Постоянный амбулаторный перитонеальный диализ у больных с сахарным диабетом. М., 2001 (канд.).
17. Шаболин В.В. Ранние функциональные нарушения почек при эссенциальной гипертензии и подходы к их медикаментозной коррекции. Красноярск, 2001 (канд.).
18. Шутков Е.В. Постоянный амбулаторный перитонеальный диализ в лечении терминальной уремии. М., 2000 (докт.).

ПРОТОКОЛЫ ЗАСЕДАНИЙ САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКОГО НАУЧНОГО ОБЩЕСТВА НЕФРОЛОГОВ

Заседание от 22 декабря 2000 г.

Председатель: з. д. н. проф. С.И.Рябов

Секретарь: канд. мед. наук И.Ю.Панина

Доклад

А.Н.Шишкин, Т.Н.Варякина. Ультраструктурные особенности лимфомикроциркуляторного русла почек у больных с протеинурией.

Было изучено 30 пациентов с нефротическим синдромом (НС) различной этиологии: гломерулонефриты — 23; вторичный амилоидоз почек (АП) — 5; диабетический гломерулосклероз — 2. Кроме того, отдельную группу составили больные без НС, с протеинурией до 1,0 г в сутки — 15 человек (гломерулонефриты — 12, АП — 1). Функциональная способность почек была сохранена у всех пациентов. Длительность заболевания у всех больных превышала 3 года. Давность НС колебалась от 1 мес до 7 лет. Всем проводили стандартное клинико-лабораторное обследование в нефрологическом стационаре. Биоптаты почек подвергались светооптическому и электронно-микроскопическому исследованию (ЭМ). Использовали электронный микроскоп JEM-7A.

При светооптической микроскопии биоптатов у всех пациентов отмечались разной степени выраженности тубуло-интерстициальные, сосудистые и склеротические изменения. При ЭМ биоптатов у всех пациентов с НС выявлена деструкция малых отростков подоцитов от признаков их гипертрофии, свидетельствующей о функциональной гиперактивности, до их слияния. ЭМ-исследование показало широкую вариабельность изменений эндотелиоцитов лимфатических капилляров. При ЭМ лимфатических капилляров у больных с давностью НС до 3-х мес в перитубулярных лимфатических капиллярах отмечалась высокая и равномерная электронная плотность цитоплазмы, вакуолизация митохондрий, пиноцитозные пузырьки в стадии загрузки, миелиновые тельца. Эндотелиоциты таких капилляров характеризовались признаками повышенной функциональной активности. У больных с большой давностью НС лимфатические капилляры выглядели как бы «вмурованными» в интерстиций длинными цитоплазматическими отростками. На люминальной поверхности эндотелиоцитов также располагались отростки, длина которых превышала ширину цитоплазмы эндотелиальных клеток. В цитоплазме этих отростков содержались митохондрии, пиноцитозные пузырьки, вакуоли. Обращала на себя внимание выраженная трехслойность цитолеммы эндотелиоцитов, а также ее зернистость. Проведенные исследования позволяют высказать мысль о многоэтапности изменений в лимфатических капиллярах почки в условиях нарастания протеинурии и развития НС. Не было отмечено ультраструктурных особенностей в зависимости от этиологии НС.

Вопросы

Д. м. н. А.Ш.Румянцев. Согласно полученным Вами данным ультраструктурные изменения эндотелиоцитов лимфатических капилляров почек зависят от давности нефротического синдрома. Наблюдалась ли зависимость выраженности повреждений этих клеток от степени протеинурии?

Ответ. Естественно, основываясь на результатах электронномикроскопического исследования очень трудно выявить четкие количественные связи между морфологическими изменениями и таким параметром, как протеинурия.

Однако, создается впечатление, что определенная зависимость здесь прослеживается, хотя и не абсолютно строгая. Действительно, несколько чаще большей потере белка соответствовали более тяжелые повреждения эндотелиоцитов. Однако встречались случаи сочетания весьма высокой протеинурии со сравнительно умеренными изменениями этих клеток.

Д. м. н. В.А.Добронравов. Аналогичный вопрос о зависимости состояния эндотелиоцитов лимфатических капилляров почек от уровня гиперлипидемии?

Ответ. Четкую зависимость выявить не удалось.

Прения

Д. м. н. А.М.Есаян. Работа очень интересна тем, что состоянию почечного лимфооттока уделяется весьма мало внимания при различной патологии почек. Представленные здесь данные во многом новы и иногда трудно поддаются интерпретации. Тем не менее, они могут достаточно существенно изменить наши представления о механизмах развития протеинурии.

Д. м. н. И.Г.Каюков. Следует согласиться с мнением предыдущего выступающего о новизне представленных данных. Несмотря на то, что почки являются органом, обладающим очень мощным лимфооттоком, его физиологическое значение очень редко становится предметом исследований. О роли изменений лимфомикроциркуляторного русла почек в патологии известно еще меньше. Скорее всего, результаты представленные авторами позволяют предположить гораздо более сложный механизм ренального транспорта крупномолекулярных соединений, чем принято считать. Для дальнейшего выяснения роли изменений почечного лимфооттока в физиологии и патологии почек нужны дополнительные исследования.

Заключительное слово председателя

Действительно, представленные авторами данные очень оригинальны и могут служить основанием для серьезного пересмотра ряда представлений о механизмах развития протеинурии. К сожалению, приходится признать, что на современном уровне знаний невозможно сформировать хотя бы самую общую концепцию о роли изменений почечного лимфооттока в развитии патологии органа. Следует пожелать авторам продолжить исследования в этом направлении.

Заседание от 23 марта 2001 г.

Председатель: проф. Б.Г.Лукичев

Секретарь: канд. мед. наук И.Ю.Панина

Доклад

А.В.Папаян, Н.А.Лисовая. Перспективы использования новых лабораторных технологий для оценки тяжести патологического процесса и эффективности проводимой терапии при заболеваниях почек у детей.

Разработка и внедрение в практику интегральных методов диагностики, сочетающих высокую информативность с доступностью для клинико-диагностических лабораторий, является важной задачей детской нефрологии. Лазерная корреляционная спектроскопия (ЛКС) основана на опреде-

лении гидродинамических размеров частиц любых биожидкостей в диапазоне от 1 до 10 000 нм, что позволяет изучать многопараметровые сдвиги в нативных биологических средах. В настоящем исследовании представлена попытка оценки тяжести патологического процесса и контроля за эффективностью проводимой терапии при заболеваниях почек у детей на основе исследования сыворотки крови и мочи методом ЛКС, а также установление связи уропротеинов с отдельными светорассеивающими субфракциями.

Обнаружено, что при гломерулонефрите (ГН) выявлено преобладание (78%) процессов катаболизма с повышенным накоплением в спектре низкомолекулярных частиц (размером от 1 до 30 нм). В тоже время при пиелонефрите (ПН) в большинстве случаев (55%) регистрировались ЛКС-сдвиги, характеризующиеся увеличением содержания в спектре высокомолекулярных частиц (размером от 71 до 150 нм). Однако вне зависимости от этиопатогенеза и при ГН и при ПН тяжесть заболевания характеризовалась нарастанием катаболических процессов. У детей с нефротическим синдромом с минимальными изменениями (НСМИ) на фоне патогенетической терапии глюкокортикоидами (ГК) отмечалось достоверное снижение содержания в сыворотке крови низкомолекулярных частиц размером от 11 до 30 нм с одновременным нарастанием уровня средне- и крупномолекулярных (30–50 нм).

При исследовании мочи методом ЛКС обнаружено, что при ГН в моче доминировали (71%) ЛКС-сдвиги, связанные с повышенной экскрецией низкомолекулярных частиц (размером до 75 нм), что существенно выше, чем при пиелонефрите (41%). При этом встречаемость данных сдвигов еще больше увеличивалась в случаях наиболее тяжелого течения гломерулонефрита (до 95%). Вместе с тем, при пиелонефрите с наибольшей частотой (39%) выявлялись ЛКС-сдвиги мочи, характеризующиеся повышенной экскрецией высокомолекулярных частиц (размером от 221 до 1500 нм). При этом у пациентов с НСМИ на фоне ГК терапии наблюдалось исчезновение протеинурии, уменьшение экскреции с мочой низкомолекулярных частиц размером до 75 нм ($p < 0,01$) на фоне увеличения процентного содержания частиц среднемолекулярной фракции (76–220 нм; $p < 0,04$), что свидетельствует о восстановлении зарядно-селективной функции клубочкового фильтрационного барьера.

При проведении исследования с нативными образцами мочи и после осаждения в них белковых ингредиентов 0,58 М раствором NaCl выявлено, что не зависимо от наличия или отсутствия почечной патологии, наиболее существенное снижение светорассеивания наблюдалось в области высокомолекулярных (221–1500 нм) и сверхвысокомолекулярных (>1500 нм) субфракций при ЛКС-сдвигах мочи, характеризующихся повышенным накоплением в спектре высокомолекулярных частиц (или макромолекулярных сдвигах). Т. е. природа высокомолекулярных субфракций мочи, регистрируемых методом ЛКС, представлена преимущественно гликопротеином Тамма-Хорсфалла (ТХП).

При этом в контрольной группе детей по мере нарастания осмольности мочи увеличивалась встречаемость макромолекулярных сдвигов ($\chi^2=10,2$, $p < 0,05$). Учитывая, что в этих случаях ТХП осаждался из высокомолекулярной зоны спектра, можно утверждать, что их обнаружение у здоровых детей связано с полимеризацией гликопротеина по мере концентрирования мочи. Противоположная картина наблюдалась при мочекаменной болезни (МКБ): макромолекулярные ЛКС-сдвиги в моче встречались преимущественно при осмольности до 600 ммоль/кг H_2O (61%), тогда как при осмольности выше 600 ммоль/кг H_2O регистрировались предпочтительно ЛКС-сдвиги мочи, связанные с повышенной экскрецией низкомолекулярных частиц (72%).

Можно предположить, что обнаружение макромолекулярных сдвигов у детей с МКБ при более низких значениях осмольности мочи может быть связано с изменением структуры самого белка Тамма-Хорсфалла и полимеризацией его при более низкой концентрации мочи. Отсюда следует, что коллоидная стабильность мочи зависит не только от белкового спектра мочи, но и от степени полимеризации уропротеинов. В свою очередь, структурные изменения макромолекул мочи могут быть связаны как с изменением физико-химических свойств мочи, так и с первичным нарушением структуры макромолекул, являющимся результатом тубулярных дисфункций.

Результаты клинической апробации ЛКС сыворотки крови и мочи у детей с ГН и ПН позволяют утверждать, что при изученных заболеваниях почек регистрируемые ЛКС-сдвиги соответствуют характеру основного патологического процесса и зависят от его тяжести. При этом ЛКС исследование сыворотки крови дает информацию о характере патологического процесса и тяжести его для всего организма, а ЛКС мочи — о характере местного процесса. Кроме того, исследование мочи методом ЛКС позволяет установить степень полимеризации макромолекул мочи, что при одновременном определении осмольности дает возможность дифференцировать механизмы структурных изменений уропротеинов, а, следовательно, прогнозировать развитие мочекаменной болезни и рецидивирующее течение уrolитиаза. Все это указывает на перспективность использования ЛКС для диагностики и мониторинга различных заболеваний почек у детей.

Вопросы

Проф. Б.Г.Лукичев. При гломерулонефрите наблюдались ЛКС-сдвиги, связанные с экскрецией низкомолекулярных частиц, в то же время у этих пациентов имела место протеинурия, т. е. выделение с мочой белков, которые, как известно, имеют высокую молекулярную массу, а экскреция среднемолекулярных частиц была невысокой. Чем это можно объяснить?

Ответ. Исчерпывающего объяснения на сегодняшний день дать невозможно. По-видимому, речь может идти о выведении компонентов фильтрационных мембран, связанных с утратой их зарядно-селективной функции у больных гломерулонефритом. Это, возможно, определяет отмеченные ЛКС-сдвиги.

Проф. Н.Н.Смирнова. Какова на Ваш взгляд нозологическая значимость результатов лазерной корреляционной спектроскопии?

Ответ. Имеются довольно четкие различия в ЛКС-сдвигах, например, при гломерулонефрите и пиелонефрите. Эти данные, по-видимому, могут учитываться в дифференциальной диагностике данных заболеваний. Тем не менее, метод ЛКС скорее может иметь больше перспектив для мониторинга течения различных заболеваний почек у детей.

Заключительное слово председателя

Представленные данные чрезвычайно интересны. По-видимому, методы, испытанные авторами, могут занять свое место в диагностике заболеваний почек, причем не только у детей. Следует согласиться с тем, что большее значение может иметь применение этих способов в контроле за течением заболевания и эффективностью терапии. Тем не менее, необходимо проведение еще очень большого количества исследований, чтобы более четко определить их клинико-диагностическую значимость.

СИСТЕМАТИЗИРОВАННЫЙ ПОРЯДКОВЫЙ УКАЗАТЕЛЬ СТАТЕЙ, ОПУБЛИКОВАННЫХ В Т. 5, ЖУРНАЛА «НЕФРОЛОГИЯ» 2001 г.

I. ПЕРЕДОВЫЕ СТАТЬИ

1. *Зверев Я.Ф., Брюханов В.М.* Современные представления о механизмах почечного действия альдостерона. № 4, с. 9.
2. *Григорьев А.И., Ларина И.М.* Водно-солевой обмен и функции почек у человека при длительной гипокинезии. № 3, с. 7.
3. *Лукичев Б.Г., Панина И.Ю.* Выведение уремических токсинов через желудочно-кишечный тракт. № 2, с. 7.
4. *Румянцев А.Ш.* Особенности обмена белков у больных с хроническим гломерулонефритом. № 1, с. 7.

II. ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

5. *Зверев Я.Ф., Брюханов В.М.* Об ототоксичности петлевых диуретиков. № 2, с. 13.
6. *Игнатова М.С.* Нефрология в аспекте современной генетики. № 3, с. 19.
7. *Мухаметзянов И.Ш.* Оценка результатов лечения больных с терминальной почечной недостаточностью методом гемодиализа. № 4, с. 24.
8. *Перевезенцева Ю.Б.* Апоптоз и его роль в патогенезе заболеваний почек. № 4, с. 17.
9. *Тугушева Ф.А.* Процессы перекисного окисления липидов и защитная роль антиоксидантной системы в норме и у больных с хроническим гломерулонефритом. Часть I. № 1, с. 19.
10. *Тугушева Ф.А.* Процессы перекисного окисления липидов и защитная роль антиоксидантной системы в норме и у больных с хроническим гломерулонефритом. Часть II. № 2, с. 20.
11. *Тугушева Ф.А.* Процессы перекисного окисления липидов и защитная роль антиоксидантной системы в норме и у больных с хроническим гломерулонефритом. Часть III. № 2, с. 32.

III. ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Клинические исследования

12. *Акимов С.Л., Титова В.А.* Исследование анионного покрытия гломерулярного фильтра у больных с мезангиально-пролиферативным гломерулонефритом. № 1, с. 28.
13. *Алчинбаев М.К., Султанова Б.Г., Карабаева А.Ж.* Функциональный почечный резерв у больных с хроническим пиелонефритом. № 2, с. 71.
14. *Баракат Вафик Насер.* Лечение камней дистального отдела мочеточника. № 4, с. 55.
15. *Боголепова А.Е., Кузнецова А.А., Лукичев Б.Г., Папаян А.В., Рябов С.И., Пруцкова Н.П., Шахматова Е.И., Наточин Ю.В.* Исследование роли простагландина E_2 в регуляции мочеотделения при хронической почечной недостаточности и ночном энурезе. № 2, с. 44.
16. *Васильева И.А., Михеева Ю.С.* Качество жизни больных, получающих лечение хроническим ацетатным гемодиализом. № 2, с. 58.
17. *Васильева И.А., Петрова Н.Н.* Нарушения когнитивных функций и психосоциальные характеристики больных, находящихся на лечении гемодиализом. № 1, с. 44.
18. *Васильева И.А., Петрова Н.Н., Тимоховская Г.Ю.* Качество жизни в оценке эффективности лечения гемодиализом. № 3, с. 42.
19. *Грачев А.В.* Особенности внутрисердечной гемодинамики, ремоделирования и диастолической функции левого желудочка сердца у больных с почечно-паренхиматозными артериальными гипертониями. № 1, с. 62.
20. *Добронравов В.А., Жучихина А.А., Карпова И.А., Крупоткина И.Г., Мнускина М.М., Остроумова М.Н.* Нарушения липидного состава крови у больных с сахарным диабетом I типа с нефропатией. № 1, с. 82.
21. *Ибрагимов Л.А.* К вопросу о взаимосвязи между функциональными нарушениями почек и стабильностью мембран эритроцитов у больных с геморрагической лихорадкой с почечным синдромом. № 3, с. 46.
22. *Кабанова Н.В.* Ренальные механизмы в патогенезе артериальной гипертензии у беременных. № 4, с. 35.
23. *Крюкова Н.Ю., Дегтерева О.А., Добронравов В.А.* Объем почек при диабетической нефропатии: связь с клиническими параметрами. № 4, с. 60.
24. *Кучер А.Г., Иванова Т.А., Евтеева Е.А., Григорьева Н.Д., Тимофеев М.М., Никогосян Ю.А., Каюков И.Г.* Значение концентрации сывороточного преальбумина (транстиретина) как показателя состояния питания у гемодиализных больных. № 4, с. 65.
25. *Кюргян К.К., Эсауленко Е.В., Костерева Е.М., Исаева О.В., Попова О.Е., Антонова Т.В., Михайлов М.И.* Частота выявления ДНК ТTV среди пациентов, находящихся на программном гемодиализе. № 1, с. 39.
26. *Лисовая Н.А., Носкин Л.А., Эмануэль В.Л., Комаров Г.Д., Папаян А.В.* Дифференциально-значимые сдвиги субфракционного состава мочи, определяемые методом лазерной корреляционной спектроскопии, в диагностике заболеваний почек у детей. Сообщение II. № 1, с. 74.
27. *Лисовая Н.А., Носкин Л.А., Эмануэль В.Л., Папаян А.В., Комаров Г.Д.* Дифференциация механизмов камнеобразования на основе комплексного изучения субфракционного состава, осмоляемости и кристаллизации солей мочи у детей с различной патологией почек. № 1, с. 48.
28. *Мирсаева Г.Х., Фазлыева Р.М., Камилов Ф.Х.* Влияние танакана на свободно-радикальное окисление и систему гемостаза у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом. № 4, с. 49.
29. *Михеева Ю.С., Зуев А.В., Есаян А.М., Каюков И.Г.* Оценка причин смерти у больных, получавших терапию хроническим гемодиализом. № 2, с. 54.
30. *Мухин И.В.* Сравнительная эффективность лечения хронического гломерулонефрита. № 1, с. 35.
31. *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. № 3, с. 32.
32. *Панин А.Г., Дьячук Г.И., Батько А.Б.* Применение антагонистов кальция в комплексном лечении больных с камнями мочеточников. № 1, с. 56.
33. *Рябов С.И., Ракитянская И.А., Кормильченко В.В., Гавриленков П.В., Суглобова Е.Д., Спиридонов В.Н.* Гистоморфометрические и костные биохимические показатели у больных с различными формами почечной остеопатии, получающих лечение гемодиализом. № 3, с. 25.
34. *Умаров Р.Х., Иноятова Ф.Х., Султанов Ж.А.* Влияние капотена на реологические свойства крови детей с гематурической и смешанной формами гломерулонефрита. № 4, с. 44.
35. *Шабунин М.А., Ермаков Ю.А., Добронравов В.А., Есаян А.М., Каюков И.Г.* Осмотическое концентрирование мочи у больных с диабетической нефропатией. № 2, с. 64.
36. *Шутов А.М., Кондратьева Н.И., Ивашкина Т.Н., Куликова Е.С., Вразнов О.А.* Диастолическая дисфункция и клинические проявления сердечной недостаточности у боль-

ных с диализной хронической почечной недостаточностью. № 4, с. 30.

37. Шутков А.М., Куликова Е.С., Кондратьева Н.И., Ивашина Т.Н., Томниковская В.С. Гипертрофия левого желудочка у больных в диализном периоде хронической почечной недостаточности, не связанной с сахарным диабетом. № 2, с. 49.

Экспериментальные исследования

38. Береснева О.Н., Барабанова Т.А., Парастаева М.М., Пенчул Н.А. Экспериментальная хроническая почечная недостаточность, фуросемид, функциональная активность воротной вены и сократимость миокарда. Сообщение II. № 1, с. 96.

39. Гавришева Н.А., Ягмуров О.Д., Ботина А.В., Эмануэль В.Л. Экспериментальная модель хронической почечной недостаточности. № 2, с. 75.

40. 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 триiodтиронина. № 3, с. 51.

41. Гоженко А.И., Кукуань Н.И., Гоженко Е.А. Методика определения почечного функционального резерва у человека. № 4, с. 70.

42. Игнатенко Г.А., Мухин И.В. Морфологические и биохимические изменения при первичном и вторичном гломерулонефритах в эксперименте. № 4, с. 77.

43. Лампатов В.В., Брюханов В.М., Зверев Я.Ф. Влияние индукторов микросомальных ферментов на секреторный транспорт омнипак в почках крыс. № 4, с. 74.

44. Титова В.А., Клемина И.К., Есаян А.М., Козлов В.В., Барабанова В.В. Исследование структурных изменений оставшихся нефронов крыс при субтотальной нефрэктомии. № 1, с. 86.

VI. ПРОГРАММА НЕПРЕРЫВНОГО ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ПО НЕФРОЛОГИИ

45. Третьяков Б.В., Стецюк Е.А., Петров С.Н. Плазмоцитоперез. № 2, с. 78.

V. МЕТОДИЧЕСКИЕ СООБЩЕНИЯ

46. Спиридонов В.Н. Расчет выживаемости в отделении гемодиализа. № 3, с. 55.

VI. НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ

47. Мазуренко С.О., Шишкин А.Н., Челноков Б.Н., Карпенко П.Ф., Смирнов Д.Р., Яковлева Т.И. Злокачественные новообразования почек у больных с хронической почечной недостаточностью, получающих лечение гемодиализом. № 1, с. 100.

48. Рысс Е.С., Ракитянская И.А., Бабаханян Р.В., Кисина А.А., Антонова Е.В., Клемина И.К., Титова В.А. Редкий случай хронической ртутной интоксикации с развитием иммунного нефрита с нефротическим синдромом. № 2, с. 96.

VII. ЮБИЛЕЙ

49. Валерий Иванович Шумаков (к 70-летию со дня рождения). № 4, с. 7.

VIII. НЕКРОЛОГИ

50. Памяти Марии Яковлевны Ратнер. № 4, с. 81.

51. Памяти Ирины Евгеньевны Таресовой. № 2, с. 101.

IX. ДИСКУССИЯ И ИНФОРМАЦИЯ

52. Багров Я.Ю. Клиническая физиология: выдумка или реальность? № 1, с. 104.

53. Книжки по нефрологии за 2000–2001 гг. № 4, с. 82.

54. Список диссертационных работ по нефрологии и смежным областям за 2000–2001 гг. № 4, с. 82.

X. ПРОТОКОЛЫ ЗАСЕДАНИЙ САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКОГО НАУЧНОГО ОБЩЕСТВА НЕФРОЛОГОВ

55. Заседание от 22.12.2000 г. № 4, с. 83.

56. Заседание от 23.03.2001 г. № 4, с. 83.

Систематизированный порядковый указатель докладов в Санкт-Петербургском научном обществе нефрологов в 2000–2001 гг.

57. Папаян А.В., Лисовая Н.А. Перспективы использования новых лабораторных технологий для оценки тяжести патологического процесса и эффективности проводимой терапии при заболеваниях почек у детей (заседание от 23.03.2001 г.). № 4, с. 83.

58. Шишкин А.Н., Варягина Т.Н. Ультразвуковые особенности лимфомикроциркуляторного русла почек у больных с протеинурией (заседание от 22.12.2000 г.). № 4, с. 83.

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

Основные сообщения

59. Багров Я.Ю. Отеки: патогенез и клиническая физиология. № 3, с. 72.

60. Иванова Л.Н. Акватории почек: структура, функция, регуляция. № 3, с. 61.

61. Наточин Ю.В. Аутоапоптоз в регуляции функции и развитии дисфункций почки. № 3, с. 66.

62. Савенкова Н.Д. Синдром Фанкони в детском возрасте. № 3, с. 80.

63. Сергеева К.М., Заячкова Т.Е. Функциональное состояние почек у детей, рожденных от матерей, больных сахарным диабетом. № 3, с. 85.

64. Смирнова Н.Н., Светлова З.В. Функция почек при муковисцидозе у детей. № 3, с. 78.

65. Тареева И.Е., Кутырина И.М., Швецов М.Ю., Оконова Е.Б., Камышова Е.С. Ангиотензин II как фактор прогрессирования хронических нефритов. № 3, с. 69.

66. Шишкин А.Н. Клинико-морфологические сопоставления и прогноз при вторичном (АА) амилоидозе. № 3, с. 74.

Краткие сообщения¹

1. Физиология и экспериментальная патология почек. № 3, с. 89.

2. Клиническая физиология и клиническая патология почек. № 3, с. 118.

Именной указатель. № 3, с. 164.

XII. УКАЗАТЕЛИ

67. Систематизированный порядковый указатель статей, опубликованных в журнале «Нефрология», т. 5, 2001 г. № 4, с. 85.

68. Систематизированный порядковый указатель докладов в Санкт-Петербургском научном обществе нефрологов в 2000–2001 гг. № 4, с. 86.

69. Именной указатель. № 4, с. 87.

¹См. ж. «Нефрология». — 2001, № 3. — С. 89–165.

ИМЕННОЙ УКАЗАТЕЛЬ

(ссылки даны на систематизированный порядковый указатель)

Акимова С.Л. 12.
Алчинбаев М.К. 13
Антонова Е.В. 48
Антонова Т.В. 25

Бабаханян Р.В. 48
Багров Я.Ю. 52, 59
Барабанова В.В. 44
Барабанова Т.А. 38
Баракат Вафик Насер 14
Батько А.Б. 32
Береснева О.Н. 38
Боголепова А.Е. 15
Ботина А.В. 39
Бративник И.Н. 40
Брюханов В.М. 1, 5, 43

Варякина Т.Н. 58
Васильева И.А. 16–18
Вражнов О.А. 36

Гавриленков П.В. 33
Гавришова Н.А. 39
Гоженко А.И. 40, 41
Гоженко Е.А. 41
Грачев А.В. 19
Григорьев А.И. 2
Григорьева Н.Д. 24

Дегтерева О.А. 23
Добронравов В.А. 20, 23, 35
Доломатов С.И. 40
Дьячук Г.И. 32

Евтеева Е.А. 24
Ермаков Ю.А. 35
Есаян А.М. 29, 35, 44

Жмуров В.А. 31
Жучихина А.А. 20

Заячкова Т. Е. 63
Зверев Я.Ф. 1, 5, 43
Зуев А.В. 29

Ибрагимова Л.А. 21
Иванина Т.А. 24
Иванова Л.Н. 60
Ивашкина Т.Н. 36, 37
Игнатенко Г.А. 42

Игнатова М.С. 6
Иноятова Ф.Х. 34
Исаева О.В. 25

Кабанова Н.В. 22
Камилов Ф.Х. 28
Камышова Е.С. 65
Карабаева А.Ж. 13
Карпенко П.Ф. 27
Карпова И.А. 20
Каюков И.Г. 24, 29, 35
Кисина А.А. 48
Клемина И.К. 44, 48
Козлов В.В. 44
Комаров Г.Д. 26, 27
Комаровский С.А. 40
Кондратьева Н.И. 36, 37
Кормильченко В.В. 33
Костерева Е.М. 25
Крупоткина И.Г. 20
Крюкова Н.Ю. 23
Кузнецова А.А. 15
Куксань Н.И. 41
Куликова Е.С. 36, 37
Кутырина И.М. 65
Кучер А.Г. 24
Кюрегян К.К. 25

Лампатов В.В. 43
Ларина И.М. 2
Лисовая Н.А. 26, 27, 57
Лобанов А.К. 40
Лукичев Б.Г. 3, 15

Мазуренко С.О. 27
Мельников А.А. 31
Мирсаева Г.Х. 28
Михайлов М.И. 25
Михеева О.С. 16, 29
Мнускина М.М. 20
Мухаметзянов И.Ш. 7
Мухин И.В. 30, 42

Наточин Ю.В. 15, 61
Никогосян Ю.А. 24
Носкин Л.А. 26, 27

Оконова Е.Б. 65
Осколков С.А. 31
Остроумова М.Н. 20

Панин А.Г. 32
Панина И.Ю. 3
Папаян А.В. 15, 26, 27, 57

Парастаева М.М. 38
Пенчул Н.А. 38
Перевезенцева Ю.Б. 8
Петров С.Н. 45
Петрова Н.Н. 17, 18
Пруцкова Н.П. 15
Попова О.Е. 25

Ракитянская И.А. 33, 48
Ратнер М.Я. 50 (о ней)
Румянцев А.Ш. 4
Рысс Е.С. 48
Рябов С.И. 15, 33

Савенкова Н.Д. 62
Сазонова Е.В. 31
Светлова З.В. 64
Сергеева К.М. 63
Смирнов Д.Р. 27
Смирнова Н.Н. 64
Спиридонов В.Н. 33, 46
Степук Е.И. 45
Суглобова Е.Д. 33
Султанов Ж.А. 34
Султанова Б.Г. 13

Тареева И.Е. 51 (о ней), 65
Тимофеев М.М. 24
Тимоховская Г.Ю. 18
Титова В.А. 12, 44, 48
Томниковская В.С. 37
Третьяков Б.В. 45
Тугушева Ф.А. 9–11

Умаров Р.Х. 34

Фазлыева Р.М. 28

Челноков Б.Н. 27

Шабунин М.А. 35
Шахматова Е.И. 15
Швецов М.Ю. 65
Шишкин А.Н. 27, 58, 66
Шумаков В.И. 49 (о нем)
Шутов А.М. 36, 37

Эмануэль В.Л. 26, 27, 39
Эсауленко Е.В. 25

Яковлева Т.И. 27
Ягмуров О.Д. 39

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

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

- Передовые статьи
- Обзоры и лекции
- Оригинальные статьи
- Краткие сообщения
- Наблюдения из практики
- Методические сообщения
- Дискуссия и информация (рецензии, письма в редакцию, сообщения о планах проведения конференций, симпозиумов, съездов по нефрологии в России и за рубежом, отчеты о них, аннотации новых книг по нефрологии и т. д.).

• Реклама

В разделе «Передовые статьи» публикуются работы, 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 бумаге (холодный глянец). На обратной стороне каждого рисунка карандашом указываются фамилия первого автора, название статьи, номер рисунка и отмечаются верх и низ. На рисунках должно быть минимальное количество обозначений, все пояснения выносятся в подписи.

Данные, представленные на рисунках, не должны дублировать таковые в таблицах. Место каждой таблицы или рисунка в тексте отмечается на полях.

Рисунки могут также представляться на дискетах в форматах *.PCX, *.TIF, *.BMP, *.JPG.

8. **Подписи к рисункам** (представляются на отдельной странице). В подписях к микрофотографиям должны быть указаны увеличение, способ окраски или импрегнация.

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.

Адрес редакции: 197110, Санкт-Петербург, ул. Большая Зеленина, 43а.

Телефон (812) 235-30-09, телефакс (812) 235-09-86.

