

РОЛЬ НАРУШЕНИЙ ВНУТРИПОЧЕЧНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ В ПРОГРЕССИРОВАНИИ ПОЧЕЧНОГО ПОРАЖЕНИЯ У БОЛЬНЫХ СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИЕЙ

С целью изучения влияния нарушений внутрипочечной гемодинамики на прогрессирование склеродермической нефропатии обследовано 70 больных системной склеродермией. Изучались основные параметры функционального состояния почек, почечный функциональный резерв. У большинства пациентов с почечным поражением отмечалось развитие внутривенной гипертензии. При длительном динамическом наблюдении отмечалось ускоренное прогрессирование почечного процесса у больных с нарушенной внутрипочечной гемодинамикой.

В основе вовлечения почек в патологический процесс при системной склеродермии (ССД) лежат микроциркуляторные нарушения, обусловленные как поражением сосудистой стенки, так и изменением внутрисосудистых, плазменных и клеточных свойств крови. Подобные нарушения приводят к снижению прежде всего функциональной способности почек. Поэтому изменение состояния клубочковой фильтрации и почечного кровотока является критерием минимальной, умеренной и выраженной хронической склеродермической нефропатии и имеет прогностическое значение [Гусева Н.Г. с соавт., 1985; Гусева Н.Г., 1993].

В последние годы изменились представления о патофизиологических механизмах прогрессирования нефропатий: на первое место по значимости выходят внутрипочечные факторы, определяющие так называемый неиммунный гемодинамический механизм прогрессирования почечной недостаточности [Кутырина И.М. с соавт., 1992; Bosch J. P. et al., 1983]. В качестве основного повреждающего фактора при этом рассматривается внутривенная гипертензия и предельно высокая для данного организма скорость клубочковой фильтрации (СКФ) – «гиперфильтрация», возникновению которой способствуют вазо-констрикторы – ангиотензин-2, играющий ключевую роль, и эндотелин-1, а также системная артериальная гипертензия [Тареева И.Е. с соавт., 2000]. Согласно данным Bohle A. с соавт. [1996], при наличии признаков гиперперфузионного поражения почек хроническая почечная недостаточность (ХПН) развивается со скоростью, не зависящей от течения основного заболевания.

Механизм гиперфильтрации у больных ССД является практически неизученным, также неясно, каково его влияние на прогрессирование почечного процесса.

Целью работы явилось изучение влияния нарушений внутрипочечной гемодинамики у больных системной склеродермией на прогрессирование склеродермической нефропатии.

Материал и методы.

Обследовано 70 больных с достоверной ССД. Среди пациентов преобладали женщины (95,7%) в возрасте от 21 до 44 лет (51,4%). У наибольшего количества больных (35,7%) отмечалась давность болезни от 1 до 5 лет. Преобладали хроническое течение заболевания

(82,8%) и минимальная степень активности (51,4%). Склеродермическое поражение почек в виде хронической склеродермической нефропатии (НП) диагностировано более чем у половины обследованных (61,4%), из них субклиническая нефропатия – у 19 (27,1%), умеренная – у 19 (27,1%) и выраженная – у 5 (7,2%).

Помимо комплексного клинико-лабораторного обследования исходно всем больным проводилось исследование скорости клубочковой фильтрации по клиренсу эндогенного креатинина. Определяли эффективный почечный плазмоток (ЭПП) радионуклидным клиренс-методом с использованием тубулотропного радиофармакологического препарата (РФП) Тс-99М-Пентатеха на сцинтилляционной гамма-камере «МВ-9200» и почечный кровоток (ЭКК) по уровню венозного гематокрита. Состояние внутрипочечной гемодинамики анализировали по показателю почечного функционального резерва (ПФР) методом Bosch J. и соавт. [16], предусматривающего пероральную нагрузку мясным белком из расчета 0,7-1,0 г белка на 1 кг массы тела. ПФР оценивали как степень увеличения базальной СКФ ($\Delta\%$ СКФ) после ее стимуляции. В зависимости от степени увеличения СКФ в ответ на стимулы ПФР считался сохранным при росте более чем на 10%, сниженным – при возрастании СКФ в ответ на стимул на 5-10% и отсутствующим – при приросте СКФ менее чем на 5% [Рогов В.А., с соавт., 1992, Bosch J.P. et al., 1983].

Полученные результаты были обработаны методами вариационной статистики. Расчет прогноза течения нефропатии производили по упрощенному алгоритму метода Брандона и с помощью рядов Фурье.

Все расчеты проводили на персональном компьютере с использованием пакета программ Statistica for Windows.

Результаты и обсуждение.

Наиболее тяжелым из трех вариантов хронического поражения почек у больных ССД явилась выраженная склеродермическая НП, диагностированная у 5 (7,1% среди больных с ССД и 11,6% – среди больных с поражением почек). В этой группе отмечались наиболее выраженные и постоянные изменения мочевого осадка – протеинурия, лейкоцитурия, эритроцитурия, цилиндрурия – наряду с АГ и повышением уровня сыровороточного креатинина до 114,4+/-16,8 мкмоль/л. У

всех пациентов имелась АГ. Суммарно отмечалось значительное снижение базального уровня СКФ до 63,4/-1,1 мл/мин – в среднем, что отражало снижение почечной функции. Во всех случаях наблюдалось также достоверное снижение ЭПП и ЭПК до 412,6+/-14,5 и 634,5+/-11,8 мл/мин – соответственно. Показатель ПФР в этой группе оказался истощенным (-14,4+/-9,6 %). При индивидуальном анализе у 4 (80%) пациентов ПФР был истощен, у 1 (20%) – снижен; сохранного показателя не было ни у одного из больных.

Умеренная склеродермическая НП диагностирована в нашем исследовании у 19 женщин (27% среди пациентов с ССД и 44% – среди других форм склеродермического поражения почек). Изменения мочевого осадка были аналогичными выраженной НП, но менее выраженными. АГ была у большинства – 68,4%. Суммарно имелось достоверное снижение базального уровня СКФ до 66,6+/-1,1 мл/мин. Во всех случаях отмечено уменьшение ЭПП и ЭПК, в среднем – 495,1+/-35,6 и 791,2+/-56,6 мл/мин. При индивидуальном анализе изменение ПФР наблюдалось у 12 (63%): истощение – у 7, уменьшение – у 5. Сохранный резерв фильтрации был у 7 (37%).

Субклиническая склеродермическая нефропатия наблюдалась в нашем исследовании у 19 больных (27,1%). Склеродермическое поражение почек в этой группе проявилось нестойкими и непостоянными изменениями в моче у 47% больных в виде небольшой протеинурии, лейкоцитурии, эритроцитурии, цилиндрурии. АГ отмечалась у 26,3%. В этой группе констатировано достоверное снижение СКФ (87,5+/-5,6 мл/мин), что статистически значимо превышало уровень СКФ у больных с умеренной и выраженной НП. У большинства – 12 (63%) из 19 – СКФ была снижена, у 7 – уровень СКФ приближался к контрольным значениям. Параметры ЭПП и ЭПК были достоверно снижены (553,7+/-37,3 и 897,1+/-66,2 мл/мин) у всех больных. Изменение резерва фильтрации было у 11(57,8%): у 8 (42%) ПФР был истощен, у 3 (16%) – уменьшен. У 8 (42%) показатель был сохранен.

Таким образом, мы наблюдали угнетение фильтрационной функции почек и почечного плазмотока при всех вариантах хронического склеродермического почечного поражения, что совпадает с литературными данными [Гусева Н.Г., 1993]. Снижение плазмотока связывают с уменьшением проходимости артериального русла за счет сужения (функционального и органического) просвета междольковых (радиальных) артерий и артериол нефрона, с поражением тубулоинтерстиция [Аникина Н.В. и соавт., 1986; Гусева Н.Г., 1993]; уменьшение депурационной функции – с вовлечением прегломерулярных сосудов и собственно гломерулярных структур [Гусева Н.Г., 1993]. Увеличение степени снижения СКФ, ЭПП и ЭПК при утяжелении почечной патологии от субклинической к выраженной, по-видимому, свидетельствует о нарастании органических изменений в сосудах почек по типу облитерирующего эндартериолита [Гусева Н.Г. с соавт., 1985; 1986]. Одним из возможных

механизмов истощения ПФР у больных ССД с НП может быть уменьшение функционирующей паренхимы в связи со склеротическим поражением; при этом повышение внутривенного давления носит компенсаторный характер и направлено на поддержание депурационной функции почек. Нарушение микроциркуляции в почках у больных ССД со склеродермической НП играет определенную роль в генезе гиперренинемии [Gavras H. et al., 1977; Kondo H. et al., 1982]; патологическая активация ренин-ангиотензиновой системы почек, по-видимому, также вносит вклад в развитие внутривенной гипертензии.

Для определения влияния состояния ПФР на течение нефропатии оценивали скорость прогрессирования патологического процесса в почках и временной прогноз содержания креатинина у 19 обследованных больных ССД, имевших истощенный и сохраненный почечный функциональный резерв, за период, равный 36 месяцам.

Анализ осуществлялся по регрессионным моделям, построенным по упрощенному алгоритму метода Брандона. С учетом сывороточного креатинина, оцениваемого через 3 – 6 – 12 – 18 – 24 – 30 и 36 месяцев для групп больных с истощенным и сохраненным резервом фильтрации (усредненно), строились регрессионные модели, по которым были определены модельные значения креатинина во временные точки отсчета, после чего определялась относительная ошибка в процентах исходного и модельного значения креатинина. Для практического прогнозирования содержания креатинина у больных с истощенным и сохраненным резервом фильтрации были также построены усредненные модели с помощью рядов Фурье на основании изменения креатинина во времени.

В обеих подгруппах – истощенного (12 больных) и сохранного (7) резерва фильтрации, больные с выраженной, умеренной и субклинической хронической склеродермической нефропатией были приблизительно в равных количествах. Объем базисной терапии, получаемой пациентами с различными вариантами нефропатии, определялся активностью ССД, в связи с чем она была сравнима в обеих группах больных.

За время наблюдения в сроки от 24 – 36 месяцев от начала наблюдения от почечной недостаточности умерли 2 (17%) пациентов, имевших выраженную и умеренную НП. В первом случае отмечался исход в хроническую почечную недостаточность; во втором – почечной недостаточности не наступило, причиной смерти оказалась злокачественная опухоль легкого. Следует отметить, что исход в ХПН спустя 6 месяцев от начала наблюдения, отмечался еще у одной больной, имевшей выраженную нефропатию. Однако период наблюдения в данном случае ограничился только 24 месяцами, после чего информации о состоянии пациента мы не имели.

Усредненная регрессионная модель прогрессирования нефрита в группе больных ССД с истощенным почечным резервом выразилась в формуле:

$$Y=59,44+0,79 \times t$$

(rd =0,97, p<0,05; средняя абсолютная ошибка – 2,07; средняя ошибка в процентах – 2,36%).

Скорость изменения креатинина в этой группе оказалась равной 0,79. Усредненная модель для прогнозирования содержания креатинина в этой подгруппе в виде ряда Фурье выразилась в формуле:

$$Y=73,45+1,25\cos(2\pi t/T)-6,84\sin(2\pi t/T),$$

где T – период процесса – 36 месяцев, t – время прогноза; средняя абсолютная ошибка модели – 4,29; средняя ошибка в процентах – 6,09%.

Как показало динамическое наблюдение, в группе сохранного ПФР У больных ССД с сохранным резервом фильтрации на протяжении 36 месяцев наблюдения выхода в почечную недостаточность не было ни у одного больного. Скорость изменения креатинина была небольшой, меньше 1. Усредненная регрессионная модель прогрессирования нефрита в группе больных ССД с сохранным почечным резервом выразилась в формуле:

$$Y=55,17+0,56 \times t$$

(rd = 0,94, p < 0,05; средняя абсолютная ошибка – 2,08; средняя ошибка в процентах – 3,24%).

Скорость изменения креатинина в этой группе оказалась равной 0,56. Усредненная модель для прогнозирования содержания креатинина в этой подгруппе в виде ряда Фурье выразилась в формуле:

$$Y=66,1-2,39\cos(2\pi t/T)-6,27\sin(2\pi t/T),$$

где T – период процесса – 36 месяцев, t – время прогноза; средняя абсолютная ошибка модели – 2,42; средняя ошибка в процентах – 3,98%.

Таким образом, скорость изменения содержания креатинина, а значит и прогрессирования хронической склеродермической нефропатии до почечной недостаточности в подгруппе истощенного почечного резерва у больных ССД в 1,4 раза превышала таковую в подгруппе сохранного резерва.

Обобщая все вышесказанное, можно констатировать, что изменение внутривенной гемодинамики в виде гипертензии у больных хронической склеродермической нефропатией связано с облитерирующим эндартериолитом мелких артериол и капилляров клубочка, вазоспастическим феноменом. Развитию гиперперфузии способствует артериальная гипертензия, час-

то она становится ведущим фактором. Изменение внутривенной гемодинамики направлено на поддержание депурационной функции почек. По современным представлениям, повышение внутривенного давления инициирует адаптивные процессы прежде всего в эпителии проксимальных канальцев почек. Дисфункция канальцевого эпителия, в первую очередь проксимальных канальцев играет решающую роль в механизме тубулоинтерстициального фиброза в связи с экспрессией молекул адгезии, усиления синтеза цитокинов, индуцирующих синтез внеклеточного матрикса, увеличение объема интерстиция через прогрессирующую облитерацию интертубулярных капилляров [Bohle A. et al., 1996, Terzi F. et al., 1998]. Возникающая в связи с этим ишемия тубулоинтерстиция проявляется нарастанием сосудистой резистивности. Подобные нарушения приводят к прогрессирующему ухудшению секреторно-эксcretорной функции проксимальных канальцев, дальнейшему падению почечного кровотока, клубочковой фильтрации, снижению почечной функции. По мнению Bohle A. et al. [1996], тяжесть прогрессирования почечной недостаточности при вторичных нефропатиях определяется снижением общей фильтрующей площади.

Выводы.

1. У большинства больных ССД с различными вариантами хронической склеродермической нефропатии наблюдается угнетение фильтрационной функции и почечного плазмотока, степень снижения которых нарастает по мере утяжеления нефропатии от субклинической до выраженной.

2. Повышение внутривенного давления развивается у большинства больных ССД с хронической склеродермической нефропатией при снижении фильтрационной способности и перфузии почек. В условиях склеротического поражения паренхимы почек этот механизм является компенсаторным. Развитию этих нарушений способствует артериальная гипертензия.

Наличие внутривенной гипертензии у больных ССД является одним из механизмов, способствующих ускоренному прогрессированию нефропатии и более быстрому наступлению хронической почечной недостаточности.

Список использованной литературы:

1. Аникина Н.В., Гусева Н.Г., Мач Э.С. Нарушения микроциркуляции в генезе склеродермической нефропатии // Тер. арх. – 1986. – № 8. – С. 62-65.
2. Гусева Н.Г., Аникина Н.В., Борисов И.А. и др. Клиническая характеристика и рабочая классификация поражения почек при системной склеродермии // Тер. арх. – 1985. – №6. – С. 61-65.
3. Гусева Н.Г., Аникина Н.В., Мульдьяров П.Я., Венникова М.С. Склеродермическая нефропатия: клиника, диагностика и лечение. Обзорная информация // Медицина и здравоохранение, 1986. – Вып. 3. – 63 с.
4. Гусева Н.Г. Системная склеродермия и псевдосклеродермические синдромы. - М.: Медицина, 1993. – 268 с.
5. Кутырина И.М., Рогов В.А., Шестакова М.В., Зверев К.В. Гиперфильтрация как фактор прогрессирования хронических заболеваний почек // Тер. арх. – 1992. – №6. – С. 10-15.
6. Рогов В.А., Кутырина И.М., Тареева И.Е. и др. Функциональный резерв почек при нефротическом синдроме // Тер. арх. – 1990. – № 6. – С. 55-58.
7. Тареева И.Е. Гломерулонефриты: клиника, лечение // Русский мед. журнал. – 2000. – №3. – С. 121-123.
8. Bosch J.P., Saccaggi A., Lauer A. et al. Renal functional reserve in humans. Effect of protein intake on glomerular filtration rate // Amer.J.Med. – 1983. – Vol. 75. – p. 943 – 950.
9. Gavras H., Brunner H.R., Turini F. et al. Antihypertensive effect of the oral angiotensin converting enzyme inhibitor. SQ 14225 in man // N. Engl. J. Med. - 1978. - Vol. 298, N 16. - P. 991-995.
10. Terzi F., Burtin M., Friedlander G. Early molecular mechanism in the progression of renal failure Role of growth factors and protooncogenes // Kidney Int. –Suppl. N 65, N 4. – 1998. – S-68 – S-73.