

способствует снижению вероятности нефротоксического эффекта препарата и частоты первично отсроченной функции трансплантата.

Одним из важных достоинств включения в комплексную иммуносупрессию после трансплантации почки ингибиторов пролактина является уменьшение частоты и тяжести кризов отторжения, даже при использовании более низких доз циклоспорина.

В условиях иммуносупрессии, включающей ингибиторы пролактина, уменьшается частота инфекционных осложнений, что связано с использованием при этом более низких доз иммунодепрессантов.

Литература

1. Hardy J, Beauregard H. and Robert F. In progress in Prolactin Physiology and Pathology. Elsevier North Holland, New York. 1978; 361–370.
2. Nady E. and Berczi I. Acta Endocrinology 89, 1978; 530–537, 102, 351–357.
3. Novonba TL, Daniel V. et al. Transplantation Proceedings 1990; vol. 22, 4, 1859–1860.
4. Vanson WJ, Brijker F. Transplantation Proceedings 1997; 1,2, 161–162.
5. Russell D, Martizian L. Prolactin Receptors on Human Lymphocytes and Their Modulation by Cyclosporin. Biochemical and Biophysical Research Communications, 1984; vol. 121, 3, 899–906.

Патогенетическая роль тромбоцитарного оксида азота в формировании нефропатий у детей

С.С. Паунова, А.Г. Кучеренко, Х.М. Марков, Л.А. Ревенкова, Н.Л. Гольцова, Е.А. Темерина, О.В. Анохина, В.И. Комарь
НЦЗД РАМН, РГМУ, Москва

The Pathogenetic Role Of Platelet Nitric Oxide In Children With Nephropathy

S.S. Paunova, A.G. Kycherenko, Ch.M. Marcov, L.A. Revenkova, N.L. Goltsova, E.A. Temerina, O.V. Anokhina, V.I. Komar

Ключевые слова: оксид азота, тромбоциты, пиелонефрит, гломерулонефрит.

С целью изучения роли оксида азота в патогенезе нефропатий у детей обследовано 29 пациентов в возрасте от 4 до 14 лет с заболеваниями мочевой системы различной этиологии и нормальной азотовыделительной функцией почек. В качестве контроля было обследовано 11 здоровых сверстников. Всем детям спектрофотометрическим методом (длина волны 520 нм) определяли биосинтез (из эндогенного субстрата) оксида азота (NO) в тромбоцитах (Тц) по его стабильным метаболитам ($\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$).

Результаты исследований свидетельствуют о важной роли NO в патогенезе нефропатий у детей. Повышенный биосинтез NO в тромбоцитах у детей с заболеваниями почек свидетельствует об активности воспалительного процесса в паренхиме органа. Разница в образовании NO у больных пиелонефритом и гломерулонефритом указывает, по-видимому, на разные механизмы воспаления при этих заболеваниях.

In order to investigate the role of NO in pathogenesis of nephropathy in children we examined 29 patients (from 4 to 14 year old) with different kidney diseases and normal renal function. In all of them NO platelet synthesis was measured by spectrophotometric determination of its stable metabolites ($\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$). The investigation confirms the important role of NO in pathogenesis of kidney diseases. The increased NO platelet synthesis in children with nephropathy is associated with high activity of inflammation in renal tissue. The difference between patients with pyelonephritis and glomerulonephritis may be a reflection of different inflammatory mechanisms of these diseases.

В последние годы особый интерес исследователей вызывают недавно открытые внутриклеточные мессенджеры, в частности, оксид азота (NO), чья роль в регуляции ряда физиологических и патологических процессов в организме подвергается в настоящее время интенсивному

изучению. Так как типовой патологической реакцией, развивающейся в васкуляризированных органах и тканях в ответ на любое местное повреждение, является воспаление, большинство исследователей изучало оксид азота с точки зрения его влияния на микроциркуляцию

Адрес для переписки: 117963, Москва, Ломоносовский пр., 2/62, Научный центр здоровья детей РАМН, отделение нефрологии НЦЗД РАМН

Телефон: (095) 133-43-39. Паунова Светлана Стояновна

в очаге воспаления и взаимодействия с другими биологически активными соединениями [5, 11, 12, 17].

Очевидно, что в процессе воспаления (острого, хронического или «острого внутри хронического») ведущая роль отводится реакции со стороны микроциркуляторного русла в виде кратковременной ишемии, сменяющейся артерио-венозной гиперемией и затем венозным стазом. Повышенная проницаемость капилляров приводит к экссудации, обеспечивающей транспорт защитных агентов в очаг воспаления, локализацию воспаления и т. д. Эти процессы регулируются наряду с гистамином, кининами, лейкотриенами и оксидом азота, тромбоксаном, простаглицлином, что свидетельствует о тесном взаимодействии эндотелия сосудов и кровяных пластинок [13, 15, 16]. С точки зрения микроциркуляции, кроме непосредственно сосудистых эффектов, система L-аргинин-оксид азота регулирует процессы агрегации тромбоцитов, адгезии их и нейтрофилов к сосудистой стенке. Следует отметить взаимодействие этой системы с другими соединениями, влияющими на процессы воспаления и тромбообразования. В отличие от простаглицлина, известного в качестве мощного антиагрегационного фактора, продуцируемого сосудистым эндотелием, оксид азота обладает таким же эффектом, синтезируясь не только в эндотелиоцитах, но и в самих тромбоцитах, сдерживая проагрегационное действие тромбоксана A_2 , осуществляя тем самым саморегуляцию тромбоцитами собственной активности [10, 11, 12]. Иными словами, тромбоцитарный оксид азота является мощным медиатором воспаления, несомненно влияющим на интенсивность и качество этого процесса.

С другой стороны, говоря о влиянии системы L-аргинин-оксид азота на агрегацию и адгезию кровяных пластинок к эндотелию в качестве микроциркуляторного компонента воспалительной реакции, следует помнить и об участии тромбоцитов в процессах воспаления и репарации в качестве источника тромбоцитарных факторов роста, стимулирующих пролиферацию эндотелия и ингибирующих коллагеназы. Это, в свою очередь, способствует накоплению коллагена – важнейшего молекулярного участника фиброплазии, то есть склерозирования [1]. Таким образом, оксид азота, по-видимому, влияет не только на выраженность воспалительного процесса, но и на его исход.

Все вышесказанное позволяет использовать тромбоцит в качестве клетки, отражающей процессы, происходящие в очаге воспаления и непосредственно в эндотелии сосудов.

В настоящее время все больше внимания уделяется системе L-аргинин-оксид азота с точки зрения регуляции межклеточных коммуникаций, нейротрансмиссии, вазодилатации, иммунологической защиты, участия в патогенезе ряда заболеваний [1, 7]. Однако опубликованные материалы, в основном, освещают участие оксида азота в деятельности нервной и сердечно-сосудистой систем [6, 9].

С точки зрения нефрологии оксид азота также представляет большой интерес. Существуют данные о постоянном синтезе оксида азота в эндотелии и гладкомышечных клетках почечных сосудов, мезангиальных клетках клубочка и эпителиальных канальцевых клетках. Благодаря этому NO существенно влияет на регу-

ляцию почечного кровотока, экскреторной функции почек, тубуло-гломерулярного баланса, взаимодействуя с ренин-ангиотензиновой системой и другими биорегуляторами почечных функций. Изменения в биосинтезе оксида азота коррелируют с протеинурией, влияют на механизмы мезангиальной пролиферации, лейкоцитарной инфильтрации, патогенез почечной гипертензии, обструктивных уропатий с нарушением пассажа мочи [7, 8, 16]. Однако до настоящего времени до конца не изучен вопрос об участии оксида азота в патогенезе разного рода воспалительных процессов в почках (пиелонефрит и гломерулонефрит), что представляет несомненный практический и научный интерес.

В данном исследовании произведена попытка определения возможной роли оксида азота в патогенезе ряда патологических состояний почек у детей как в качестве непосредственного инициатора воспалительной реакции, так и вещества, взаимодействующего с другими медиаторами воспаления, и соединения, влияющего на исход процесса воспаления.

Материалы и методы

Нами обследовано 29 детей в возрасте от 4 до 14 лет с заболеваниями мочевой системы различной этиологии. У всех больных не страдала азотовыделительная функция почек, о чем свидетельствовали соответствующие возрастной норме уровни креатинина и мочевины крови. Больные были распределены на 3 группы (рис. 1). Первую (n=7) составили дети с активными проявлениями острого пиелонефрита. Вторую (n=17) вошли больные с хроническим пиелонефритом в фазе клинко-лабораторной ремиссии на фоне пузырно-мочеточникового рефлюкса. Третья группа (n=5) была представлена детьми, страдающими острым гломерулонефритом (преимущественно нефритическим синдромом).

В качестве контроля было обследовано 11 здоровых сверстников.

Всем детям спектрофотометрическим методом (длина волны 520 нм) на спектрофотометре DU-50 фирмы «Beckman» (США) определяли биосинтез (из эндогенного субстрата) оксида азота в тромбоцитах (Тц) по его стабильным метаболитам ($NO_2^- + NO_3^-$).

Для получения изолированных отмывых тромбоцитов брали кровь из локтевой вены в пластиковую пробирку с АСD-буфером (рН 5,0) в соотношении 1:6.

Центрифугированием образца при комнатной температуре (800g × 15 мин) получали обогащенную тромбоцитами плазму, используемую для осаждения клеток. Осаждение тромбоцитарной бляшки производили



Рис. 1. Группы больных: 1 – острый пиелонефрит; 2 – хронический пиелонефрит на фоне ПМР в стадии ремиссии; 3 – острый гломерулонефрит

центрифугированием пробы (800g × 10 мин, при 4 °С), обогащенной тромбоцитами плазмы после добавления к ней эквивалентного количества АСД-буфера.

Осажденные клетки дважды отмывали Ca^{2+} -свободным буфером Тироде, содержащим бычий сывороточный альбумин и глюкозу. В первую порцию отмывочного буфера добавляли гепарин (5 ЕД на 1 мл буфера). Осажденную после отмывки тромбоцитарную бляшку ресуспендировали в 1 мл среды Хенкса и 10 мл образца использовали для подсчета тромбоцитов на счетчике PS-5 фирмы «Medicor» (Венгрия).

Биосинтез оксида азота отмывыми тромбоцитами (2×10^8 клеток) из эндогенного субстрата проводили при 37 °С в течение 1 часа в 1 мл среды Хенкса (рН – 7,4) в среде 4% карбогена. Реакцию останавливали центрифугированием образца при 4 °С в течение 20 мин при 3000g. Определение уровня $NO_2^- + NO_3^-$ производили в 1 мл клеточного супернатанта.

Результаты и обсуждение

У всех больных отмечалось достоверное повышение биосинтеза NO (р < 0,01) по сравнению с контролем ($7,06 \pm 1,02$ мкмоль/л/2 × 10⁸ Тц). При этом самые высокие цифры ($50,6 \pm 5,3$ мкмоль/л/2 × 10⁸ Тц, р < 0,01) выявлены у пациентов, страдающих острым пиелонефритом (рис. 2). По-видимому, это может быть связано с выраженной активностью воспалительного процесса в почках, возможно – с лейкоцитарной инфильтрацией паренхимы почек, необходимостью хемотаксического действия на гранулоциты. Наряду с этим, оксид азота оказывает мощное повреждающее, губительное действие на проникающие в организм микробные клетки, осуществляя таким образом защитную функцию организма [2, 3, 4].

У детей в ремиссии хронического пиелонефрита биосинтез NO был ниже, чем у больных 1 группы ($38,6 \pm 3,7$ мкмоль/л/2 × 10⁸ Тц), однако, также значительно превышал норму (р < 0,01). Подобные изменения в биосинтезе оксида азота могут, вероятно, указывать на сохранение воспалительного процесса в почечной ткани, несмотря на нормальные показатели крови и мочи в отсутствие клинических проявлений активности пиелонефрита. С другой стороны, наличие обструкции мочевых путей, несомненно, приводит к нарушению внутрипочечной гемодинамики (в том числе, микроциркуляции). Это, в

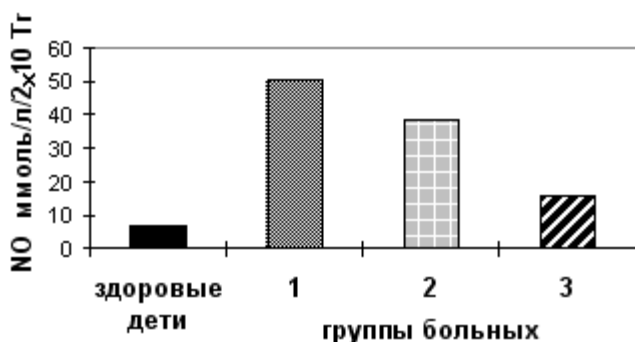


Рис. 2. Содержание оксида азота в тромбоцитах у детей с заболеваниями почек

* – р < 0,01 по сравнению с контролем;

– р < 0,01 между группами

свою очередь, также может приводить к повышенному синтезу NO, который обладает сосудорасширяющим, натриуретическим и диуретическим действием, сходным с таковым у простаноидов [2, 3, 7].

Третья группа пациентов имела самые низкие показатели образования NO ($15,4 \pm 4,3$ мкмоль/л/2 × 10⁸ Тц), однако они в два раза превышали таковые у здоровых детей (р < 0,01). Это может объясняться тем, что при гломерулонефрите происходит инфильтрация клубочков макрофагами и активация мезангиальных клеток [2, 7]. Содержание оксида азота в почках в этом случае может приобретать цитотоксический характер. С другой стороны, мезангиальные клетки, наряду с макрофагами, продуцируют эйкозаноиды, цитокины, различные факторы роста, кислородные радикалы [14], способствующие развитию фиброплазии. В этом случае оксид азота, обладая сосудорасширяющим действием, может вызывать клубочковую гиперфильтрацию, что также приводит к гломерулосклерозу.

Заключение

Таким образом, повышенный биосинтез NO в тромбоцитах у детей с заболеваниями почек свидетельствует об активности воспалительного процесса в паренхиме органа. Разница в образовании NO у больных 1 и 3 групп указывает, по-видимому, на разные механизмы воспаления при пиелонефрите и гломерулонефрите.

Больных 2 группы, находящихся в ремиссии хронического пиелонефрита, но имеющих высокие показатели биосинтеза NO, следует отнести к группе риска по развитию нефросклероза с обязательным регулярным обследованием для определения анатомо-функционального состояния почек и назначения своевременного лечения.

В заключение следует отметить, что все вышеизложенное свидетельствует о важной роли NO в физиологии и патологии почек, о необходимости дальнейших клинических исследований в этой области.

Литература

1. Мазуров В.И. Биохимия коллагеновых белков. М.: Медицина, 1974. 248.
2. Марков Х.М. Окись азота в физиологии и патологии почек // Вестник РАМН. 1996. 7: 73–78.
3. Марков Х.М. О биорегуляторной системе L-аргинин-окись азота. Патол. физиология и эксперим. Тер. 1996; 1: 34–39.
4. Марков Х.М. Окись азота и окись углерода-новый класс сигнальных молекул. Успехи физиол. наук. 1996; 4: т.27; 30–43.
5. Andreoli S. The dark side of nitric oxide: mediator of cell injury. *Pediatr Nephrol.* 1995; 9: 779–82.
6. Anggard E. Nitric oxide: mediator, murderer and medicine. *Lancet.* 1994; v.343; 1199–1206.
7. Bachmann S, Mundel P. Nitric oxide in the kidney: synthesis, localization and function. *Am.J.Kidney Dis.* 1994; vol.24; 1: 112–29.
8. Baylis C., Bloch J. Nitric oxide in renal physiology and pathophysiology. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11; 1955–57.
9. Bredt D., Snyder S. Nitric oxide, a novel neuronal messenger. *Neuron.* 1992; v.8; 3–11.
10. Knowels P, Moncada S. Nitric oxide synthases in mammals. *Biochem J.* 1994; 298; 819–20.
11. Moncada S., Higgs A. The L-arginine-nitric oxide pathway. *New Engl J Med.* 1993; vol.329; 2002–12.
12. Myers P. et al. Vasorelaxant properties of the endothelium-derived relaxing factor more closely resemble S-nitrocysteine than nitric oxide. *Nature.* 1990; vol.345; 161–63.
13. Norris M. et al. Increased nitric oxide formation in recurrent

thrombotic microangiopathies: a possible mediator of microvascular injury. *Am.J.Kidney Dis.* 1996; vol.27; 6: 790-96.

14. Pfeilschifter J. et al. Nitric oxide: an inflammatory mediator of glomerular mesangial cells. *Nephron.* 1993; vol.64; 4: 518-25.

15. Radomsky M., Palmer R., Moncada S. An L-arginine/nitric oxide pathway present in human platelets regulation *Proc.Natl.*

Acad.Sci USA. 1990; vol.87; 5193-97.

16. Star R.A. Southwestern Internal Medicine conference: Nitric Oxide. *Am.J.Med.Sci.* 1993; vol.306; 5: 348-57.

17. Wemmalm Ake et al. Metabolism and excretion of nitric oxide in humans. *Circ Research.* 1993; vol.73; 6: 1121-27.

К вопросу о болезнях почек у новорожденных и детей первых месяцев жизни

Г.А. Маковецкая, Т.В. Козлова

Самарский государственный медицинский университет,

1 городская детская клиническая больница,

Областная клиническая больница им. М.И. Калинина

On Kidney Diseases In Newborns And First Months Of Life Children

G.A. Makovetskaia, T.V. Kozlova

Ключевые слова: новорожденные, патологические состояния перинатального периода, болезни почек, дети-инвалиды.

В работе представлена частота патологии новорожденных и детей первых месяцев жизни по материалам уронефрологического центра (всего 5085 детей). Изучены клинико-функциональные и лабораторные параметры состояния почек у 391 новорожденного ребенка из отделений реанимации и патологии новорожденных. Выявлен полиморфизм проявлений патологии почек у новорожденных и детей первых месяцев жизни. С помощью эхо-доплерографического исследования и комплекса биохимических и клинических методов продемонстрировано доминирование обструктивных нефропатий и врожденных пороков развития мочевой системы в случаях персистирующего мочевого синдрома. По материалам анализа 314 карт детей-инвалидов с заболеваниями органов мочевой системы показано, что обструктивные уropатии, выявленные в первые месяцы жизни, явились причиной инвалидизации 73% детей, имеющих инвалидность в связи с патологией почек.

Frequency of pathology in newborns and the first months infants presented in the study on the material of Urology and Nephrology Center (totally 5085 infants). The clinical-functional and lab tests were investigated in 391 new-borns from intensive care and neonatal pathology units. It was revealed the polymorphism of manifestation kidney pathology. It was also demonstrated predominance of obstructive nephropathy and congenital defects of urinary tract in the cases of persistence of the uric syndrome. The analysis of 314 cases of disability in children with kidney disease showed that in 75% infants the disability was caused by the obstructive uropathy.

В литературе последних лет возрос интерес к проблемам неонатальной нефрологии [2, 10, 15]. Это обусловлено интенсивно развивающейся в настоящее время концепцией о тесной связи внутренней патологии человека с неблагоприятием в антен-, интра- и постнатальном периодах развития организма. Подчеркивается роль в патогенезе хронических заболеваний антенатальных морфологических и функциональных повреждений тканей и органов [6, 14, 19]. Полагают, что одним из главных повреждающих факторов, негативно влияющих на все органы, является гипоксия плода и новорожденного [13]. Показано, что функциональные нарушения, сформированные антенатально, могут манифестироваться не только сразу после рождения, но и в дальнейшем, иногда спустя годы и десятилетия

[5, 8, 9, 17].

Цель настоящего исследования – обобщить некоторые особенности болезней почек у новорожденных и детей первых месяцев жизни на основе медико-социального анализа и клинических наблюдений.

Материалы и методы исследования

Изучены возрастные особенности нозологического спектра патологии органов мочевой системы у 5085 детей по данным Самарского уронефрологического центра на базе областной клинической больницы им. М.И. Калинина за 1997–1998 годы, а также клинико-функциональные и лабораторные параметры состояния почек у 391 ребенка с перинатальными

Адрес для переписки: 443110, г. Самара, пр-т Ленина, 5-128
Телефон: 33-29-76. Маковецкая Галина Андреевна