

ликозидов (опасны у новорожденных), нефторированных хинолонов (производных налидиксовой кислоты), которые применимы лишь у детей старше 2 лет. В то время как эффективность ампициллина на сегодняшний день невысока (33%), что делает его применение при ПН не всегда целесообразным, эффективность ингибитор-защищенных аминопенициллинов (амоксициллина/клавуланата, ампициллина/сульбактама), достигает 90–95% и позволяет рассматривать их препаратами выбора при ПН, за исключением тех случаев, когда возбудителем является синегнойная палочка. Возможно назначение этих АБП по ступенчатой схеме, начиная с парентерального введения при высокой активности ПН, переходя через 3–5 дней на пероральное назначение. Достаточно высокая эффективность левомецетина (около 80%) позволяет считать, что этот антибиотик не утратил полностью своего значения в лечении ПН и может применяться у детей старшего возраста с нормальными гематологическими показателями, особенно при первой атаке ПН и чувствительности к нему флоры мочи.

Начинают лечение активной стадии ПН с антибиотика, переходя после стихания активности заболевания на уросептики с целью пролонгации терапии. Предпочтительна монотерапия АБП. Добавление к антибиотику другого АБП (фурагина, ко-тримоксазола, нитроксолина и т. д.) не повышает эффективность терапии. Тем не менее комбинации антибиотиков (аминогликозидов с цефалоспоридами, аминопенициллинами) бывают необходимы при тяжелом ПН, при наличии в моче микробных ассоциаций.

Продолжительность назначения антибактериальных препаратов при ПН индивидуальна и зависит от многих факторов, включая особенности уродинамики (наличие органических или функциональных наруше-

ний тока мочи), степень активности пиелонефритического процесса, давность заболевания, уровень наибольшего поражения мочевой системы, переносимость антибактериального лечения и других. Оптимальными, по-видимому, следует считать в среднем 4-недельные курсы непрерывной антибактериальной терапии, при условии, у пациента быстро, в течение первого курса лечения антибиотиком, исчезает лейкоцитурия. После нормализации мочевого осадка дальнейшую антибактериальную терапию необходимо продолжать при необструктивном остром и хроническом ПН 10 дней, при обструктивном остром ПН – не менее 20 дней, а при хроническом – не менее 30 дней. Для противорецидивной антибактериальной терапии применяется фурагин в сниженной дозе (1–2 мг/кг/сут) 1–2 раза в день, чаще на ночь, ежедневно на протяжении от 3–6 до 12–18 месяцев (при ПН на фоне ПМР).

Литература

1. Страчунский Л.С., Белоусова Ю.Б., Козлова С.Н. Антибактериальная терапия Практическое руководство / Под ред. М., 2000; 106–108.
2. Коровина Н.А., Мумладзе Э.Б., Захарова И.Н. Антибиотикотерапия при заболеваниях мочевой системы у детей. Материалы 1 конгресса «Современные методы диагностики и лечения нефро-урологических заболеваний у детей», Москва, 5–7 октября 1998; 60–66.
3. Зоржин С.Н. Применение антибиотиков при лечении инфекции мочевыводящих путей у детей. Клиническая антимикробная терапия. 1999; 1; 3: 101–105.
4. Папаян А.В., Савенкова Н.Д. Клиническая нефрология детского возраста СПб., 1997; 488.
5. Коровина Н.А., Захарова И.Н., Мумладзе Э.Б., Гаврюшова Л.П. Протокол диагностики и лечения пиелонефрита у детей. Пособие для практических врачей. – М., 2000; 49.

Современные представления о ренин-ангиотензиновой системе и ее роли в регуляции артериального давления (Обзор литературы)

Н.Е. Конькова, А. Бургал, В.В. Длин
НИИ педиатрии и детской хирургии МЗ РФ, Москва

В последние годы достигнуты несомненные успехи в изучении патогенеза артериальных гипертензий (АГ) различного происхождения. Уровень артериального давления (АД) определяется тремя основными параметрами: минутным объемом кровообращения, общим периферическим сосудистым сопротивлением и объемом циркулирующей крови (ОЦК) [1]. В регуляции АД играют роль почечные и внепочечные механизмы: ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС), предсердный натрийуретический пептид, антидиуретический гормон, калликреин-кининовая и простагландиновая системы, симпатическая нервная система, гормоны эндотелия – эндотелин и оксид азота [2].

Заболевания почек могут быть причиной нарушений в регуляции АД и развития АГ путем различных механизмов, главными из которых являются:

- нарушения водно-электролитного баланса (задержка натрия и воды);
- активация прессорных гормональных систем;
- угнетение депрессорных гормональных систем.

При заболеваниях почек задержка натрия и воды в организме в первую очередь вызвана почечными причинами за счет снижения массы действующих нефронов – снижением перфузии органа, снижением фильтрации натрия и усилением его реабсорбции. Это приводит к задержке натрия в организме, разви-

тию гиперволеми, повышению чувствительности сосудистой стенки к прессорным влияниям вазоконстрикторных гормонов. Прессорная система организма представлена:

- системой ренин-ангиотензин-альдостерон;
- симпатoadренальной системой;
- прессорными гормонами эндотелия и тромбоцитов.

При заболеваниях почек генез АГ редко можно связать с одним единственным механизмом ее развития. Как правило, имеет место сочетанное воздействие нескольких факторов на фоне одного ведущего [3].

Установлено, что ренин-ангиотензиновая система (РАС) занимает ключевую роль в регуляции функции сердечно-сосудистой системы и почек. Активация этой системы приводит к повышению АД за счет возрастания ОЦК и увеличения активности других вазоконстрикторных факторов. До недавнего времени РААС рассматривали как классическую гормональную систему. За последние годы получены научные доказательства параллельного функционирования гуморальной (эндокринной) и тканевой (аутокринно-паракринной) ренин-ангиотензин-альдостероновых систем. Плазменная, общая для организма РААС играет роль «скорой» помощи, например при кровотечении, падении АД, остром инфаркте миокарда и др. острых ситуациях. Локальная РААС, функционирующая в органах-мишенях, прежде всего в сердце, почках, мозге, сосудах, периферической мускулатуре, под воздействием основного эффектора РААС – ангиотензина (АТ) II на ангиотензиновые рецепторы первого типа (рАТ) стимулирует пролиферацию клеток и процессы, получившие название ремоделирования органов и тканей. При этом гипертрофия и пролиферация гладкомышечных клеток периферических сосудов сопровождаются развитием АГ. В почках хроническая активация локальной РААС (увеличение продукции АТ II и альдостерона) сопровождается развитием клубочковой гипертензии с последующей гибелью клубочков, постепенным снижением фильтрации и ростом протеинурии, потерей электролитов, снижением диуреза и появлением признаков хронической почечной недостаточности. Ремоделирование сердца проявляется гипертрофией миокарда, развитием фиброза миокарда, гибелью кардиомиоцитов (некроз и/или апоптоз), что приводит к гипертрофии левого желудочка и развитию хронической сердечной недостаточности. Поэтому с теоретических позиций, при назначении ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) рассчитывают не только на быстрый гипотензивный и диуретический эффект, связанный с блокадой плазменной РААС, сколько на органопротекторные свойства иАПФ, проявляющиеся при их длительном применении (первые эффекты появляются через 3–4 недели) и связанные с блокадой РААС на тканевом уровне [3, 4].

Основными компонентами РАС являются ферменты: ренин и ангиотензинпревращающий фермент (АПФ), называемый еще кининаза II и гормоны: ангиотензин I, II и III. Отдельные компоненты гуморальной РАС продуцируются в различных органах. Так ренин секретируется в почках, ангиотензиноген продуцируется в печени, ангиотензинпревращающий фермент (АПФ) – в легких. Под действием ренина из вырабатываемого

в печени ангиотензиногена образуется гормон ангиотензин I, переходящий под влиянием находящегося в легких, почках и плазме АПФ в АТ II. Последний вызывает системный и локально-почечный спазм артериол с повышением ОПС и сопротивления внутрипочечных сосудов, а также вызывает усиление реабсорбции натрия, действуя непосредственно на почечные канальцы и усиливая секрецию альдостерона. Из АТ II образуется его метаболит АТ III, который обладает слабовыраженным прессорным действием, но в значительной степени стимулирует секрецию альдостерона корой надпочечников [3, 5].

Ренин-субстрат (ангиотензиноген) относится к α -глобулинам. Основным органом, в котором осуществляется синтез ангиотензиногена, является печень. Небольшие количества его синтезируются в почках, сосудистой стенке, мозге, сердце [6]. Стимулируют синтез и освобождение ангиотензиногена эстрогены, глюкокортикоиды, тироксин, АТ II. Все разновидности ангиотензиногена являются биологически неактивными соединениями, превращающимися под воздействием ренина в ангиотензин I.

Ренин синтезируется мезотелиоидными клетками дистальной части афферентных артериол. Эти клетки совместно с частью афферентной артериолы, в которой они расположены, а также плотным пятном (*macula densa*) и локализованными между этими двумя структурами *lacis* клетками объединены в одну функциональную единицу – юкстагломерулярный аппарат (ЮГА). Ген, регулирующий синтез ренина, локализован в хромосоме 1. Большая часть ренина в физиологических условиях синтезируется в юкстагломерулярных клетках кортикальных нефронов, вклад же юкстагломерулярных нефронов в суммарную продукцию почкой ренина невелик [7]. В последние годы было показано, что синтез ренина осуществляется и в некоторых других органах (мозг, гипофиз, гладкомышечные клетки сосудов). Локальные РАС выполняют «местные» функции.

Регуляция секреции ренина очень сложна и многообразна и включает в себя как внутрипочечные, так и внепочечные механизмы. Большинство из них оказывают одностороннее действие и на синтез, и на секрецию ренина. В то же время действие некоторых соединений на эти процессы является разнонаправленным. В частности, кальмодулин стимулирует синтез, но тормозит секрецию ренина [8].

Как стимулирующие, так и ингибирующие синтез ренина влияния реализуют свое действие через экспрессию гена ренина. Этот процесс регулируется через систему внутриклеточных посредников (мессенджеров), концентрация или активность которых в клетке тесно связана с состоянием рецепторного аппарата. В ряде исследований [9, 10] показано, что одним из наиболее важных мессенджеров при регуляции синтеза ренина является кальций. При этом все воздействия, приводящие к повышению концентрации свободного кальция в цитоплазме клеток ЮГА ингибируют синтез и секрецию ренина. Одной из важных особенностей клеток ЮГА является низкая концентрация свободного кальция в цитоплазме.

К настоящему времени наиболее полно изучены внепочечные механизмы регуляции секреции ренина, среди которых существенную роль играет симпатическая

нервная система. В клинических и экспериментальных исследованиях доказано ее стимулирующее влияние на секрецию ренина, а также норадреналина и адреналина, реализуемое через β_1 -адренергические рецепторы секретирующих ренин клеток [11]. По-видимому, через симпатическую нервную систему реализуется и стимулирующее секрецию ренина действие инсулина [12]. Активация α -адренорецепторов тормозит секрецию ренина [13]. Но ингибирующее действие α -адренорецепторов на секрецию ренина значительно уступает стимулирующему влиянию от β -адренорецепторов [14]. К числу внепочечных механизмов регуляции секреции ренина можно отнести влияние простагландинов [15] и многих биологически активных веществ. Однако некоторые из них, синтезируемые непосредственно в почке, могут быть отнесены и к внутрипочечным механизмам. Так, стимулируют секрецию ренина простагландины (ПГЕ2 и ПГІ2), арахидоновая кислота, простаглицин, брадикинин, гистамин [16]. В то же время ингибиторы синтеза простагландинов (индометацин) – тормозят секрецию ренина. Ингибирующее воздействие на секрецию ренина присуще и АТ II как циркулирующему в крови, так и непосредственно образующемуся в почках. Секрецию ренина тормозят все гормоны, обладающие минералокортикоидной активностью, а также вазопрессин, эндотелин, предсердный натрийуретический фактор.

Что же касается внутрипочечной регуляции секреции ренина, то в настоящее время можно считать доказанным барорецепторный механизм и механизм, связанный с темным пятном. Барорефлекторный механизм регуляции секреции ренина опосредуется через рецепторы натяжения, локализованные в афферентных артериолах: увеличение перфузионного давления в афферентной артериоле ингибирует секрецию ренина, в то же время при уменьшении перфузионного давления секреция ренина возрастает [12]. Механизм передачи сигналов к ренинсекретирующим клеткам от темного пятна до настоящего времени до конца не выяснен. Доказано, что активный транспорт хлорида натрия через стенку дистального канальца (в области плотного пятна) тормозит секрецию ренина. Снижение уровня калия (в области плотного пятна) и петлевые диуретики стимулируют секрецию ренина. Из локальных факторов, регулирующих синтез и освобождение ренина, кроме стимулирующей способности простагландинов, не исключается аналогичное действие оксида азота [16].

Синтезируется ренин в форме проренина. Содержащие проренин гранулы идентифицированы в комплексе Гольджи и в цистернах эндоплазматического ретикула. По мере созревания гранул и увеличения в них количества проренина он превращается в активную форму под влиянием ферментов, среди которых наибольшее значение придается катепсину В. Гранулы могут выделять как активный, так и неактивный ренин. До последнего времени считалось, что проренин является биологически неактивным соединением. Однако исследования [17] свидетельствуют о его выраженной сосудорасширяющей активности. В крови постоянно присутствуют как активный, так и неактивный ренин. При этом в плазме крови неактивный ренин составляет около 80–90% от содержания всего ренина. Неактивный ренин может абсорбироваться на поверхности различ-

ных клеток, где он превращается в активный ренин, выполняющий определенные локальные функции. У человека около 90% проренина постоянно секретируется клетками ЮГА по мере его синтеза и лишь 10% сохраняются в гранулах и превращаются в ренин. До настоящего времени до конца не выяснено, идентичны ли понятия «проренин» и «неактивный ренин». Ряд авторов указывают на их различия по структуре, времени циркуляции в крови и механизмам их секреции клетками ЮГА [18, 19].

Образующийся из ангиотензиногена **ангиотензин I** является неактивным веществом и в результате воздействия на него пептидазы – **ангиотензинпревращающего фермента (АПФ, кининазы II)** – превращается в активный октапептид – **ангиотензин II**. Это превращение может происходить как в крови, так и локально в тканях.

АПФ относится к группе металлопротеинов, так как содержит цинк, определяющий биологическую активность фермента. Выявлены две формы АПФ: высоко- и низкомолекулярная. Синтез этих форм АПФ регулируется двумя специфическими мРНК, транскрипция которых осуществляется одним геном, локализованным в 17 хромосоме. Большая часть фермента синтезируется эндотелиальными клетками особенно интенсивно в сосудах легких и почек.

АПФ является неспецифической пептидазой и инактивирует многие биологически активные пептиды: брадикинин, субстанцию Р, энкефалин. В функционировании гуморального звена РАС этому металлоферменту принадлежит важнейшая роль. Он в значительной степени контролирует функциональное состояние сосудов, воздействуя на их тонус через генерацию октапептида (АТ II, сосудосуживающее звено) и разрушая активные компоненты калликреин-кининовой системы (сосудорасширяющее звено) [5].

Ангиотензин II (АТ II) выполняет ряд физиологически важных функций, главными из которых являются регуляция внутрипочечной гемодинамики и водно-электролитного баланса [20]. Этот октапептид регулирует поддержание стабильного АД и контролирует водно-электролитный баланс, особенно в острых ситуациях, например, при кровопотере, при применении больших доз мочегонных, при обильных потерях жидкости различного происхождения. В случае возникновения дисбаланса с уменьшением жидкости и электролитов в организме повышается высвобождение в кровотоке фермента ренина из юкстагломерулярных клеток в почках. Ренин запускает механизм быстрой генерации ангиотензина II. Последний воздействует на ангиотензиновые сосудистые рецепторы и ангиотензиновые надпочечниковые рецепторы, приводя к повышению АД по двум направлениям – за счет спазма сосудов (быстрое действие) и активации биосинтеза альдостерона (медленное действие). Кроме того, АТ II потенцирует действие многих вазоконстрикторов [21]. В первую очередь, АТ II влияет на тонус почечных сосудов, преимущественно вызывая вазоконстрикцию выносящих артериол клубочков, при этом повышается внутригломерулярное давление, что обеспечивает необходимую скорость клубочковой фильтрации при падении системного АД или объема внутрисосудистой жидкости. Ангиотензин II вызывает задержку ионов

натрия и воды, непосредственно повышая их реабсорбцию в проксимальных почечных канальцах [22, 23]. В ряде исследований установлено стимулирующее действие АТ II на реабсорбцию натрия также в дистальных канальцах и корковых отделах собирательных трубок [24]. Кроме того, ангиотензин II повышает реабсорбцию натрия и воды в организме через стимуляцию синтеза альдостерона в надпочечниках. АТ II существенно изменяет функциональное состояние почек [25, 26]. Он повышает сосудистое сопротивление, в том числе и в прямых сосудах мозгового слоя почки, что ведет к существенному снижению внутривисцерального кровотока [25, 27, 28]. Гипертензивное действие ангиотензина II обусловлено и его влиянием на центральную нервную систему, проявляющемся в освобождении катехоламинов, вазопрессина [29] и, возможно, АКТГ [30, 31]. Подобно другим соединениям, обладающим вазопрессорной активностью, АТ II оказывает стимулирующее влияние на синтез простагландинов с вазодилаторной активностью и кининов [32].

Все эффекты ангиотензина II реализуются через специфические рецепторы. В настоящее время обнаружены 2 основных подтипа рецепторов ангиотензина II: рАТ 1 и рАТ 2. Рецепторы АТ 1 – более распространенный подкласс рецепторов, они опосредуют большинство известных эффектов ангиотензина II, в том числе такие как вазоконстрикция, выброс альдостерона и гипертрофия гладкомышечных клеток сосудов [33, 34, 35]. Эти рецепторы участвуют в контроле АД и водно-электролитного баланса [36]. Рецепторы 1-го типа находятся в сосудах, сердце, почках, мозге, легких и в коре надпочечников. АТ 2-рецепторы обнаружены в основном в тканях плода, мозге, мозговом слое надпочечников, матке, яичниках. Функция их не вполне ясна. Предполагается, что эти рецепторы оказывают вазодилатирующее действие, ингибируют клеточный рост [37], вовлечены в процесс апоптоза [35, 36]. Рецепторы к ангиотензину II, как и прочих гормонов-пептидов, функционируют с включением различных вторичных мессенджеров. Однако ключевым эффектом в результате их стимуляции является распад фосфоинозитола с последующим повышением концентрации свободного внутриклеточного кальция (универсального вторичного мессенджера) [38, 39]. Дальнейший метаболизм ангиотензина II приводит к образованию второго биологически активного вещества – ангиотензина III, который отличается от ангиотензина II по стимуляции биосинтеза альдостерона, но вдвое менее активен при воздействии на сосуды [5].

Следовательно, ангиотензин II – пептидный гормон, основной эффектор ренин-ангиотензинового каскада – оказывает влияние на многие физиологические системы, в том числе систему регуляции АД, функцию почек, кроме того, он обладает собственной мощной прессорной активностью. Функциональная активность РАС регулируется ангиотензином II на основе механизма отрицательной обратной связи. Если он нарушается, продуцируется избыточное количество ренина и как следствие – ангиотензина II, что сопровождается вазоконстрикцией, повышением синтеза альдостерона и задержкой натрия в организме. Последствием активации РААС является стабильное повышение АД, склонность к гипокалиемии, гипернатриемии, повышению объема

циркулирующей жидкости [5]. Тканевая РАС участвует в регуляции регионарного кровотока, а также детерминирует структурно-функциональную перестройку в тканях многих органов и систем. Все компоненты РАС (ренин, ангиотензиноген, АПФ, специфические ангиотензиновые рецепторы) присутствуют в клетках ЦНС, сосудах, надпочечниках, сердце, почках и репродуктивных органах. Локально в органах, помимо классического пути образования ангиотензина II через АПФ, существует альтернативный путь биосинтеза с участием фермента химазы, которая синтезируется в адвентиции сосудов и в миокарде желудочков сердца [40]. Установлено, что в почках РНК ангиотензиногена находится преимущественно в проксимальных канальцах, а в непосредственном их окружении – все остальные компоненты РАС. Плотность рецепторов ангиотензина II максимальна в области выносящих артериол клубочка, и через них осуществляется регуляция внутриклубочкового фильтрационного градиента и изменений фильтрационной фракции при меняющемся перфузионном давлении. Внутрипочечная РАС участвует также в регуляции транспорта натрия в почечных канальцах и вызывает антидиуретическое действие [5, 41].

Таким образом, если гуморальная РАС обеспечивает кратковременные эффекты (сужение сосудов, аритмогенный эффект, реабсорбцию натрия и воды), то тканевая РАС вызывает долговременные эффекты, которые приводят к структурному ремоделированию органа: гипертрофии стенки сосудов, гипертрофии миокарда, внутриклубочковой гипертензии, антидиуретическому эффекту.

Важную роль в развитии АГ играют изменения в генах ренин-ангиотензиновой системы: при АГ отмечают усиленную экспрессию гена ренина в почечных артериях, а ДД-тип гена АПФ предрасполагает как к развитию устойчивой к терапии артериальной гипертензии, так и к быстрому прогрессированию почечной недостаточности [42]. При заболеваниях почек отмечают прямую зависимость активности ренина и уровня катехоламинов, что значимо усиливает констрикторные воздействия гормонов. Задержка натрия в организме повышает чувствительность сосудистой стенки к их прессорному влиянию. Показано, что склеротически измененная почка является источником сильных сигналов в гипоталамус, под действием которых усиливается секреция не только адреналина, но и более активного гормона – вазоактивного нейропептида Y [43, 44]. В настоящее время обсуждается также роль повышенной секреции гормона коры надпочечников оубаина (ингибитора Na-K-АТФазы) в генезе АГ. Оубаин дигиталисоподобное вещество, которое блокирует натриевый насос, посредством которого осуществляется перенос натрия из просвета нефрона в сосудистую стенку. В результате увеличивается выведение натрия. Одновременно оубаин потенцирует гормоны симпатической нервной системы, констрикторные гормоны эндотелия (эндотелин-1) с одновременным угнетением продукции эндотелием релаксирующего гормона – NO, что приводит к резкому увеличению контрактильности гладкомышечных клеток сосудов и увеличению общего периферического сопротивления [2, 3, 45, 46].

Оценка активности ренина плазмы крови, а также

концентрации АТ I и II в ряде случаев способствует уточнению причин гипертензии. Как правило, повышение активности ренина плазмы крови наблюдается при таких заболеваниях почек, когда они функционально сохранены, но область ЮГА ишемизирована. Это имеет место при стенозе почечных артерий, травме почки, обструкции мочеточников и при ренинсекретирующей опухоли. Высокий уровень ренина плазмы крови выявляется только у 20% больных хроническим нефритом с синдромом артериальной гипертензии на фоне нормальной функции почек. Ренинзависимая гипертензия наблюдается у части больных с терминальной почечной недостаточностью. Однако активация РАС у больных хроническими диффузными заболеваниями почек не всегда является единственным фактором патогенеза артериальной гипертензии. Параллельно у них определяется задержка натрия и воды, выраженные изменения реактивности сосудов, угнетение синтеза депрессорных субстанций. Одновременное сосуществование этих факторов приводит к нарушениям физиологических взаимоотношений между активностью почечной РАС и состоянием водно-электролитного обмена. В норме в ответ на задержку натрия и воды продукция ренина ЮГА почек резко снижается. При нефрите физиологического угнетения продукции ренина не происходит, что связано с анатомическим и/или функциональными изменениями ЮГА почек, которые становятся «нечувствительными» к изменениям натриевого баланса. В этих условиях даже нормальные абсолютные значения активности ренина плазмы оказываются физиологически высокими и свидетельствуют о повышении активности РАС. В противоположность больным хроническим нефритом при остром нефрите функциональная активность ЮГА сохранена и в ответ на гиперволемию у них отмечается выраженное снижение активности ренина плазмы [3].

Таким образом, ренин-ангиотензиновая система – одна из наиболее важных систем, обеспечивающих регуляцию артериального давления и гомеостаза электролитов в организме – максимально активно изучалась в последние годы. Установлена важная роль в регуляции АД как гуморальной (эндокринной), так и тканевой (аутокринно-паракринной) ренин-ангиотензиновых систем. Результаты выполненных в этом направлении фундаментальных исследований позволили создать принципиально новые антигипертензивные препараты – ингибиторы конвертирующего энзима и антагонисты рецепторов к ангиотензину II, оказывающие не только гипотензивный, но и выраженный нефро- и кардиопротективный эффект, что позволяет замедлить прогрессирование хронической почечной и сердечно-сосудистой недостаточности у больных.

Литература

1. Белоконов Н.А., Кубергер М.Б. Артериальная гипертензия и гипотензия // *Болезни сердца и сосудов у детей* / Под ред. Н.А. Белоконов и М.Б. Кубергер. М.: Медицина, 1987; 2: 136–156.
2. Кутырина И.М. Патогенез артериальной гипертензии при почечных паренхиматозных заболеваниях // Сборник материалов французско-русской 4-й школы-семинара по нефрологии «Артериальная гипертензия и почки», 20–22 октября 1999, Москва, 21–23.
3. Кутырина И.М., Михайлов А.А. Почки и артериальная гипертензия // *Нефрология (руководство для врачей)* / Под ред. И.Е.

Тареевой. М.: Медицина. 2000; 164–187.

4. Мареев В.Ю. Четверть века эры ингибиторов АПФ в кардиологии // *Русский медицинский журнал*. 2000; 8: 15–16; 602–609.
5. Ивлева А.Я. Клиническое применение ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и антагонистов ангиотензина II. М., 1998; 158.
6. Fisher N.D.L., Allan D.R. et al. Intrarenal angiotensin II formation in humans: evidence from renin inhibition. *Am J. Hypertension*, 1995; Vol. 8; 152A (Abstract).
7. Robertson J.S., Richards A.M. Cardiac failure, the kidney, renin and atrial peptides. *Europ. Heart J.*, 1988; Vol. 9; (Suppl. H), 11–14.
8. Bruna R.D., Pinet F., Corvol P., Kurtz A. Calmodulin antagonists stimulate renin secretion and inhibit renin synthesis in vitro. *Am J. Physiology*, 1992; Vol. 262; F397–F402.
9. Churchill P.C. Second messengers in renin secretion. *Am J. Physiology*, 1985; Vol. 249; F175–F184.
10. Park C.S., Chang S.-H., Lee H.S. et al. Inhibition of renin secretion by Ca through activation of myosin light chain kinase. *Am J. Physiol.*, 1996; Vol. 271; 242–247.
11. Lew R., Summers R.J. The distribution of beta-adrenoreceptors in dog kidney: an autoradiographic analysis. *Eur. J. Pharmacol.*, 1987; Vol. 140; 1–11.
12. Алмазов В.А., Шляхто Е.В. Артериальная гипертензия и почки. СПб.: Издательство СПбГМУ, 1999; 43–61.
13. Kurtz A., Bruna R.D. et al. Role of cGMP as a second messenger of adenosine in the inhibition of renin release. *Kidney Int.*, 1988; Vol. 33; 798–803.
14. Licht N.R., Izzo J.L. Humoral effect of norepinephrine on renin release in humans. *Am J. Hypertension*, 1989; Vol. 2; 788–791.
15. Мазо Е.Б., Какителашвили В.Я. и др. Диагностическое значение определения простагландинов у больных нефрогенной артериальной гипертензией // *Урология и нефрология*, 1991; 4: 21–24.
16. Wagner G., Jensen B.L., Kramer B.K., Kurtz A. Control of the renal renin system by local factors. *Kidney Int.*, 1998; Vol. 54; (Suppl. 67); S78–S83.
17. Sealey J.E. Evidence for cardiovascular effect of prorenin. *J. Human Hypertens.*, 1995; Vol. 9; 381–384.
18. Gilbert M.T., Sun J. Mechanisms for the coordinated synthesis and secretion of renin. *Am J. Hypertension*, 1995; Vol. 8; 50A (Abstract).
19. Cowley A.W., Roman R.J. The role of the kidney in hypertension. *JAMA*, 1996; Vol. 275; 1581–1589.
20. Hall J.E., Guyton A.C., Mizelle H.L. Role of the renin-angiotensin system in control of sodium excretion and arterial pressure. *Acta Physiol. Scand.*, 1990; Vol. 139; (Suppl. 591), 48–62.
21. Goldsmith S.R. Angiotensin II potentiates the arterial pressure response to volume loading in human. *Am J. Hypertension*, 1994; Vol. 7; 767–771.
22. Seidelin P.H., McMurray J.J., Struthers A.D. Mechanisms of the antinatriuretic action of Physiological doses of angiotensin II in man. *Clin. Sci.*, 1989; Vol. 76; 653–658.
23. Wang T., Giebisch G. Effects of angiotensin II on electrolyte transport in the early and late distal tubule in rat kidney. *Am J. Physiol.*, 1996; Vol. 271; F143–F149.
24. Petti-Peterdi J., Bell P.D. Regulation of macula densa Na:H exchange by angiotensin II. *Kidney Int.*, 1998; Vol. 54; 2021–2028.
25. Тареева И.Е. Механизмы прогрессирования гломерулонефрита. *Тер. архив*, 1996; 68; 6: 5–10.
26. Benigni A., Remuzzi G. Mechanism of progression of renal disease: growth factors and related mechanisms. *J. Hypertension* 1998; Vol. 16; Suppl. 4; S9–S12.
27. Мухин Н.А., Балкаров И.М. Тубулоинтерстициальный нефрит и артериальная гипертензия – клиническое и популяционное значение // *Тер. архив*, 1997; 69; 6: 5–10.
28. Шудутко Б.И. Артериальная гипертензия и почки // *Нефрологический семинар-95*, СПб.: ТНА, 1995; 164–168.
29. Зилва Дж. Ф., Пэннелл П.Р. Регуляция секреции гормонов в передней доле гипофиза // *Клиническая химия в диагностике и лечении*. М.: Медицина, 1998; 140–154.
30. Brooks V.L., Reid I.A. Interaction between angiotensin II and the baroreceptor reflex in the control of adrenocorticotrophic hormone secretion and heart rate in conscious dogs. *Circ. Res.*, 1986; Vol. 58; 816–828.
31. Jenkins T.A., Allen A.M. et al. Interaction of angiotensin II with central catecholamines. *Clin. Exper. Hypertens* 1995; Vol. 17; 267–280.
32. Romero J.C., Knox F.G. Mechanism underlying pressure-related natriuresis: the role of the renin-angiotensin and prostaglandin systems. *Hypertension* 1988; Vol. 11; 723–738.

33. Jackson EK, Garrison JC. Renin and angiotensin. In: Hardman J.G., Molinoff P.V. et al., eds. – Goodman & Gilman's. The pharmacological basis of Therapeutics. 9th ed. New York, NY: Mc Grau Hill; 1996. 733–758.

34. Tallant EA, Ferrario CM. Biology of angiotensin II receptor inhibition with a focus on losartan: a new drug for the treatment of hypertension. Expert. Opin. Invest. Drug. 1996; vol. 5; 1201–1214.

35. Yamada T, Horichi M, Dzau VJ. Angiotensin II type 2 receptor mediates programmed cell death. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1996; vol. 93; 156–160.

36. Criscione L, de Gasparo M, Bublmayer P. et al. Valsartan: preclinical and clinical profile of an antihypertensive angiotensin-II antagonist. Cardiovasc. Drug Rev. 1995; vol. 13; 3: 230–250.

37. Maric C, Aldred G.P. et al. Angiotensin II inhibits growth of cultured embryonic renomedullary interstitial cells through the AT 2 receptor. Kidney Int., 1998; Vol. 53; 92–99.

38. Johnston CI. Biochemistry and pharmacology of the renin-angiotensin system. Drugs., 1990; Vol. 39; Suppl. 1; 21–31.

39. Bernstein K, Marrero M, Schieffer B, Paxton W. Mechanism of angiotensin II mediated intracellular signaling. Am J. Hypertension, 1995; Vol. 8; 28A.

40. Liao Y, Husian A. The chymase-angiotensin system in humans: biochemistry, molecular biology and potential role in cardiovascular disease. Can. J. Cardiol., 1995; Vol. 11 (Suppl. F), 13F–19F.

41. Malhotra R, Sadoshima J, Brosius F.C., Izumo S. Mechanical stretch and angiotensin II differentially upregulate the renin-angiotensin system in cardiac myocytes in vitro. Circ. Res. 1999; vol. 85; 2: 137–146.

42. Лифшиц НЛ, Кутырина ИМ. Роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в патогенезе артериальной гипертензии при хронической почечной недостаточности. Тер. архив, 1999; 6: 64–67.

43. Odar-Cederlof I, Ericson F, Theodorsson E, Kjellstrand C.M. Is neuropeptide Y a contributor to volume-induced hypertension? Amer. J. Kidney Dis. 1998; vol. 31; 5: 803–808.

44. Ye S, Ozgur B, Campese VM. Renal afferent impulses, the posterior hypothalamus, and hypertension in rats with chronic renal failure. Kidney Int. 1997; vol. 51; 722–727.

45. Blaustein M. Endogenous ouabain: Role in the pathogenesis of hypertension. Kidney Int. 1996; vol. 49; 1748–1753.

46. De Wardener H. The primary role of the kidney and salt intake in the etiology of essential hypertension. Clin. Sci. 1990; vol. 79; 193–200.

Ретроспективное исследование эффективности двух схем применения хлорбутина у детей с гормоночувствительным нефротическим синдромом

В.В. Длин, И.М. Османов, Д.В. Пахомов, Е.С. Москалева
МНИИ педиатрии и детской хирургии МЗ РФ, отдел нефрологии

Ключевые слова: дети, нефротический синдром, гормоночувствительность, гормонозависимость, хлорбутин.

В настоящее время продолжается поиск наиболее эффективных вариантов лечения детей с нефротическим синдромом (НС). Большая часть случаев НС у детей при первичном гломерулонефрите связана с минимальными изменениями в гломерулах, из которых около 95% – гормоночувствительные (ГЧНС). Прогноз при этом варианте НС в большинстве случаев благоприятный. Основная проблема лечения ГЧНС заключается в рецидивировании процесса, которое у 70–80% принимает часторецидивирующий или гормонозависимый характер [5]. По определению Международного исследования почек у детей (ISKDC) [12], часторецидивирующий НС (ЧРНС) – это ГЧНС, дающий рецидивы 4 и более раз в год или 2 и более раз в 6 месяцев при условии соблюдения правильных режимов лечения; гормонозависимый НС (ГЗНС) – это ГЧНС, при котором обострения развиваются или при снижении дозы преднизолона, или в течение 2 недель после его отмены («быстрые рецидивы»), или в течение месяца после отмены преднизолона («отсроченные рецидивы»).

Больные с ЧРНС и ГЗНС вынуждены длительное время получать преднизолон, и, как правило, страдают от осложнений (стероидотоксичность), к которым относятся образование язв желудка и 12-перстной кишки, стероидный диабет, катаракта, остеопороз, артериальная гипертензия, стероидный психоз и др. Вместе с тем имеются данные, что прогноз заболевания при его частом рецидивировании ухудшается.

Среди альтернативных методов лечения НС основное место до настоящего времени занимают алкилирующие агенты – хлорбутин и циклофосфан. Установлено, что при использовании этих препаратов удлиняется ремиссия ГЧНС, удается отменить преднизолон у больных с ГЗНС, что приводит к исчезновению проявлений стероидотоксичности, улучшению течения заболевания [1, 3, 8].

Хлорбутин (лейкеран) относится к группе иммунодепрессивных препаратов антимиотического воздействия. Это алкилирующий агент, подавляющий клеточное деление. Химическая формула: 3-[(пара-бис-в-Хлорэтил)-аминофенил]-масляная кислота. Механизм действия хлорбутина заключается в присоединении алкильных групп к важным биологическим веществам, особенно к нуклеиновым кислотам. В молекуле ДНК алкилирующая группа связывается с гуанином, что ведет или к разрушению молекулы, или ее деспирализации, в результате чего прерывается необходимая для клеточного деления репликация ДНК. Также происходит инактивирование других биологически активных макромолекул. Алкилирующие соединения действуют в любой фазе клеточного цикла, а также на клетку в состоянии покоя [4].

Клинический опыт показывает, что эффективность глюкокортикоидных и цитостатических препаратов неодинакова как при различных, так и при однотип-