

гломерулонефрит, который отмечается в значимом числе случаев. Морфологическое исследование почек является важнейшим методом диагностики тяжести течения и прогноза заболевания у военнослужащих.

## Б.2. Механизмы прогрессирования, нефропротекция

Соевая диета в сочетании с питьевой водой, обогащенной  $\text{Ca}^{2+}$ , как метод коррекции экспериментальной уремии

**О.Н. Береснева, М.М. Парастаева, Г.Т. Иванова, А.Г. Кучер, В.А. Добронравов, О.В. Митрофанова**  
**НИИ нефрологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета**  
**им. акад. И.П. Павлова, Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН,**  
**г. Санкт-Петербург**

Лечебное питание играет существенную роль в замедлении прогрессирования хронической болезни почек, уменьшении проявлений уремической интоксикации, нарушений фосфорно-кальциевого обмена. Особый интерес представляют соевые белковые изоляты, обладающие высокой биологической ценностью и практически не содержащие фосфора. Целью данной работы являлось исследование влияния соевой диеты (соевый изолят SUPRO-760) и питьевой воды, обогащенной  $\text{Ca}^{2+}$ , на биохимические показатели сыворотки крови крыс с уремией. Эксперименты проводились на самцах крыс Wistar, подвергнутых 5/6 нефрэктомии (НЭ). Исследованы следующие группы животных: 1) крысы с НЭ ( $n = 13$ ), получавшие стандартную диету (20% животного белка – 3 г белка/100 г массы тела в сутки) и питьевую воду, содержащую 8 мг/л  $\text{Ca}^{2+}$ ; 2) крысы с НЭ, получавшие 10% SUPRO-760 в диете (1,5 г белка/100 г массы) и 120 мг/л  $\text{Ca}^{2+}$  в воде ( $n = 15$ ); 3) контрольная группа ( $n = 18$ ) получала стандартную диету и 8 мг/л  $\text{Ca}^{2+}$  в воде. Через 2 месяца после НЭ у крыс 1-й группы

в сыворотке крови по сравнению с контролем увеличивались концентрации мочевины ( $16,2 \pm 0,12$  и  $4,88 \pm 0,64$  ммоль/л,  $p < 0,001$ ), фосфора ( $2,6 \pm 0,1$  и  $1,72 \pm 0,10$  ммоль/л,  $p < 0,001$ ), холестерина ( $1,6 \pm 0,12$  и  $1,34 \pm 0,08$  ммоль/л,  $p < 0,01$ ); снижались – общего кальция ( $1,92 \pm 0,09$  и  $2,4 \pm 0,15$  ммоль/л,  $p < 0,01$ ) и альбумина ( $23,29 \pm 0,74$  и  $26,44 \pm 1,18$  г/л,  $p < 0,01$ ). В то же время у животных 2-й группы выраженность уремии (концентрация мочевины в сыворотке крови:  $6,93 \pm 0,45$  ммоль/л,  $p < 0,01$ ) и фосфатемии ( $2,1 \pm 0,08$  ммоль/л,  $p < 0,05$ ) были достоверно меньше, чем в 1-й группе, гипокальциемия не выявлялась. Уровни сывороточного холестерина ( $1,47 \pm 0,1$  ммоль/л) и альбумина ( $28,45 \pm 0,68$  г/л) значимо от контроля не отличались. Таким образом, использование 10% соевой диеты и питьевой воды, обогащенной  $\text{Ca}^{2+}$ , замедляет прогрессирование экспериментальной уремии, нормализует содержание общего кальция в сыворотке крови у крыс с НЭ, не способствуя развитию белково-энергетической недостаточности.

## Клинические проявления прогрессирования наследственных нефропатий в детском возрасте

**М.С. Игнатова, Ф.Д. Цаликова, О.В. Шатохина, С.А. Кирилина, Х.И. Курбанова**  
**ФГУ НИИ педиатрии и детской хирургии Росздрава, г. Москва**

**Цель работы.** Проанализировать клинические проявления прогрессирования основных наследственных нефропатий (НН) у детей.

**Пациенты и методы.** 200 детей с синдромом Альпорта (СА), 34 ребенка с поликистозной болезнью почек (ПБП), 6 детей с синдромами Дениса–Драша и Фрайзера, единичные больные с нефронофтисом 1-го и 2-го типов. Обследование в динамике развития болезни включало определение уровня АД, протеинурии, клубочковой фильтрации, креатинина крови ( $K_{кр}$ ).

**Результаты.** В процессе более 20-летнего наблюдения за развитием СА у детей отмечено, что наиболее тяжелое течение с экстраренальными проявлениями и ранним развитием ХПН отмечается при наличии делеции COL4A5; более благоприятное с изолированной

гематурией – при точковой мутации в том же гене. У 4 мальчиков с СА ХПН развилась в возрасте до 15 лет. Была произведена трансплантация, после которой они прожили еще 15 лет. В динамике наблюдения за прогрессированием СА выявлялось, что преимущественно у мальчиков с 8–9 лет появляется постепенно нарастающая протеинурия. С 11–12 лет отмечалась тенденция к повышению АД, причем несколько раньше у некоторых из них можно было отметить скрытое повышение АД при использовании суточного мониторинга. К 14–15 годам снижалась клубочковая фильтрация и у части детей повышался  $K_{кр}$ . При ПБП в детском возрасте развитие начальной фазы ХПН отмечено в основном при аутосомно-рецессивной ПБП. У этих же детей по сравнению с больными с аутосомно-доминантной ПБП

отмечалось более выраженное нарушение клеточной биоэнергетики на основании данных изучения митохондриальных ферментов лимфоцитов крови, наличия лактатацидоза и изменений перекисного окисления липидов, что, очевидно, говорило о явлениях ишемизации почечной ткани как предиктора прогрессирования болезни. При генетически детерминированном нефротическом синдроме (НС), связанном с болезнью Дениса–Драша и Фрайзера прогрессированию болезни способствовало использование в лечении преднизолона и иммуносупрессантов. Нефронофтиз 1-го и 2-го типов диагностировались у больных, как правило, в дошкольном возрасте в связи с появлением анемии, артериальной гипотонии, полиурии. При дальнейшем

прогрессировании не отмечалось повышения калия крови и только в терминальной ХПН отмечалось повышение  $K_{cr}$ .

**Заключение.** Наблюдение за динамикой развития НН показывает, что отмечаются различные варианты прогрессирования заболевания. ХПН чаще возникает у мальчиков подросткового возраста с СА, у детей с аутосомно-рецессивной ПБП, при использовании иммуносупрессантов при генетически детерминированном НС. Появление первых признаков прогрессирования нацеливает на использование ренопротективных средств.

## Возможности комбинированной нефропротекции при диабетической нефропатии

О. Кузьменко<sup>1</sup>, М. Лутошкин<sup>1</sup>, М. Самойлов<sup>2</sup>

<sup>1</sup> МУЗ Вологодская городская больница № 1,

<sup>2</sup> Амбулатория Главного управления Банка России по Вологодской области, г. Вологда

В последние годы все шире обсуждается вопрос о возможностях комбинированной терапии ингибиторами АПФ и антагонистами рецепторов к АП у больных с почечной патологией, так как оба класса препаратов в отдельности показали свои нефропротективные свойства. Однако безопасность такой комбинации в отношении эффектов на почечную гемодинамику и возможности нарастания азотемии пока еще окончательно не доказана.

**Цель исследования:** оценить нефропротективное воздействие одновременного назначения ингибитора АПФ (моноприл) и антагониста рецепторов к ангиотензину II (апровель) в индивидуально подобранной дозе у пациентов с ДН в стадии выраженной протеинурии с начальными проявлениями нарушения функции почек. Наблюдались 14 пациентов (ДН-СД II типа – 10 пациентов, СД I типа – 4 пациента), средний возраст – 56,7 ± 10,3 лет, креатинин – 0,161–0,199 ммоль/л; СКФ – 40–30 мл/мин; СПБ – 0,65–2,2 г; АД: 165/100–180/110 мм рт. ст.

Проводилась терапия: моноприл 10–30 мг/сут (средняя доза – 15,5 мг) + апровель 50–150 мг/сут (средняя доза – 75 мг) и необходимая специальная терапия. Время наблюдения от 18 до 24 месяцев. Переносимость лечения была хорошей. Каких-либо побочных явлений, потребовавших отмены назначенных препаратов не наблюдалось. Оценка исследуемых параметров проводилась у пациентов в состоянии полной компенсации углеводного обмена – при нормальных показателях уровня глюкозы крови и гликированного гемоглобина.

САД достоверно снизилось с 168,1 ± 6,9 до 143,9 ± 2,5 мм рт. ст. к 6-му месяцу и удерживалось в пределах 130,9 ± 2,4 мм рт. ст. все время наблюдения. ДАД достоверно снизилось с 103,4 ± 4,8 до 91,3 ± 1,3 мм рт. ст. к

6-му месяцу и удерживалось в пределах 84,7 ± 1,5 мм рт. ст. все время наблюдения. Одновременно с улучшением показателей гемодинамической составляющей ДН регистрировалось – статистически достоверное снижение протеинурии: с 1,7 ± 0,4 до 0,8 ± 0,07 г/сут, которая в дальнейшем не превышала 0,4 ± 0,03 г/сут. СКФ имела незначительную тенденцию к улучшению: от 34,9 ± 0,9 до 36,7 ± 1,1 мл/мин. Аналогичные данные были получены и по уровню креатинина: от 0,182 ± 0,014 до 0,178 ± 0,016 ммоль/л.

Альбуминурия вызывает локальный токсический эффект, приводящий к развитию асептического воспаления, в ходе которого стимулируется локальный синтез АП. Избыток АП приводит к еще большему спазму выносящей артерии и еще большей ишемии нефрона, еще большей потере белка через почечный фильтр.

Усиление синтеза АП одновременно стимулирует синтез альдостерона. Повышение уровня альдостерона стимулирует функцию фибробластов и отложение в большом количестве коллагена. Этот процесс приводит к довольно быстрому уменьшению числа функционирующих клубочков, то есть к сморщиванию почек.

Все выше перечисленные патологические процессы протекают одновременно, а это предопределяет одновременно как сложность, так и обязательность комплексной нефропротективной терапии: с применением у пациентов с ДН как ингибитора АПФ (моноприл), так и антагониста рецепторов ангиотензина II (апровель).

## Эффективность ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента при лечении мезангиопролиферативного гломерулонефрита

**Т.П. Куприянова, М.И. Хасанова, Л.И. Хуртина, Э.А. Хусаенова**  
Городская больница № 5, г. Казань

Под нашим наблюдением в течение 3 лет находилось две группы больных с мезангиопролиферативным гломерулонефритом, проявившимся изолированным мочевым синдромом. Первая группа больных (27 больной) получала лечение препаратами.

С дезагрегационными свойствами (дипиридамолом, ацетилсалициловая кислота в малых дозах). Во второй группе (21 больной) – к дезагрегантам были добавлены ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (эналаприл). На фоне проводимой терапии функция

почек в обеих группах оставалась сохраненной, однако в первой группе наблюдалась тенденция к постепенному снижению скорости клубочковой фильтрации. Протеинурия также сохранялась в обеих группах, однако во второй группе наблюдалось уменьшение ее выраженности. Таким образом, целесообразно при лечении мезангиопролиферативного нефрита включение в терапию ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента длительными курсами (не менее 3 лет).

## Применение сулодексида в лечении больных с начальной стадией хронической почечной недостаточности

**Н.В. Михайлова, М.И. Идову**  
ГОУ ВПО Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова,  
г. Санкт-Петербург

Хроническая почечная недостаточность (ХПН) в Северо-Западном регионе России ХПН выявляется с частотой 100–120 на 1 млн населения. Поиск новых эффективных методов лечения, способных замедлить прогрессирование ХПН и тем самым уменьшать число больных, нуждающихся в заместительной терапии, занимает одно из центральных мест в современной нефрологии.

Морфологический субстрат ХПН – гломерулосклероз, характеризующийся, независимо от первичной патологии почек, запустеванием клубочков, склерозом мезангия и экспансией внеклеточного матрикса. Доказано, что в гломерулярной базальной мембране почек гепарансульфат тормозит развитие склеротических процессов в почках, блокируя пролиферацию мезангиальных клеток и гиперпродукцию внеклеточного матрикса. Сулодексид является естественным продуктом, полученным из слизистой оболочки тонкой кишки свиньи. Он содержит гепарансульфат и дермансульфат.

**Цель работы:** изучение клинической эффективности применения сулодексида у больных с начальной стадией ХПН на основании оценки его влияния на состояние почечных функций.

**Материалы и методы.** Для решения поставленных задач обследовано 36 пациентов (21 женщина и 15 мужчин) с начальной стадией ХПН. Средний возраст пациентов составил  $39,20 \pm 1,8$  года. Длительность заболевания –  $11,3 \pm 2,3$  года. Длительность наблюдения больных 3–4 года. В среднем уровень креатинина плазмы в группах составил –  $0,27 \pm 0,02$  ммоль/л. Уровень  $\beta_2$ -макроглобулина ( $\beta_2$ -Мг) плазмы в среднем по группе составил  $7,0 \pm 0,4$  мг/л, что было достоверно выше, чем в группе здоровых ( $1,9 \pm 0,5$  мг/л). Повышение уровня  $\beta_2$ -Мг в плазме отражает либо увеличение его синтеза, либо

понижение скорости гломерулярной фильтрации. Все пациенты методом случайной выборки были разделены на две группы. Первую группу составили 19 больных, которые дополнительно к симптоматической терапии получали сулодексид по схеме: 600 ЛЕ внутримышечно в течение 20 дней, далее по 250 ЛЕ перорально два раза в день в течение 30 дней. Во вторую группу вошли 17 больных, получавших только симптоматическую терапию, включающую в себя гипотензивные, сосудистые препараты, адсорбенты, препараты кальция.

**Результаты.** Нами было отмечено, что после курса терапии сулодексидом улучшились клинико-лабораторные показатели больных: уменьшилась выраженность гематурии ( $p < 0,0001$ ), цилиндрурии ( $p < 0,001$ ), отмечалось уменьшение показателей СРБ с  $3,4 \pm 0,5$  до  $1,4 \pm 0,2$  г/24 ч ( $p < 0,05$ ), уровень фибриногена снизился с  $3,5 \pm 0,2$  до  $2,4 \pm 0,1$  г/л ( $p < 0,05$ ). Отмечалось увеличение клиренса креатинина (Ссr) с  $28,2 \pm 5,8$  до  $38,5 \pm 8,4$  мл/мин. Уровень креатинина сыворотки (Сr) снизился до  $0,21 \pm 0,02$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ). Отмечено значительное снижение  $\beta_2$ -Мг плазмы и в среднем составил  $3,9 \pm 0,2$  ( $p < 0,05$ ). Среди больных, получавших повторные курсы сулодексида, обострения заболевания не отмечалось, а также Ссr и Сr оставались на том же уровне. В группе сравнения достоверных изменений лабораторных показателей не отмечалось. У лиц этой группы отмечались ежегодные обострения, что ускорило прогрессирование почечной недостаточности.

**Выводы.** Применение сулодексида целесообразно у больных с начальными стадиями ХПН, так как оказывает положительное влияние на функциональное состояние почек и, вероятно, замедляет прогрессирование почечной недостаточности.

## Эффективность ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом (ПМР)

**С.С. Паунова, А.Г. Кучеренко, И.Е. Смирнов, Е.Б. Ольхова, Н.Л. Гольцова,  
Л.А. Ревенкова, Л.И. Цукерман, Г.А. Серова**  
Российский государственный медицинский университет, г. Москва

Замедление развития фиброза почек под влиянием иАПФ и широко известный ренопротективный эффект этих препаратов явились основанием для применения их у 98 детей в возрасте от 5 до 15 лет с ПМР с целью повышения эффективности терапии и изучения влияния иАПФ на продукцию медиаторов воспаления, фиброгенеза и апоптоза. По степени структурно-функциональных изменений почек больные были распределены в три группы: 1-я группа (47 чел.) – дети с пузырно-мочеточниковым рефлюксом без рентгенологических и эхографических признаков рефлюкс-нефропатии (РН), 2-я (38 чел.) – больные с ПМР и ультразвуковыми изменениями почечной паренхимы, 3-я (23 чел.) – пациенты с ПМР и рентгенологическими признаками нефросклероза (НС). Больным был назначен энап в дозе 2,5 мг ежедневно утром в течение 6 месяцев на фоне стандартного лечения уросептиками и физиотерапии, что не влияло на системное артериальное давление и не вызывало каких-либо других побочных действий. Перед назначением энапа и через 6 месяцев на фоне лечения иАПФ проводилось определение в суточной моче и крови концентрации про- и противовоспалительных интерлейкинов (ИЛ), гуморальных факторов роста, маркеров апоптоза,  $\beta_2$ -микроглобулина. Оценку анатомо-функционального состояния почек и интраартериальной гемодинамики проводили при помощи УЗИ с доплерографией почечных сосудов.

По результатам нашего исследования уже через полгода после назначения иАПФ у большинства больных с ПМР определялось снижение продукции провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, -8) и факторов роста (ФРФ, ТФР- $\beta$ , ИФР-1) при неизменном или нарастающем уровне ИЛ-10 и уменьшении микропротеинурии. О восстановлении структуры и функции органа свидетельствовала положительная динамика эхографических параметров почек у 86% больных с ультразвуковыми признаками рефлюкс-нефропатии.

Однако дети, отличающиеся низким содержанием ИФР-1 (12 во 2-й группе и 7 – в 3-й), имели разнонаправленные изменения содержания факторов роста и маркеров апоптоза в крови на фоне терапии ингибиторами АПФ. У 8 (из 12) пациентов 2-й группы (с эхографическими признаками РН) отмечалось отчетливое уменьшение содержания в крови ТФР- $\beta$  и ФРФ. Указанные изменения медиаторов фиброгенеза сочетались с нарастанием ИФР-1, коррелирующим со

снижением уровня каспазы-1 в крови ( $r = -0,915$ ,  $p < 0,01$ ). У этих же больных отмечалась и положительная динамика со стороны эхографических характеристик почек. У четверых из 12 детей, несмотря на снижение суточной экскреции с мочой ИЛ-6, -8 и -10, не происходило достоверного изменения показателей ТФР- $\beta$  и ФРФ. Содержание ИФР-1 в крови оставалось низким ( $103,3 \pm 10,4$  нг/мл), а уровень каспазы-1 был повышен ( $62,6 \pm 5,7$  пг/мл). При контрольном ультразвуковом обследовании у них отмечалось сохранение прежних участков поражения почек, у 3 детей появились новые зоны гиперэхогенности паренхимы органа. Однако микропротеинурия при этом уменьшилась в 1,5 раза (с  $24,7 \pm 1,3$  мкг/л до  $16,3 \pm 0,6$  мкг/л,  $p < 0,01$ ).

У большинства больных 3-й группы (с рентгенологическими признаками нефросклероза) на фоне лечения иАПФ происходило умеренное снижение суточной экскреции провоспалительных цитокинов, факторов роста (ТФР- $\beta$  и ФРФ) и каспазы-1. При этом более чем в 2 раза уменьшилась экскреция с мочой  $\beta_2$ -микроглобулина ( $25,8 \pm 0,6$  мкг/л до лечения и  $11,9 \pm 1,3$  мкг/л на фоне иАПФ,  $p < 0,01$ ). Только у детей с изначально низким содержанием ИФР-1 ( $n = 7$ ), где следовало ожидать наиболее тяжелые морфологические изменения в паренхиме почки, назначение иАПФ не привело к достоверному снижению указанных показателей. Однако микропротеинурия уменьшилась и у них ( $27,7 \pm 1,4$  мкг/л до лечения и  $18,9 \pm 0,8$  мкг/л на фоне лечения,  $p < 0,05$ ).

Таким образом, снижение концентрации в крови ИФР-1 на фоне высокого содержания других факторов роста отражает, по-видимому, необратимость фибропластических процессов в почке с активизацией апоптоза в паренхиме органа. Однако и в этом случае назначение иАПФ оказывает ренопротективный эффект, о чем свидетельствует снижение микропротеинурии.

Ингибиторы АПФ обладают выраженным ренопротективным эффектом у больных с ПМР независимо от выраженности структурно-функциональных изменений почечной паренхимы. Назначение этих препаратов детям с нарушениями уродинамики приводит к восстановлению почечной паренхимы на этапе инфильтрации интерстиция воспалительными клетками и препятствует образованию нефросклероза.

## Роль полиморфизмов гена оксида азота (NO) в прогрессировании стероид-резистентного нефротического синдрома у детей

Л.С. Приходина<sup>1</sup>, Е.В. Заклязьминская<sup>2</sup>, Н.В. Полтавец<sup>2</sup>, А.В. Поляков<sup>2</sup>, М.С. Игнатова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГУ МНИИ педиатрии и детской хирургии Росздрава,

<sup>2</sup> Медико-генетический научный центр РАМН, г. Москва

Стероид-резистентный нефротический синдром (СРНС) является одной из ведущих причин развития ХПН у детей. Полиморфизм гена эндотелиальной NO-синтазы (e-NOS) признан центральным участником каскада молекулярных процессов, инициирующих развитие артериальной гипертензии (АГ) – основного клинического маркера прогрессирования патологии почек, конечным результатом которых является нефросклероз.

**Цель исследования.** Установить роль полиморфизмов гена e-NOS в прогрессировании СРНС у детей.

**Материалы и методы.** У 22 детей со СРНС (13 мальчиков/9 девочек; возраст  $14,95 \pm 0,51$  лет), в том числе с мезангиопролиферативным гломерулонефритом (n = 8), фокально-сегментарным гломерулосклерозом (ФСГС) (n = 7), мембрано-пролиферативным ГН (n = 5), мембранозной нефропатией (n = 2) с помощью полиме-

разной цепной реакции исследованы полиморфизмы гена e-NOS: 4a/4b 27bp, T786C и E298D. Длительность катамнестического наблюдения составила  $45,8 \pm 7,4$  месяцев.

**Результаты.** АГ отмечалась у всех детей со следующими полиморфизмами гена e-NOS: 4a4a 27bp, CC T786C и ED E298D, а также у 92,9% больных с TC T786C. В отличие от этого АГ наблюдалась лишь у 71,4% пациентов с 4a4b 27bp полиморфизмом гена e-NOS, 66,7% больных с TT T786C и 77,8% у пациентов с EE E298D.

**Заключение.** Полученные первые данные исследования позволяют рассматривать следующие полиморфизмы гена e-NOS: 4a4a 27bp, CC и TC T786C, ED E298D в качестве возможных генетических предикторов развития АГ, предрасполагающих к прогрессированию СРНС у детей.

## К вопросу о факторах прогрессирования хронической почечной недостаточности

Ж.Д. Семидоцкая, Т.С. Оспанова, И.А. Чернякова, О.С. Бильченко, Т.В. Бездетко, О.И. Мисюра, О.И. Ромаданова, А.В. Авдеева, Т.Ю. Химич

Харьковский государственный медицинский университет, Харьковский областной клинический центр урологии и нефрологии, г. Харьков, Украина

Несмотря на развитие новых методов диагностики и лечения, проблема торможения процессов прогрессирования хронической почечной недостаточности (ХПН) остается актуальной. В связи с этим нами было проведено наблюдение за больными с ХПН разной степени выраженности с целью выявления факторов, способных ускорить или замедлить ее развитие. Под наблюдением находились 307 больных с различной степенью ХПН. Среди больных было 38,6% мужчин и 61,4% женщин в возрасте от 16 до 72 лет. Артериальная гипертензия (АГ), преимущественно «мягкая» и «умеренная», была выявлена у 75% обследуемых больных. Прогрессирование ХПН и снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) коррелировало с длительностью заболевания ( $r = -0,71$ ), уровнем протеинурии и длительностью АГ ( $r = -0,52$ ),  $p < 0,05$ . Во всех группах больных наблюдалась анемия, гипопропротеинемия, гипоальбуминемия и гипергаммаглобулинемия, более выраженные по мере ухудшения функции. Было также выявлено повышение уровня фибронектина плазмы крови при ХПН II ст. ( $p < 0,05$ ) по сравнению с контрольной группой. По мере ухудшения функции почек отмечалась тенденция к его снижению. Уровень фибронектина плазмы прямо коррелировал с выраженностью протеинурии ( $r = +0,6$ ;  $p < 0,05$ ) и обратно – с уровнем мочевины и креатинина крови (соответственно,  $r =$

$-0,97$ ,  $p < 0,05$  и  $r = -0,91$ ,  $p < 0,05$ ).

У обследованных больных выявлена также дислиппротеидемия (ДЛП) в виде тенденции к повышению уровня триглицеридов, ХС ЛПНП и снижению ХС ЛПВП, более выраженные при ХПН II и III ст. Отмечено, что ДЛП чаще наблюдалась и была более значительной у мужчин, больных старше 40 лет, лиц с АГ и потерей белка более 1 г/сут. Кроме того, уже на ранних этапах снижения функции почек наблюдалось повышение уровня гомоцистеина в сочетании с ДЛП, нарастала по мере снижения СКФ. Отмечена положительная корреляционная зависимость между уровнем гомоцистеина и всеми атерогенными фракциями липидов и отрицательная – с ХС ЛПВП.

У 32 больных с ХПН на фоне хронического гломерулонефрита (ХГН) была исследована функция внешнего дыхания (ФВД). Анализ результатов позволяет сделать вывод о том, что ХПН сопровождается нарушением легочной вентиляции. Так, при ХПН I ст. наблюдается изменение показателей ФВД в виде снижения ФЖЕЛ до 0,936, ОФВ1 до 0,885, МОС50 до 0,830 и МОС25 до 0,857 отн. ед. При ХПН II ст. все анализируемые показатели приходят к норме, а при ХПН III и IV ст. происходит снижение вентиляционной способности легких преимущественно по рестриктивному типу.

Таким образом, результаты работы свидетельствуют

ют о наличии ряда закономерностей в сроках появления ХПН и темпов ее прогрессирования. Особенно неблагоприятным является сочетание дислипидемии, артериальной гипертензии и протеинурии, которые способствуют прогрессированию ХПН и развитию атеросклероза. ХПН сопровождается нарушением легочной вентиляции, при этом рестриктивные изменения носят мало обратимый характер. Следу-

ет отметить, что ни один из рассмотренных выше факторов не действует изолированно и не может рассматриваться как единственный фактор. Поэтому своевременно начатая антигипертензивная, противовоспалительная терапия, коррекция дислипидемии могут тормозить скорость прогрессирования ХПН.

## Клиническое значение определения профиброгенных медиаторов в моче и ткани почки больных хроническим гломерулонефритом

**Н.В. Чеботарева, И.Н. Бобкова, Л.В. Козловская, В.А. Варшавский, Н.А. Мухин**  
Кафедра терапии и нефрологии, г. Москва

**Цель исследования.** Определить значение мочевой экскреции основных профиброгенных медиаторов – моноцитарного хемотаксического протеина (MCP-1) и трансформирующего фактора роста- $\beta_1$  (TGF- $\beta_1$ ) у больных ХГН для оценки активности иммунного воспаления и степени выраженности тубулоинтерстициального фиброза (ТИФ). У 63 больных активным ХГН (I группа – с умеренным мочевым синдромом, II группа – с нефротическим синдромом (НС), III группа – с высокой протеинурией, артериальной гипертензией и прогрессирующей почечной недостаточностью) изучена экскреция с мочой MCP-1 и TGF- $\beta$  методом ELISA. Контрольную группу составили 12 здоровых лиц. Проведена морфометрия 25 биоптатов почек с измерением площади интерстиция, степени клеточной воспалительной инфильтрации интерстиция, а также степени интерстициальной экспрессии  $\alpha$ -ГМА – основного маркера миофибробластов.

Уровень мочевой экскреции MCP-1 во всех группах больных активным ХГН был выше, чем у здоровых лиц (0,34 пг/мл (0,21–0,86),  $p < 0,01$ ), причем у больных с НС (II группа) достоверно выше (7,85 пг/мл (4,6–16)), чем у больных с умеренным мочевым синдромом (4,08 пг/

мл (1,7–7,6) – I группа). Особенно высоким мочевой показатель MCP-1 был у больных III группы (31,0 пг/мл (21–58)). Уровень TGF- $\beta$  был также выше у больных ХГН, чем у здоровых лиц (0,2 пг/мл (0–0,4)). Экскреция TGF- $\beta$  зависела, главным образом, от величины креатининемии ( $R_s = 0,72$ ,  $p = 0,0007$ ), наиболее высокой она была у больных с тяжелым прогрессирующим течением нефрита со стойким нарушением функции почек 3,0 пг/мл (2,2–4,6) (III группа). Выявлена прямая корреляция между уровнем экскреции MCP-1 с мочой и выраженностью воспалительной клеточной инфильтрации интерстиция ( $R_s = 0,8$ ,  $p < 0,001$ ). Мочевые показатели MCP-1 и TGF- $\beta$  коррелировали и с величиной ТИФ, оцененной по площади интерстиция ( $R_s = 0,78$ ,  $p < 0,001$  и  $R_s = 0,5$ ,  $p < 0,05$  соответственно) и с количеством основных продуцентов ТИФ – интерстициальных миофибробластов, экспрессирующих  $\alpha$ -ГМА ( $R_s = 0,64$ ,  $p < 0,05$  и  $R_s = 0,65$ ,  $p < 0,05$  соответственно).

**Результаты исследования** демонстрируют важную роль MCP-1 и TGF- $\beta_1$  в процессе ремоделирования тубулоинтерстиция. Мочевые показатели являются маркерами ТИФ и могут использоваться в качестве критериев активности и прогноза ХГН.

## Способность к концентрированию мочи у больных сахарным диабетом типа 1

**М.А. Шабунин, И.Г. Каюков, Ю.А. Ермаков, Ю.А. Никогосян, Л.Н. Куколева**

Кафедра пропедевтики внутренних болезней, НИИ нефрологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, г. Санкт-Петербург

Под наблюдением состояло 65 больных сахарным диабетом типа 1 (СД). У всех пациентов проведено исследование функционального состояния почек, в том числе с оценкой способности к максимальному концентрированию (МК) мочи в условиях умеренной и 18-часовой водной депривации. По тяжести диабетической нефропатии (ДН) все пациенты были разделены на три группы согласно классификации С.Е. Mogensen. В первую вошло 14 больных с отсутствием признаков клинически манифестной ДН (стадии I–III по клас-

сификации С.Е. Mogensen). Во вторую – 41 пациент (стадия IV ДН), в третью – 10 человек (стадия V ДН). В качестве дополнительного классификационного подхода было использовано распределение тех же 65 пациентов по способности к МК. На основе этого принципа было выделено четыре группы сравнения: группа I – максимально достигнутая осмоляльность мочи  $< 600$  мосм/кг  $H_2O$ ; группа II – от 601 до 800; группа III – от 801 до 950; группа IV – более 950. Способность к МК достоверно снижалась с нарастанием стадии ДН

( $p < 0,05$  во всех случаях). Выборки, выделенные по стадии ДН, статически существенно не различались по возрасту и полу. Продолжительность СД в первой группе (ДН 0–III ст.) оказалась ниже только при сравнении с третьей (ДН V ст.). При сопоставлении первой группы с последующими отмечено возрастание уровня среднего АД, тяжести диабетической ретинопатии и нейропатии, выраженности протеинурии, отеков ( $p < 0,01$  во всех случаях). Различия между второй и третьей группами проявились в более выраженной периферической нейропатии и более высокой скорости оседания эритроцитов у больных с ДН V ст. С другой стороны, даже незначительные сдвиги в способности к МК, при относительно удовлетворительном функциональном состоянии почек в целом, сопровождались

достоверными различиями в отношении ряда клинико-лабораторных показателей. Так, в группе III по сравнению с представителями группы IV наблюдались более высокие уровни протеинурии ( $p < 0,01$ ) и меньшие значения абсолютной концентрации альбумина в сыворотке крови ( $p = 0,019$ ) или альбумино-глобулинового коэффициента ( $p = 0,003$ ). Аналогичные различия не регистрировались при сравнении первой и второй групп, выделенных по стадии ДН. Вероятно, оценка способности к МК у пациентов с СД типа 1 может внести определенный вклад в верификацию ДН на ранних ее стадиях.

## Полиморфизм генов ренин-ангиотензиновой системы при нефротическом синдроме у детей

**Ж.П. Шарнова, А.Н. Цыгин, Е.Е. Тихомиров**

Повышение активности ренин-ангиотензиновой системы, играющей важную роль в поддержании объемного гомеостаза и локальной гемодинамики, приводит при хронических заболеваниях почек к развитию натрий-зависимой артериальной гипертензии и гломерулярной гиперfiltrации, способствующих прогрессирующему снижению почечных функций.

**Цель исследования:** уточнить влияние полиморфных вариантов генов белков ренин-ангиотензиновой системы (РАС) – ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) и ангиотензиногена (АТГ) на возникновение и исход нефротического синдрома (НС) у детей.

Проведен анализ инсерционно-делеционного полиморфизма гена АПФ и T174M (замена треонина на метионин в 174-м положении аминокислотной последовательности) полиморфизма гена ангиотензиногена у больных с нефротическим синдромом.

Не получено достоверных отличий в распределении генотипов и полиморфных вариантов гена АПФ у больных НС ( $n = 80$ ) в сравнении с группой популяционного контроля ( $n = 165$ ) (II – 17,5%, ID – 60%, DD – 22,5% против II – 22,42%, ID – 56,36%, DD – 21,2%). Распределение генотипов АПФ у больных со стероидчувствительным

НС ( $n = 32$ ) (II – 18,75%, ID – 56,25%, DD – 25%) и в группе больных с ФСГС ( $n = 12$ ) (II – 8,33%, ID – 66,67%, DD – 25%) достоверно не отличалось от контроля. Не выявлена связь между генотипами и полиморфными локусами гена АПФ и НС с артериальной гипертензией и гематурией. Не получено статистически значимых отличий в распределении генотипов M174T полиморфизма гена АТГ у больных НС ( $n = 56$ ) по сравнению с контролем ( $n = 89$ ) (TT – 67,8%, TM – 28,57%, MM – 3,57% против TT – 75,2%, TM – 23,59%, MM – 1,12%).

У больных с ХПН в исходе НС ( $n = 15$ ) обнаружено достоверное в сравнении с группой популяционного контроля ( $n = 165$ ) преобладание генотипа DD (46% против 21,2%;  $\chi^2 = 4,44$ ;  $p < 0,05$ ), в то время как достоверных различий в распределении аллельных вариантов и генотипов T174M полиморфизма гена АТГ установлено не было.

Полученные результаты позволяют рассматривать DD генотип I/D полиморфизма гена АПФ в качестве генетического маркера прогрессирования нефротического синдрома до стадии ХПН у детей.

## Нарушения липидного обмена – важный метаболический компонент в механизмах развития хронической болезни почек

**И.Н. Шепилова, И.М. Зубина, Ф.А. Тугушева, И.И. Трофименко**

**Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, НИИ нефрологии, г. Санкт-Петербург**

Исследована сыворотка крови 177 больных хронической болезнью почек (ХБП). Определены уровни первичных и промежуточных продуктов окисления липидов: диеновых конъюгатов (ДК) и оснований Шиффа (ОШ) соответственно. В качестве параметров системы антиоксидантной защиты определялись концентрации жирорастворимого антиоксиданта токоферола (ТФ),

восстановленных сульфгидрильных групп (SH-групп) и альбумина. Кроме того, определены суммарное содержание липидов (ОЛ) в сыворотке крови, а также параметры стандартной липидограммы: суммарный уровень холестерина (ХС), ХС липопротеидов высокой плотности ( $\alpha$ -ХС) и триглицеридов (ТГ) с последующим расчетом содержания ХС во фракции липопротеидов

низкой ( $\beta$ -ХС) и очень низкой плотности (пре- $\beta$ -ХС).

Установлено, что при ХБП происходит достоверное ( $p < 0,05$  во всех случаях) накопление в сыворотке крови ОЛ, ХС, ТГ,  $\beta$ -ХС, пре- $\beta$ -ХС, продуктов липопероксидации – ДК и ОШ, а также снижение содержания SH-групп и  $\alpha$ -ХС.

Проведенный корреляционный анализ установил прямую связь между накоплением ДК и содержанием в сыворотке крови ОЛ ( $r = +0,37$ ,  $p = 0,0001$ ), а также ТГ ( $r = +0,42$ ,  $p = 0,0001$ ) и ХС ( $r = +0,41$ ,  $p = 0,0001$ ). С другой стороны, накопление ОЛ сочетается со снижением уровня SH-групп ( $r = -0,26$ ,  $p = 0,001$ ), что связано, в первую очередь, с гиперхолестеринемией ( $r = -0,32$ ,  $p = 0,0001$ ). Гиперхолестеринемия, естественно, сочетается

с гипоальбуминемией ( $r = -0,32$ ,  $p = 0,0001$ ). Накопление в сыворотке крови ТГ приводит к снижению  $\alpha$ -ХС ( $r = -0,35$ ,  $p = 0,0001$ ) и накоплению ОШ ( $r = +0,22$ ,  $p = 0,007$ ) (во всех случаях число пар сравнения составляет  $n = 149$ ).

Таким образом, на фоне ХБП гиперлипидемия (в частности, гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия) создает благоприятные условия для стимуляции реакций окисления липидов и снижения антиоксидантного потенциала сыворотки крови, что, несомненно, является метаболическим компонентом в механизмах развития заболевания. Коррекция найденных нарушений будет способствовать торможению развития ХБП.