

Н. В. Воронина¹, О. Д. Кондратьева²

ОЦЕНКА АУТОРЕГУЛЯЦИИ ПОЧЕЧНОГО КРОВОТОКА У БОЛЬНЫХ ОКСАЛАТНОЙ НЕФРОПАТИЕЙ С РАЗНЫМИ ВАРИАНТАМИ МОЧЕВОГО СИНДРОМА

¹Дальневосточный государственный медицинский университет,
680000, ул. Муравьева-Амурского, 35, тел. 8–(4212)–32–63–93, e-mail: nauka@mai.fesmu.ru;

²КГБУЗ «Клинико-диагностический центр»,
680031, ул. Карла Маркса, 109, тел. 8–(4212)–75–86–60, e-mail: muzkdc@mail.ru, г. Хабаровск

Резюме

Обследовано 72 пациента с оксалатной нефропатией в возрасте от 18 до 39 лет с разными лабораторными вариантами мочевого синдрома и морфологическими проявлениями хронического тубулоинтерстициального нефрита с оксалатно-кальциевой кристаллурией. Для исследования внутрпочечного кровотока была использована методика дуплексного сканирования почечной артерии до и после проведения функциональной нагрузочной пробы с водой по стандартным методикам. Адекватность реакции кровотока в почечной артерии оценивали по величине индексов реактивности и резистивности. У больных с протеинурическим и гематурическим вариантами мочевого синдрома статистически значимых изменений почечного кровотока не получено. Нарушение процессов ауторегуляции почечного кровотока отмечено только у больных со смешанным вариантом мочевого синдрома, характеризующегося протеинурией до 1,0 г/сут. и микрогематурией на фоне оксалатно-кальциевой кристаллурии, при котором в нефробиоптатах выявлено утолщение стенки междолевой артерии, признаки паравазального фиброза и очагового фиброза клубочков.

Ключевые слова: оксалатная нефропатия, варианты мочевого синдрома.

N. V. Voronina¹, O. D. Kondratyeva²

THE ADEQUACY OF BLOOD FLOW REACTION OF ARTERIA RENALIS IN PATIENT WITH OXALATE NEPHROPATHY OF THE VARIANT OF URINARY SYNDROME

¹Far Eastern State Medical University;

²Clinical Diagnostic Center, Khabarovsk

Summary

72 patient (age 18-39) with oxalate nephropathy and various laboratory variants of urinary syndrome with morphologic signs of chronic tubulointerstitial nephritis with oxalate calcium crystal were enrolled in this study. To evaluate intrarenal blood flow, duplex ultrasound technology of arteria renalis was used with application of capacity loading water test before and after examination. The adequacy of blood flow reaction of arteria renalis was estimated by measuring the level of reaction and resistivity. The level of intrarenal blood flow in patients with proteinuric and haematuria variants of urinary syndrome did not reach statistical significance. Impairment of autoregulation of intrarenal blood flow was found in patients with mixed variant of urinary syndrome, which was characterized by proteinuria up to 1, 0 gr/d, micro haematuria associated with oxalate calcium crystalluria, thickness of interlobar arteries, presence of signs of paravasal fibrosis and focal fibrosis.

Key words: oxalate nephropathy, variant of urinary syndrome.

Согласно современным представлениям, тубулоинтерстициальный нефрит с синдромом гипероксалурии, характеризуется первичным повреждением канальцев и тубулоинтерстиция с нарушением концентрационной функции и вторичным изменением почечных клубочков с нарушением клубочковой фильтрации [1-2, 10-16]. При синдроме первичной гипероксалурии характерно не только развитие нефропатии, но и поражение других органов и систем, поэтому обычно употребляют термин «оксалоз» [8, 11]. Чаще отмечают энтерогенный генез гипероксалурии [9], но в тоже время подчеркивают, что в условиях снижения концентрации в моче ингибиторов кристаллообразования возможно локальное формирование кристаллов оксалата кальция в почечных канальцах, что приводит к их повреждению и лимфогистиоцитарной инфильтрации

интерстиция. Кристаллы оксалата кальция способны перемещаться в интерстиций, индуцируя миграцию к ним моноцитов и полиморфноядерных лейкоцитов, макрофагов и приводить к фибротической трансформации почечных канальцев и межуточной ткани [12, 14-15].

При изучении нефробиоптатов у взрослых больных с оксалатной нефропатией даже на фоне длительно существующей интермиттирующей гипероксалурии выявлено утолщение стенки междолевой артерии и признаки паравазального фиброза [2]. Одним из возможных механизмов, приводящих к прогрессированию тубулоинтерстициального нефрита с развитием фиброза почек, является изменение кровотока в приносящих артериальных стволах, формирующих капиллярную сеть клубочков [2, 5, 7, 10].

Для изучения функциональной активности почечного кровотока используют пробу с водной нагрузкой [3, 4].

Цель работы состояла в изучении динамики показателей кровотока в почечной артерии на уровне междольковой артерии (5 сегмент) у взрослых больных оксалатной нефропатией (ОН) в условиях проведения стандартной водной функциональной нагрузочной пробы.

Материалы и методы

Обследовано 72 пациента, из них 25 мужчин и 47 женщин, с лабораторно верифицированным диагнозом оксалатная нефропатия, у 48 пациентов диагноз подтвержден морфологически. В нефробиоптатах выявлены признаки хронического тубулоинтерстициального нефрита с оксалатно-кальциевой кристаллурией. Возраст больных составлял от 18 до 39 лет (средний возраст – $27 \pm 7,9$ года).

Больные были разделены на 3 группы в зависимости от лабораторного варианта мочевого синдрома: протеинурического, гематурического или смешанного. В 1 группу вошли 22 пациента с протеинурическим вариантом мочевого синдрома (отмечалась протеинурия до 0,5 г/сут., гематурию не отмечали). Вторую группу составили 24 пациента с гематурическим вариантом (в осадке мочи микрогематурия, эпизоды микроальбуминурии). В третью группу вошли 26 пациентов со смешанным вариантом мочевого синдрома (протеинурия до 1,0 г/сут., постоянная микрогематурия).

Всем пациентам с гематурическим и смешанным вариантом мочевого синдрома была проведена нефробиопсия, подтвердившая диагноз хронического тубулоинтерстициального нефрита с оксалатно-кальциевой кристаллурией. При гематурическом варианте у больных были выявлены очаговая лимфоидная инфильтрация интерстиция и субатрофия канальцевого эпителия. Клубочки, срез артерии калибра *a.interlobularis* и стенки сосудов не изменены. При смешанном варианте у всех больных отмечены были выраженные морфологические изменения в интерстиции в виде фибропластического изменения стромы, а также фокальный фиброз клубочков, утолщение среза артерий калибра *a.interlobularis* (при окраске по Ван – Гизону) [2]. Контрольную группу составили 28 практически здоровых лиц, из них 12 мужчин и 16 женщин в возрасте от 20 до 37 лет (средний возраст – $30 \pm 7,1$ года). Из исследования были исключены пациенты с аномалиями развития почек, аномалиями развития сосудистой системы почек, стенозами почечных артерий, с артериальной гипертензией, сахарным диабетом и другими тубулоинтерстициальными заболеваниями почек.

Для исследования внутрпочечного кровотока была использована методика дуплексного сканирования почечной артерии. Визуализация сосудов осуществлялась с помощью УЗ аппарата «Vivid-3» (GE, США) датчиками конвексного и секторного формата сканирования с частотой от 3 до 5 МГц. При обследовании всем пациентам выполняли дважды дуплексное сканирование почечных артерий с анализом скоростных и спектральных показателей кровотока: в фоновых условиях и на высоте проведения стандартной

водной функциональной нагрузочной пробы. Водная нагрузка проводилась путем перорального приема негазированной питьевой воды из расчета 22 мл/кг веса. Такая однократная нагрузка вызывает максимальный диурез за короткий промежуток времени. Обследование начинали после самостоятельного мочеиспускания пациента. Затем обследуемый выпивал за 30 минутный промежуток времени необходимое количество жидкости. В интервале, соответствующему наибольшему количеству выделенной мочи, проводилось дуплексное доплерографическое исследование почечного кровотока. Количественно оценивали кровотоки на уровне междольковой артерии (5 сегмент почечной артерии). Измеряли максимальную систолическую скорость кровотока (V_{ps}), конечную диастолическую скорость кровотока (V_{ed}), усредненную по времени максимальную скорость кровотока (TAMX), пульсационный индекс (PI), индекс резистивности (RI).

Адекватность реакции кровотока в почечной артерии оценивали по величине индексов реактивности, которые вычислялись по формулам:

$$IP_{TAMX} = V_{TAMX1} / V_{TAMX2}, \quad IP_{RI} = RI_1 / RI_2,$$

где $IP_{V_{TAMX}}$ – индекс реактивности относительно усредненной по времени максимальной скорости кровотока;

IP_{RI} – индекс реактивности относительно индекса резистивности;

V_{TAMX1} и RI_1 – показатели полученные после пробы;

V_{TAMX2} и RI_2 – показатели до пробы.

Оценка полученных результатов проводилась в соответствии с классификацией [4]: $IP > 1,1$ – положительная проба; IP от 0,9 до 1,1 – отрицательная и $IP < 0,9$ – парадоксальная.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы Statistika 7,0. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Анализ полученных данных (таблица) показал, что в фоновых условиях показатели кровотока (максимальная систолическая скорость, конечная диастолическая скорость, усредненная по времени максимальная скорость; уголнезависимые индексы – индекс резистивности и пульсационный индекс) не имеют статистически значимых различий в сравниваемых группах с разными вариантами мочевого синдрома и в контроле.

У пациентов с протеинурическим и гематурическим вариантом мочевого синдрома адекватность реакции кровотока по оценке индексов реактивности относительно усредненной по времени максимальной скорости кровотока и индексам резистивности оцениваются как положительные, не отличающиеся от контрольной группы. У пациентов со смешанным вариантом мочевого синдрома изменение показателя по усредненной по времени максимальной скорости кровотока (TAMX) отнесли к отрицательному типу реакции, а по индексу резистивности – к парадоксальному, что свидетельствует о нарушении процессов ауторегуляции почечного кровотока на уровне сосудов паренхимы почек.

Таблица

**Показатели кровотока в 5-м сегменте почечной артерии
в ответ на функциональный водный нагрузочный тест
у больных оксалатной нефропатией**

Показатели		Группы больных с оксалатной нефропатией			Контроль (n=28)
показатели кровотока	условия выполнения пробы	1-я группа (n=22)	2-я группа (n=24)	3-я группа (n=26)	
V _{ps} , см/с	базальные условия	20,2±2,6 16–27	21,0±5,3 18–26	17,2±2,2 12–24	26,5±3,1 21–33
	водная нагрузка	18,3±2,4 14–24	19,5±3,1 14–26	16,5±1,1 13–18	20,3±2,4 16–25
V _{ed} , см/с	базальные условия	8,6±2,0 6–15	9,2±1,2 7–13	7,1±1,3 4,2–10,3	9,9±1,8 6–15
	водная нагрузка	8,3±1,4 6–13	8,3 ±1,5 6–9,8	5,3±0,92* 2–11	11,4±1,2 5–16
TAMX, см/с	базальные условия	12,3±2,2 8–16	13,2±3,0 10–17	10,3±2,5 7,5–15,8	22,1±1,5 13–27
	водная нагрузка	11,7±2,8 8–15	12,4±1,9 8,2–15,8	9,3±2,1* 6–12	17,3±1,21 12–23
PI	базальные условия	0,9 ±0,3 0,6–1,2	0,99 ±0,7 0,80–1,17	0,91±0,8 0,68–1,47	1,07±0,06 0,83–1,25
	водная нагрузка	0,86±1,2 0,71–1,1	0,97±0,5 0,72–1,42	1,31±0,06* 0,8–1,7	0,91±0,05 0,72–1,3
RI	базальные условия	0,58±0,07 0,45–0,69	0,59±0,08 0,49–0,65	0,58±0,07 0,48–0,96	0,59±0,05 0,48–0,69
	водная нагрузка	0,53±0,06 0,46–0,65	0,54±0,06 0,43–0,68	0,69±0,04* 0,55–0,75	0,51±0,03 0,31–0,88
IP VTAMX	базальные условия	-	-	-	-
	водная нагрузка	1,12±0,11 1,00–1,32	1,10±0,13 0,86–1,5	1,01±0,06* 0,85–1,3	1,29±0,05 0,88–1,37
IP Ri	базальные условия	-	-	-	-
	водная нагрузка	1,1±0,15 0,98–1,20	1,15±0,20 0,76–1,42	0,84±0,07* 0,63–1,05	1,15±0,08 0,86–1,36

Примечание. * – различия достоверны при сравнении с 3-й группой по сравнению с контролем при $p < 0,05$.

Таким образом, только у пациентов 3-й группы (со смешанным вариантом мочевого синдрома) при сопоставлении результатов функционального нагрузочного теста с водой были получены результаты со статистически значимыми различиями по сравнению с контрольной группой:

– конечная диастолическая скорость кровотока у больных на 46% меньше по сравнению с контролем ($p < 0,05$);

– усредненная по времени максимальная скорость кровотока (TAMX) у больных снизилась на 54% ($p < 0,05$) по сравнению с контролем;

– индекс резистивности у больных повысился на 27% по сравнению с тем же показателем в контрольной группе ($p < 0,05$);

– пульсационный индекс изменился в сторону увеличения на 32% у больных по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$);

– индекс реактивности по TAMX у больных имел отрицательное значение и достоверно различался ($p < 0,05$) по отношению к этому показателю у лиц контрольной группы;

– индекс реактивности по RI в группе больных изменился по парадоксальному типу и достоверно раз-

личался ($p < 0,05$) от этого показателя у лиц контрольной группы.

Структурно-морфологическая перестройка стенки почечной артерии, которая выявлена у больных оксалатной нефропатией со смешанным вариантом мочевого синдрома может оказывать влияние на тонус, сопротивление и адекватность кровотока в приносящих артериолах. Как известно, стабильность почечного кровотока обеспечивается функциональной полноценностью механизмов ауторегуляции, которые включаются под воздействием внешних и внутренних факторов. Среди процессов регуляции тонуса сосудистой стенки почечной артерии заметная роль отводится миогенному механизму и механизму обратной канальцево-клубочковой связи (Tubuloglomerular feedback mechanism – TGF). На уровне артериолярных сегментов почечной артерии в процессах ауторегуляции почечного кровотока участвует TGF [3–4, 6, 10].

Исследование почечной гемодинамики в условиях нагрузочной пробы у больных оксалатной нефропатией с развернутой клиникой тубулоинтерстициального нефрита, в нефробиоптатах которых определяли фокальный фиброз клубочков, утолщение стенки артерий калибра a.interlobularis, интерстициальный фиброз, выявило нарушение процессов ауторегуляции тонуса стенки почечной артерии. Потеря перитубулярных капилляров в процессе развития тубулоинтерстициального воспаления является одним из важных патогенетических факторов в прогрессировании интерстициального фиброза [13].

Выводы

1. При проведении функционального водного нагрузочного теста больным оксалатной нефропатией изменения скоростных показателей кровотока (V_{ed} и TAMX), уголнезависимых индексов (резистивности и пульсационного) наблюдались только у больных со смешанным вариантом мочевого синдрома. У больных с протеинурическим и гематурическим вариантами мочевого синдрома статистически значимых изменений почечного кровотока не получено.

2. Индексы реактивности по отношению к усредненной по времени максимальной скорости кровотока (TAMX), и к индексу резистивности (RI) у больных со смешанным вариантом мочевого синдрома отражают дезадаптивный характер ауторегуляции почечного кровотока. Полученные данные свидетельствуют о нарушении процессов ауторегуляции тонуса стенки почечной артерии, связанной с механизмом обратной канальцево-клубочковой связи.

3. Функциональный нагрузочный тест с водой может использоваться для диагностики скрытых нарушений внутрпочечной гемодинамики и процессов ауторегуляции кровотока на уровне сосудов паренхимы почек у больных оксалатной нефропатией.

Литература

1. Воронина Н. В. Оксалатная нефропатия // Нефрология: национальное руководство / под ред. Н. А. Мухина. – М., 2009. – С. 412–421.
2. Воронина Н. В. Грибовская Н. В., Евсеев А. Н. и др. Особенности мочевого синдрома у больных ок-

салатной нефропатией в сопоставлении результатами нефробиопсии // Дальневосточный медицинский журнал. – 2013. – № 3. – С. 15–20.

3. Лелюк В. Г., Лелюк С. Э. Ультразвуковая ангиология. – 3-е изд. – М.: Реальное время, 2007. – 416 с.

4. Цвибель В., Пеллерито Дж. Ультразвуковое исследование сосудов. – 5-е изд. – М.: Видар, 2008. – С. 574–588.
5. Чеботарева Н.В., Бобкова И.Н., Козловская Л.В. Молекулярные механизмы интерстициального фиброза при прогрессирующих заболеваниях почек // Нефрология и диализ. – 2006. – № 1. – С. 26–35.
6. Bottinger E.F., Bitzer M. TGF- β signaling in renal disease // J. Am. Soc. Nephrol. – 2002. – № 13. – P. 2600–2610.
7. Brenner B. Hemodynamically mediated glomerular injury and progressive nature of kidney disease // Kidney Int. – 1983. – № 23. – P. 647–655.
8. Chand A.Q., Kaskel F.J. Pediatrics: timely diagnosis of primary hyperoxaluria type 1 // Nat. Rev. of Nephrology. – 2009. – Vol. 5, № 12. – P. 670–671.
9. Hoppe B., Leumann E., Von Unruh G., et al. Diagnostic and therapeutic approaches in patients with secondary hyperoxaluria // Frontiers in Bioscience. – 2003. – Vol. 8. – P. 437–443.
10. Just A., Arendshorst W.J. Dynamics and contribution of mechanisms mediating renal blood flow autoregulation // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. – 2003. – V. 285. – № 3. – P. 619–631.
11. Larsson L., Tiselius H.G. Hyperoxaluria // Miner. Electrol. Metab. – 1987. – Vol. 13. – № 4. – P. 242–250.
12. Lieske J.C., Toback F.G., Deganello S. Face-selective adhesion of calcium oxalate dihydrate crystals to renal epithelial cells // Calcif. Tissue Int. – 1996. – Vol. 58. – P. 195–200.
13. Obasb R., Kitamura H., Yamanaka N. Peritubular capillary injury during the progression of experimental glomerulonephritis in rats // J. Am. Soc. Nephrol. – 2000. – Vol. 11. – P. 47–56.
14. Umekawa T., Chegini N., Khan S.R. Oxalate ions and calcium oxalate crystals stimulate MCP-1 expression by renal epithelial cells // Kidney Intern. – 2002. – Vol. 61. – P. 105–112.
15. Vervaet B.A., D'Haese P.C., de Broe M.E. et al. Crystalluric and tubular epithelial parameters during the onset of intratubular nephrocalcinosis: illustration of the «fixed particle» theory in vivo // Nephrology Dialysis Transplantation. – 2009. – Vol. 24, № 12. – P. 3659–3668.
16. Weissner J.R., Hasegawa A.T., Huang L.Y., et al. Oxalate-induced exposure of phosphatidylserine on the surface of renal epithelial cells in culture // J. of Amer. Soc. Nephrology. – 1999. – № 10. – P. 441–445.

Координаты для связи с авторами: Воронина Наталья Владимировна – д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой терапии и профилактической медицины ДВГМУ, тел. +7-924-403-00-32, e-mail: mdvoronina@yandex.ru; Кондратьева Ольга Дмитриевна – заведующая отделением функциональной и ультразвуковой диагностики Клинико-диагностического центра, главный специалист по ультразвуковой диагностике г. Хабаровска, ассистент кафедры терапии и профилактической медицины ДВГМУ, руководитель курса обучения врачей по специальности «Ультразвуковая диагностика», тел. +7-924-205-03-92, e-mail: olkondratyeva@yandex.ru.



УДК 616.61-002:612.015.31:616-07].001.895

Н. В. Воронина, Т. Б. Агиевич

ОЦЕНКА МЕТАБОЛИЗМА КОСТНОЙ ТКАНИ У БОЛЬНЫХ ОКСАЛАТНОЙ НЕФРОПАТИЕЙ С 1-Й И 2-Й СТАДИЕЙ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

¹Дальневосточный государственный медицинский университет,
680000, ул. Муравьева-Амурского, 35, тел. 8-(4212)-32-63-93, e-mail: nauka@mai.fesmu.ru, г. Хабаровск

Резюме

Проведено исследование 102 пациентов с оксалатной нефропатией с 1-й и 2-й стадией хронической болезни почек (ХБП) в возрасте от 18 до 40 лет. Выявлены особенности метаболизма костной ткани, не типичные для дебюта ренальной остеодистрофии. У больных оксалатной нефропатией с 1-2-й стадией ХБП наблюдается повышение активности маркеров метаболизма костной ткани на фоне гипокальциемии. Выявлено статистически значимое увеличение в крови С-телопептида коллагена 1-го типа (β -Cross Laps), остеокальцина, паратиреоидного гормона и общей щелочной фосфатазы при скорости клубочковой фильтрации (СКФ) выше 60 мл/мин./1,73 м². На основании полученных результатов сделан вывод, что у пациентов с оксалатной нефропатией изменения метаболизма костной ткани начинаются уже на 1-й и 2-й стадиях ХБП.

Ключевые слова: оксалатная нефропатия, клубочковая фильтрация, костный метаболизм.