doi: 10.17116/terarkh201789132-37

© Коллектив авторов, 2017

Влияние уровня общего натрия, депонированного в миокарде, на его жесткость

Г.П. АРУТЮНОВ[1], Д.О. ДРАГУНОВ[1], А.Г. АРУТЮНОВ[1], А.В. СОКОЛОВА[1], И.П. ПАПЫШЕВ[2], Е.М. КИЛЬДЮШОВ[2], В.В. НЕГРЕБЕЦКИЙ[1], В.Н. ФЕДОРОВА[1]

[1]ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия; [2]ГБУЗ города Москвы «Бюро судебно-медицинской экспертизы» Департамента здравоохранения Москвы, Москва, Россия

Резюме

Цель исследования. Определить взаимосвязь уровня общего натрия в миокарде с его жесткостью.

Материалы и методы. В исследование включены 18 человек с гипертонической болезнью, умерших внезапно, возраст которых в среднем составил 40±10 лет, средняя окружность талии — 102±12,5 см, рост — 170±7,7 см, масса миокарда — 319±53 г.

Результаты. Разброс значений уровня общего натрия в миокарде составил в среднем 211,7±37,5 (min 71,5; max 226,17) ммоль/л. Установлено, что в наибольшей степени на уровень натрия влияли: масса миокарда (SS=3615,56; p=0,00029) и возраст умершего (SS=1965,568; p=0,0029), тогда как пол и курение влияли в существенно меньшей степени (SS=778,584; p=0,03). Регрессионный однофакторный анализ показал взаимосвязь содержания уровня натрия в миокарде и толщины передней стенки левого желудочка (β=0,94; p=0,000001; r^2=0,88), толщины передней стенки правого желудочка (β=0,82; p=0,000021; r^2=0,66), толщины межжелудочковой перегородки (β=0,94; p=0,000001; r^2=0,89). Установлено, что толщина стенок миокарда зависит от содержания натрия в нем (SS=21813,89; p=0,000001; r^2=0,88): чем выше содержание натрия, тем толще его стенки. Средняя скорость распространения акустической волны составила 6,24±0,51 м/с. Получена достоверная связь между концентрацией натрия в миокарде и его жесткостью (β=0,72; p=0,00062; r^2=0,49).

Заключение. Уровень депонированного натрия в миокарде, имеющий прямую связь с уровнем употребления поваренной соли, имеет достоверную связь с жесткостью миокарда. Можно предполагать, что высокий уровень натрия, депонированного в миокарде, является самостоятельным фактором, изменяющим жесткость миокарда и, по-видимому, влияющим на формирование диастолической дисфункции миокарда.

Ключевые слова: натрий, жесткость миокарда, гликозаминогликаны, гипертоническая болезнь.

The effect of the level of total sodium deposited in the myocardium on its stiffness

G.P. ARUTYUNOV[1], D.O. DRAGUNOV[1], G.P. ARUTYUNOV[1], A.V. SOKOLOVA[1], I.P. PAPYSHEV[2], E.M. KILDYUSHOV[2], V.V. NEGREBETSKY[1], V.N. FEDOROVA[1]

[1]N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; [2]Forensic Medical Expert Examination Bureau, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia

Aim. To determine a relationship between the level of total sodium in the myocardium to its stiffness.

Subjects and methods. The investigation enrolled 18 hypertensive patients who had suddenly died; their mean age was 40±10 years; mean waist circumference, 102±12.5 cm; height, 170±7.7 cm; myocardial mass, 319±53 g.

Results. The variation in the myocardial level of total sodium averaged 211.7±37.5 (min, 71.5; max, 226.17) mmol/l. The sodium level was ascertained to be affected to the greatest extent by myocardial mass (SS=3615.56; p=0.00029) and age at death (SS=1965.568; p=0.0029), whereas gender and smoking had a considerably lower impact (SS=778.584; p=0.03). A univariate regression analysis showed that there was a relationship between myocardial sodium levels and the thickness of the anterior wall of the left ventricle (β=0.94; p=0.000001; r^2=0.88), that of the anterior wall of the right ventricle (β=0.82; p=0.000021; r^2=0.66), and that of the interventricular septum (β=0.94; p=0.000001; r^2=0.89). The wall thickness of the myocardium was established to depend on its sodium level (SS=21813.89; p=0.000001; r^2=0.88): the higher sodium amount in the myocardium, the thicker its walls. The average velocity of acoustic wave propagation was 6.24±0.51 m/sec. A significant correlation was observed between sodium concentrations in the myocardium and its stiffness (β=0.72; p=0.00062; r^2=0.49).

Conclusion. The level of sodium deposited in the myocardium, which is directly related to dietary sodium intake, is significantly correlated with myocardial stiffness. It can be assumed that the elevated level of sodium deposited in the myocardium is an independent factor that changes the stiffness of the myocardium and appears to influence the development of its diastolic dysfunction.

Keywords: sodium, myocardial stiffness, glycosaminoglycans, hypertensive disease.

ГАГ — гликозаминогликаны
ИБС — ишемическая болезнь сердца
ЛЖ — левый желудочек
МЖП — межжелудочковая перегородка
ММ — масса миокарда
ОТ — окружность талии
ОШ — отношение шансов
ПЖ — правый желудочек

Открытия в области метаболизма натрия в организме человека относятся к числу важных событий в изучении нормальной физиологии. Так, вопреки устоявшемуся мнению, что задержка натрия всегда сопровождается адекватной ретенцией жидкости, установлено, что уровень общего натрия в организме может возрастать, но не приводить к развитию отеков. Более того, у практически здоровых людей, имеющих постоянный уровень употребления поваренной соли, периодически повышается уровень общего натрия, депонированного в организме, что не

приводит к увеличению общего объема жидкости [1—5]. Таким образом, можно предполагать, что депонирование катионов натрия возможно без изменения осмотического давления плазмы крови. Современные исследования показали, что значительная часть натрия находится не в клеточном пространстве и сосудистом русле, а в связанном состоянии в отрицательно заряженных гликозаминогликанах (ГАГ), находящихся в интерстициальной ткани. По сути ГАГ — натриевый буфер, поддерживающий в первую очередь постоянство объема воды в организме и позволяющий избежать перегрузки объемом при избыточном введении натрия [6—8].

С учетом того, что в организме ГАГ содержатся повсеместно, можно обсуждать роль и прогностическое влияние количественного и качественного состояния ГАГ в органах-мишенях. Это позволит перейти от глобального — органного уровня оценки проблемы к более тонкому — тканевому, т.е. выйти на уровень структурного анализа. Очевидно, что изменение электростатического заряда ГАГ под воздействием присоединения катионов натрия к свободным анионным сульфатным и карбоксильным группам ГАГ при его депонировании должно привести опосредованно к изменению физических свойств ткани, в первую очередь ее жесткости.

Цель исследования: определить взаимосвязь уровня общего натрия в миокарде с его жесткостью.

Материалы и методы

Структура исследования. Исследование проводилось на базе ГБУЗ г. Москвы «Бюро судебно-медицинской экспертизы Департамента здравоохранения города Москвы», танатологического отделения №2.

Критерии включения: возраст умерших от 18 до 60 лет; время начала посмертного исследования от момента смерти менее 24 ч; причина летального исхода — внезапная смерть или травма, не совместимая с жизнью, или суицид (кроме воздействия токсичных веществ); абдоминальное ожирение; гипертоническая болезнь I стадии (по данным амбулаторных карт); отсутствие визуальных морфологических и гистологических признаков ишемической болезни сердца (ИБС), сердечной недостаточности и другой сердечно-сосудистой патологии; отсутствие морфологических и гистологических признаков поражения почек; соответствие массы миокарда (ММ) размерам сердца.

Критерии отказа от включения: признаки гнилостных изменений; ИБС как причина смерти; онкологические заболевания; передозировка токсичных веществ; морфологические и гистологические признаки ИБС (стеноза коронарных артерий более 25%, стеноз сонных артерий более 25% от просвета сосуда; рубцовые и свежие очаговые изменения миокарда), сердечной недостаточности (дилатация камер сердца; клапанные пороки), воспалительные заболевания миокарда, артериальная гипертония более II стадии или другая сердечно-сосудистая патология, острое нарушение мозгового кровообращения; посмертный уровень глюкозы в крови более 5,6 ммоль/л; морфологические и гистологические признаки поражения почек (сморщенная почка; признаки хронического алкоголизма).

У всех умерших, соответствующих критериям включения, определяли окружность талии (ОТ), рост, ММ, в остаточной моче определяли отношение альбумин/креатинин и уровень кондуктивность/креатинин. Брали морфологический материал — миокард (зона верхушки), который фиксировался в 10% растворе забуференного формалина (pH 7,2).

Характеристика пациентов. Среди 18 умерших, включенных в исследование пациентов, 10 мужчин и 8 женщин. В среднем возраст умерших составил 40±10 лет, средняя ОТ — 102±12,5 см, рост — 170±7,7 см, ММ — 319±53 г. Толщина стенки левого желудочка (ЛЖ) 1,44±37,58 см, правого желудочка (ПЖ) 0,47±0,19, межжелудочковой перегородки (МЖП) 1,55±0,37. При вскрытии у всех умерших отмечено в различной степени утолщение подкожной жировой клетчатки, отложение жира в брыжейке, сальнике и забрюшинном пространстве. В остаточной моче клинически значимая альбуминурия не определялась (<30 мг/г).

Основными причинами смерти являлись падение с высоты (33,3%), железнодорожная травма (27,7%), внезапная асфиксия (27,7%). Другие причины внезапной смерти составили 11,3% (автомобильная травма, колотое ранение в сердце).

Методы исследования. Абдоминальное ожирение определяли у трупа, находящегося в горизонтальном положении, путем измерения ОТ, располагая сантиметровую ленту посередине между краями реберной дуги и гребнями подвздошных костей. Абдоминальное ожирение констатировали при ОТ более 88 см у женщин и более 102 см у мужчин.

Рост измеряли с помощью сантиметровой ленты. На поверхность стола клали сантиметровую ленту, при этом отметка «ноль» находилась у стопы без обуви. Измеряли расстояние от стопы до верхушки головы.

ММ определяли методом взвешивания. Результат фиксировали на электронных весах.

Жесткость миокарда определяли акустическим методом с помощью портативного прибора для акустического анализа тканей — акустическим медицинским диагностическим прибором (АМДП) [9, 10]. Он имеет два щупа, один из которых связан с генератором сдвиговых акустических колебаний (1,0—1,5 кГц), а другой — с приемником волн, возникающих в исследуемой ткани. Вычислительное устройство прибора сравнивает сигналы возбуждения и отклика и находит фазовый сдвиг между ними ($\Delta\varphi$). Время распространения сигнала по ткани определяется по соотношению $t=\Delta\varphi/\omega$ (ω — циклическая частота генерируемых колебаний). Затем вычисляется скорость распространения сдвиговых возмущений: $V=L/t$ (где L — расстояние между щупами). Скорость отображается на цифровом индикаторе. Время, необходимое для получения одного замера, составляет 5—10 с. Перед началом измерений тестировали прибор по эталонному силиконовому образцу (изготовленному на ЗАО «МедСил»). Образцы ткани миокарда умерших сканировали в нескольких точках.

Уровень кондуктивности мочи определяли с помощью портативного кондуктометра ЕС-3. Кондуктометрия — метод физико-химического анализа, основанный на измерении электропроводности растворов и позволяющий определять содержание индивидуального вещества (например, натрия) в растворе простым измерением электропроводности раствора. Достоинствами кондуктометрии являются высокая чувствительность (нижняя граница определяемых концентраций 10^{-4}—10^{-5} М), высокая точность (относительная погрешность определения 0,1—2%), простота методики, доступность аппаратуры.

Используемый прибор калиброван в заводских условиях и не требует калибровки после каждого измерения. Собранную у пациентов мочу перемешивали, погружали в нее электрод (нижнюю часть) кондуктометра. Измерения проводили в течение 30 с, затем фиксировали результат на дисплее прибора. После каждого измерения электрод промывали дистиллированной водой согласно инструкции. Результат оценивали по таблице соответствия (100 ммоль/л натрия соответствует 12,7 мсм/см кондуктивности мочи).

Отношение альбумин/креатинин определяли при помощи тест-полосок Микроальбуфан. При получении положительного результата (>30 мг/г) образец исключали из исследования.

Гипертоническую болезнь I стадии устанавливали по наличию соответствующей записи в амбулаторной карте.

Определение уровня натрия в миокарде осуществляли с помощью волнодисперсионного рентгенофлюоресцентного спектрометра BRUKER S8 TIGER 1 kW. Данный прибор анализирует

Контактная информация:

Драгунов Дмитрий Олегович — к. м. н., ассистент каф. внутренних болезней и общей физиотерапии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова; e-mail: tamops2211@gmail.com

элементы от бериллия до урана в самых различных типах проб. Аутопсийные образцы, прошедшие акустическое исследование, предварительно измельчали и подвергали озалению (в соответствии требованиям к проведению спектрометри), после чего проводили волнодисперсную рентгенофлюоресцентную спектрометрию.

Статистическая обработка. Для статистической обработки полученных данных использовали программное обеспечение Statistica 10.0. Нормальность распределения признаков определяли с помощью критерия Шапиро—Уилка и критерия Колмогорова—Смирнова. При изложении результатов пользовались методами непараметрической и параметрической статистики. Количественные показатели представлены в форме среднее значение (M) ± стандартное отклонение (S). Корреляционный анализ проводили с помощью метода Пирсона. С целью выявления связи факторов между собой использованы многомерная и однофакторная регрессионная модель. Для бинарных данных строили логит-регрессионную модель. Для изучения влияния одного или нескольких факторов на рассматриваемый признак применяли одно- и многофакторный дисперсионный анализ. При проверке статистических гипотез нулевую гипотезу отвергали при уровне значимости менее 0,05.

Результаты

Уровень общего натрия в миокарде составил в среднем 211,7±37,5 (от 71,5 до 226,17) ммоль/л. Представляло интерес изучить связь между содержанием общего натрия в миокарде и возрастом умершего, ММ и толщиной его стенок, факторами риска развития сердечно-сосудистых осложнений: толщиной подкожного жира, курением, жесткостью миокарда.

При анализе взаимосвязи возраста и содержания общего натрия в миокарде **(рис. 1)** доказана положительная корреляция между изучаемыми параметрами. Полученные результаты позволяют предполагать увеличивающийся с возрастом уровень депонирования натрия в миокарде, даже у лиц без проявлений ИБС.

Проанализирована связь между ММ ЛЖ и содержанием общего натрия в миокарде **(рис. 2)**. Корреляционный анализ показал высоко достоверную положительную корреляцию между ММ и содержанием в нем натрия: чем больше ММ, тем выше уровень натрия.

Регрессионный однофакторный анализ позволил определить зависимость содержания натрия в миокарде от ММ, ОТ, возраста и роста умерших. Установлено, что концентрация натрия в миокарде положительно связана с ММ (β=0,88; p=0,0001; r^2=0,77) и возрастом умершего (β=0,79; p=0,000095; r^2=0,6). При этом связи с такими переменными, как ОТ (β=0,42; p=0,075; r^2=0,1) и рост умершего (β=0,22; p=0,37; r^2=0), не выявлено. Толщина подкожной жировой клетчатки достоверно коррелировала с ОТ умершего (r=0,88; p=0,0001), однако связи с содержанием натрия в миокарде не найдено.

Для оценки влияния всех изученных факторов (ММ, пол, возраст, курение) на концентрацию натрия в миокарде проведен комбинированный дисперсионный и регрессионный анализ. Установлено, что в наибольшей степени на уровень натрия влияли ММ (SS=3615,56; p=0,00029) и возраст умершего (SS=1965,568; p=0,0029), тогда как пол и курение — в значительно меньшей степени (SS=778,584; p=0,03).

В целях изучения возможной связи между бинарными показателями (пол, статус курения) проведен логит-регрессионный анализ. Он показал отсутствие взаимосвязи уровня натрия в миокарде и пола (p=0,13; отношение шансов — ОШ 0,97), тогда как статус курения и содержание натрия в миокарде имели достоверную взаимосвязь (p=0,003; ОШ 0,94), однако ОШ менее 1, а вероятность взаимодействия составляла всего 77%, т.е. четкой взаимосвязи не получено.

Анализ связи между содержанием натрия в миокарде и толщиной стенок камер сердца показал, что коэффици-

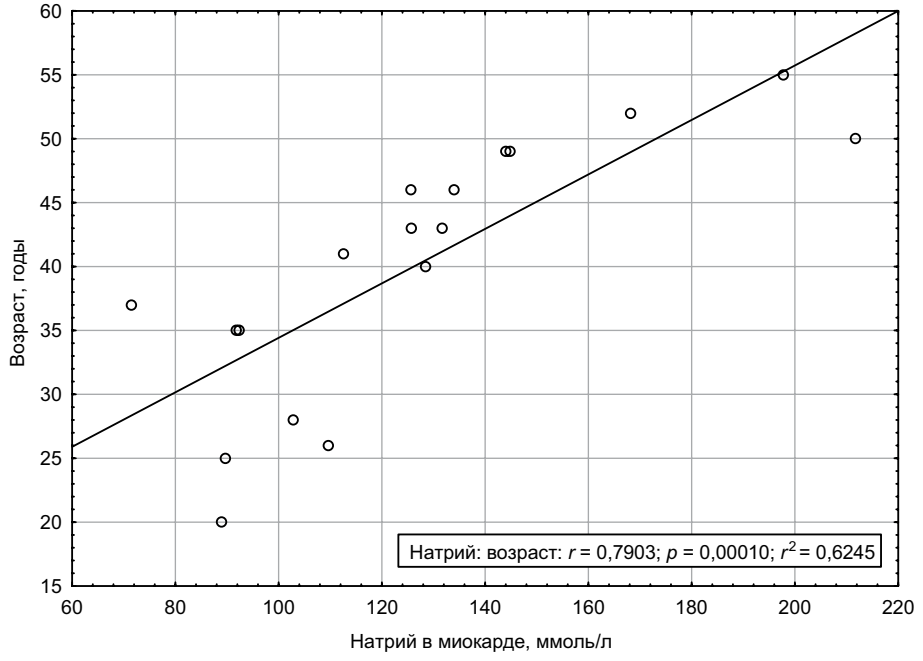

Рис. 1. **Взаимосвязь содержания общего натрия в миокарде и возраста.**

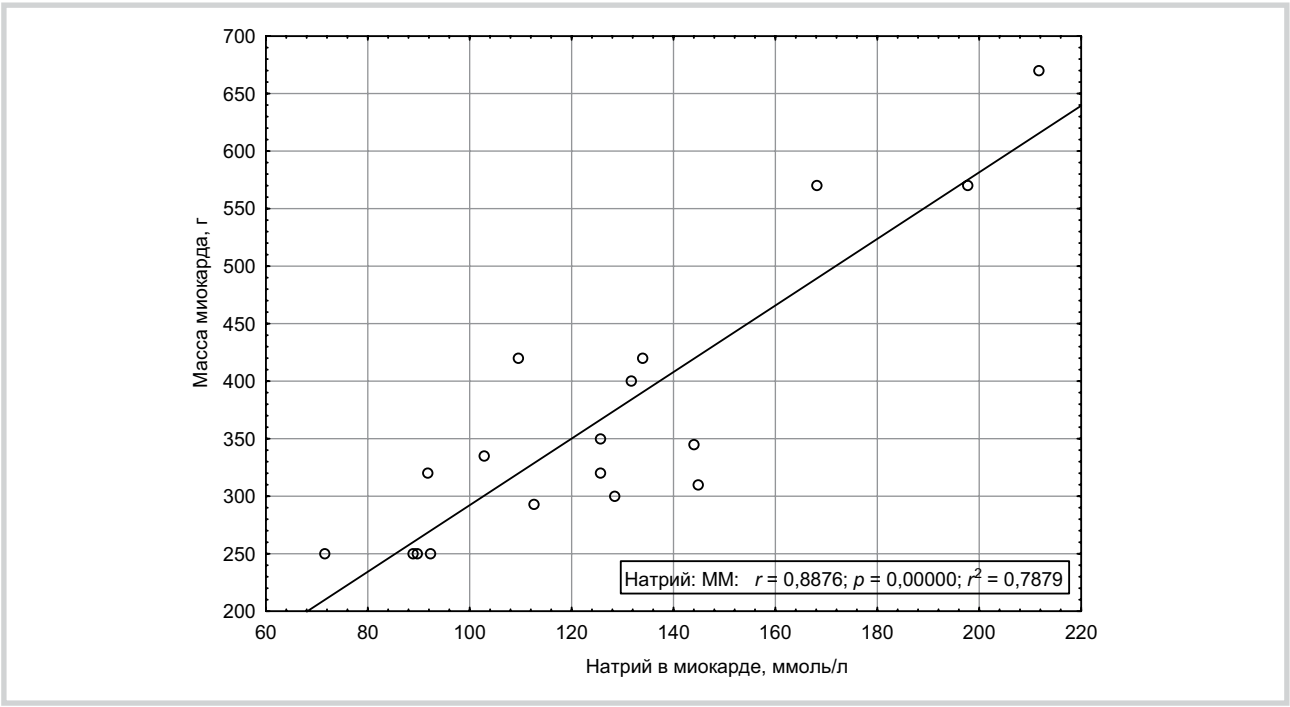

Рис. 2. **Взаимосвязь содержания общего натрия в миокарде и ММ.**

ент корреляции с толщиной передней стенки ЛЖ составил r=0,94 (p<0,05), с толщиной передней стенки ПЖ r=0,82 (p<0,05); с толщиной МЖП r=0,94 (p<0,05).

Регрессионный однофакторный анализ выявил взаимосвязь содержания уровня натрия в миокарде и толщины передней стенки ЛЖ (β=0,94; p=0,000001; r^2=0,88), толщины передней стенки ПЖ (β=0,82; p=0,000021; r^2=0,66), толщины МЖП (β=0,94; p=0,000001; r^2=0,89). Установлено, что толщина стенок миокарда зависит от содержания в нем натрия (r^2=0,88; SS=21813,89; p=0,000001): чем выше содержание натрия, тем толще его стенки.

С целью выявления связи между жесткостью стенки миокарда и содержанием натрия в миокарде нами проведен корреляционный анализ **(рис. 3)**. Средняя скорость распространения акустической волны составила 6,24±0,51 м/с. **Рис. 3** иллюстрирует достоверную положительную корреляцию содержания натрия в миокарде и жесткости миокарда.

Для проверки зависимости между концентрацией натрия в миокарде и его жесткостью также проведен регрессионный анализ, при котором получена достоверная связь между концентрацией натрия в миокарде и его жесткостью (β=0,72; p=0,00062; r^2=0,49).

Обсуждение

Типичный рацион жителя крупного города содержит примерно 12 г поваренной соли (NaCl), что соответствует примерно 4,5 г Na (200 ммоль). Эта и большие количества поваренной соли полностью всасываются в кишечнике и изменяют осмолярность плазмы уже через 30 мин [11]. Последующая последовательная активизация осморецепторов в гипоталамусе и барорецепторов в дуге аорты, каротидном синусе, афферентных артериях клубочков почек, приводят к контролируемому повышению экскреции натрия в клубочках и 99% его реабсорбции в канальцах. Механизм практически 100% реабсорбции натрия эволюционно закреплен, что позволяло ошибочно считать уровень общего натрия в организме постоянным.

Известно, что примерно 65% общего натрия содержится во внеклеточной жидкости, до 10% — во внутриклеточном пространстве, 25% в форме апатитов в костях [12]. В последние 10 лет обнаружено, что значительное количество катионов натрия содержится в ГАГ [6, 7]. ГАГ (основное вещество в интерстициальной ткани) образуют класс протеогликанов (один из классов гликопротеидов), имеющих высокий уровень углеводов (85%). Многократно дублируясь, дисахариды образуют олиго- и полисахаридные цепи — гликаны. ГАГ содержат в большом количестве свободные анионные группы: SO_3^- и OH^-, что придает ГАГ высокий суммарный отрицательный заряд. Этот заряд позволяет ГАГ фиксировать на своей поверхности положительно заряженные коллагеновые волокна, белки и электролиты, в первую очередь из-за высокого содержания во внеклеточной жидкости катион Na^+. Такой белково-электролитный конгломерат создает локальную зону высокого онкотического и осмотического давления [13, 14].

Доказано, что значительные количества натрия могут аккумулироваться в ГАГ (в интерстициальной ткани), не вызывая колебания уровня натрия в плазме и не увеличивая компенсаторно ретенцию воды из первичной мочи. Иными словами, при постоянной концентрации натрия в плазме крови уровень общего натрия в организме может существенно возрастать [15]. ГАГ, связывая натрий, сглаживают колебания уровня натрия в плазме крови и не позволяют катионам натрия стимулировать осморецепторы гипоталамуса, тем самым предотвращая синтез и высвобождение вазопрессина и следовательно ретенцию воды из первичной мочи.

Количество ГАГ во многом определяется уровнем потребления натрия. Чем выше уровень вводимого извне натрия, тем

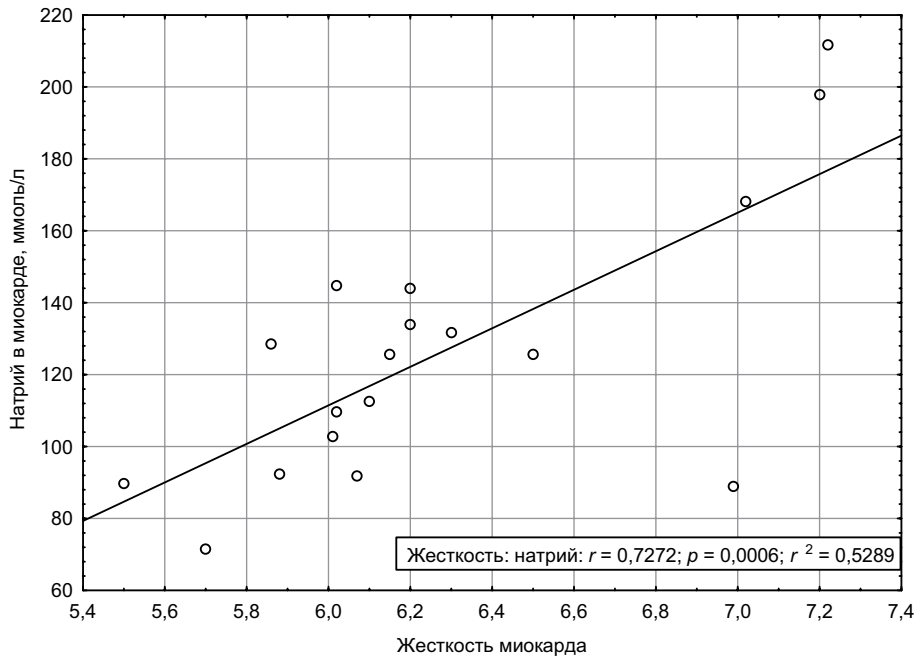

Рис. 3. **Взаимосвязь жесткости ткани миокарда и содержания натрия в миокарде.**

— меньше остается свободных анионных групп и следовательно выше электростатический заряд ГАГ [16];

— больше экспрессия гена, кодирующего синтез ГАГ-полимеразы, повышающей содержание ГАГ, что в итоге повышает емкость ГАГ-сети для аккумулирования катионов натрия [4].

Чем выше заряд ГАГ, чем больше количество ГАГ в интерстициальной ткани, тем выше внутритканевое давление и тем больше количество жидкости, выходящей за просвет капилляров. Однако изменившие свой заряд ГАГ существенно снизили свою эластичность и податливость и тем самым препятствуют скоплению жидкости в тканях. Тем не менее некоторое количество жидкости попадает в интерстициальную ткань и еще больше повышает напряжение (жесткость) ткани, которое частично снижается за счет усиления лимфатического дренажа тканей. Помимо изменения гидрофильности тканей избыток депонированных катионов натрия запускает локальное воспаление, а активированные макрофаги начинают синтез белка Ton EBP [8], экспрессирующего ген, который кодирует синтез фактора роста эндотелия. Этот фактор стимулирует рост в том числе и лимфатических сосудов [17].

При длительной перегрузке вводимым извне натрием происходит повреждение макромолекул ГАГ, нарушаются их буферные свойства, в частности у сольчувствительных пациентов это приведет к росту уровня АД. Таким образом, избыточное и долговременное введение извне катионов натрия приводит к изменению структуры ГАГ, появлению большего количества активно функционирующих лимфатических сосудов, большей гидрофильности тканей, локальному воспалению — эти процессы должны изменить механические характеристики тканей. В настоящее время не изучена роль уровня натрия в миокарде в формировании нарушений его механических свойств. По-видимому, первым, обратившим внимание на связь уровня натрия с повреждением миокарда в условиях стресса, был Ганс Селье [18]. Он описал повреждение, отек и диффузные некрозы миокарда при избыточном введение NaCl. Современные исследования дополнили эти наблюдения принципиально новыми понятиями: повреждение миокарда начинается с накопления натрия в ГАГ, носит пролонгированный характер и сопровождается изменением состояния самой мышечной ткани.

Целью работы нашей группы была попытка ответить на вопрос: «есть ли связь между количеством натрия в миокарде и его жесткостью». Как видно из представленных данных, теоретические предпосылки для этой связи имеются, однако практически такая связь не изучена и не измерена.

Для изучения жесткости стенки миокарда нами использована методика, ранее применявшаяся для изучения жесткости сосудистой стенки у больных, скончавшихся от инфаркта миокарда [19]. При изучении проведения звуковой волны тканями миокарда нами получена связь между уровнем натрия в миокарде и проведением звуковой волны.

Ограничения исследования. В исследовании не прослежена связь с индивидуальным уровнем потребления поваренной соли. Исследование выполнено на небольшом по количественным параметрам исходном материале.

Заключение

Главный вывод нашего исследования: уровень депонированного натрия в миокарде, имеющий прямую связь с уровнем потребления поваренной соли, имеет достоверную связь с жесткостью миокарда. Можно пред-

полагать, что высокий уровень натрия, депонированного в миокарде, является самостоятельным фактором, изменяющим жесткость миокарда и, по-видимому, влияющим на формирование диастолической дисфункции миокарда.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Rakova N, Jüttner K, Dahlmann A, Schröder A, Linz P, Kopp C et al. Long-Term Space Flight Simulation Reveals Infradian Rhythmicity in Human Na+ Balance. *Cell Metabolism*. 2013;17(1):125-131. doi:10.1016/j.cmet.2012.11.013
2. Clark AL, Cleland JGF. Causes and treatment of oedema in patients with heart failure. *Nature Reviews Cardiology*. 2013;10(3):156-170. doi:10.1038/nrcardio.2012.191
3. Clark AL, Cleland JGF. Causes and treatment of oedema in patients with heart failure. *Nature Reviews Cardiology*. 2013;10(3):156-170. doi:10.1038/nrcardio.2012.191
4. Heer M, Frings-Meuthen P, Titze J, Boschmann M, Frisch S, Baecker N, Beck L. Increasing sodium intake from a previous low or high intake affects water, electrolyte and acid—base balance differently. *British Journal of Nutrition*. 2009;101(9):1286. doi:10.1017/s0007114508088041
5. Titze J, Maillet A, Lang R, Gunga HC, Johannes B, Gauquelin-Koch G et al. Long-term sodium balance in humans in a terrestrial space station simulation study. *American Journal of Kidney Diseases*. 2002;40(3):508-516. doi:10.1053/ajkd.2002.34908
6. Titze J. Glycosaminoglycan polymerization may enable osmotically inactive Na+ storage in the skin. *AJP: Heart and Circulatory Physiology*. 2004;287(1):H203-H208. doi:10.1152/ajpheart.01237.2003
7. Kopp C, Linz P, Dahlmann A, Hammon M, Jantsch J, Muller DN et al. 23Na Magnetic Resonance Imaging-Determined Tissue Sodium in Healthy Subjects and Hypertensive Patients. *Hypertension*. 2013;61(3):635-640. doi:10.1161/hypertensionaha.111.00566
8. Titze J, Machnik A. Sodium sensing in the interstitium and relationship to hypertension. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*. 2010;19(4):385-392. doi:10.1097/mnh.0b013e32833aeb3b
9. Патент РФ на изобретение 2362487/27.07.2009 Бюл. №21 Фаустова Е.Е., Федорова В.Н., Куликов В.А. Способ неинвазивного измерения скорости распространения акустических колебаний в эластичной ткани. Патент RU 2362487 C2 27 июля 2009 г. Ссылка активна на 24.01.2016. Доступно по: http://www.fips.ru/Archive/PAT/2009FULL/2009.07.27/DOC/RUNWC2/000/000/002/362/487/DOCUMENT.PDF
10. Патент РФ на изобретение №112618/20.01.2012 Бюл. №2 Фаустова Е.Е., Куликов В.А., Фаустов Е.В., Федорова В.Н. Акустический медицинский диагностический прибор. 2012. Ссылка активна на 24.01.2016. Доступно по: http://www.fips.ru/Archive/PAT/2012FULL/2012.01.20/DOC/RUNWU1/000/000/000/112/618/DOCUMENT.PDF
11. Suckling RJ, He FJ, Markandu ND, MacGregor GA. Dietary salt influences postprandial plasma sodium concentration and systolic blood pressure. *Kidney International*. 2012;81(4):407-411. doi:10.1038/ki.2011.369
12. Walter F. *Boron Medical Physiology: A Cellular and Molecular Approach W.B*. Saunders, 2003 Elsirver.
13. Rienks M, Papageorgiou A-P, Frangogiannis NG, Heymans S. Myocardial Extracellular Matrix: An Ever-Changing and Diverse Entity. *Circulation Research*. 2014;114(5):872-888. doi:10.1161/circresaha.114.302533
14. Zhao Y, Nakajima T, Yang JJ, Kurokawa T, Liu J, Lu J et al Proteoglycans and Glycosaminoglycans Improve Toughness of Biocompatible Double Network Hydrogels. *Advanced Materials*. 2013;26(3):436-442. doi:10.1002/adma.201303387
15. Kopp C, Linz P, Dahlmann A, Hammon M, Jantsch J, Muller DN et al. 23Na Magnetic Resonance Imaging-Determined Tissue Sodium in Healthy Subjects and Hypertensive Patients. Hypertension. 2013;61(3):635-640. doi:10.1161/hypertensionaha.111.00566
16. Wolff JJ, Laremore TN, Busch AM, Linhardt RJ, Amster IJ. Influence of Charge State and Sodium Cationization on the Electron Detachment Dissociation and Infrared Multiphoton Dissociation of Glycosaminoglycan Oligosaccharides. *Journal of the American Society for Mass Spectrometry*. 2008;19(6):790-798. doi:10.1016/j.jasms.2008.03.010
17. Slagman MCJ, Kwakernaak AJ, Yazdani S, Laverman GD, van den Born J, Titze J, Navis G. Vascular endothelial growth factor C levels are modulated by dietary salt intake in proteinuric chronic kidney disease patients and in healthy subjects. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2011;27(3):978-982. doi:10.1093/ndt/gfr402
18. Ганс Селье. *Профилактика некрозов сердца химическими средствами медгиз*. 1961.
19. Плиева И.М, Федорова В.Н, Былова Н.А, Фаустов Е.В.. Показатели жесткости сосудистой стенки при остром инфаркте миокарда. *Вестник Российского государственного медицинского университета*. 2011;4:7-11.

Поступила 18.10.2015

doi: 10.17116/terarkh201789138-42

© Коллектив авторов, 2017

Болезнь депозитов легких цепей — гематологическая проблема

И.Г. РЕХТИНА, Л.П. МЕНДЕЛЕЕВА, Л.С. БИРЮКОВА

ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

Цель исследования. Анализ клинических, лабораторных данных, а также результатов лечения пациентов с болезнью депозитов легких цепей (БДЛЦ).

Материалы и методы. Обследовали 9 пациентов с БДЛЦ и поражением почек. Диагноз установлен на основании результатов световой и иммунофлюоресцентной микроскопии нефробиоптатов. Всем больным проводилась индукционная терапия по программе VCD (бортезомиб, циклофосфамид, дексаметазон).

Результаты. У 6 больных диагностирована множественная миелома, у 3 БДЛЦ рассматривалась в рамках моноклональной гаммапатии с преимущественным повреждением почек. К началу терапии у всех больных диагностирована хроническая болезнь почек (у 2 III стадии, у 2 IV стадии, у 5 зависимая от диализа почечная недостаточность). В результате лечения по программе VCD у 7 из 9 пациентов достигнут гематологический ответ. В остальных двух случаях оказалась эффективной терапия второго ряда с леналидомидом. У 5 пациентов получена полная ремиссия, у 3 — очень хорошая частичная ремиссия. В последующем 2 пациентам выполнена высокодозная химиотерапия с мелфаланом и аутотрансплантацией гемопоэтических стволовых клеток крови. Улучшение функции почек отмечено лишь в 2 случаях.

Заключение. Несмотря на высокую эффективность терапии, направленной на редукцию моноклональных легких цепей, улучшение функции почек наблюдалось лишь у 2 (22%) пациентов. Столь низкая частота «почечного» ответа обусловлена поздним началом терапии.

Ключевые слова: болезнь депозитов легких цепей, множественная миелома.

Light-chain deposition disease is a hematologic problem

I.G. REKHTINA, L.P. MENDELEEVA, L.S. BIRYUKOVA

National Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Aim. To analyze clinical and laboratory data and treatment results in patients with light-chain deposition disease (LCDD).

Subjects and methods. Nine patients with LCDD and kidney injury were examined. The diagnosis was based on the results of light and immunofluorescence microscopy of renal biopsy specimens. All the patients received bortezomib, cyclophosphamide, and dexamethasone (VCD) induction therapy.

Results. Six patients were diagnosed with multiple myeloma; in 3 patients LCDD was considered within monoclonal gammopathy manly involving the kidney. By the initiation of therapy, all the patients were diagnosed as having chronic kidney disease (Stage III (n=2), Stage IV (n=2), and dialysis-related renal failure (n=5)). After the VCD treatment, 7 of 9 patients achieved a hematologic response. Second-line therapy with lenalidomide proved to be effective in the other 2 cases. Five patients achieved complete remission; 3 had a very good partial remission. Thereafter, 2 patients received high-dose melphalan chemotherapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation. Better renal function was noted in only 2 cases.

Conclusion. Despite the high efficiency of therapy aimed to reduce monoclonal light chains; improved renal function was observed in only 2 (22%) patients. Such low rates of a renal response were due to the late initiation of therapy.

Keywords: light-chain deposition disease, multiple myeloma.

аутоТГСК — трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток крови
БДЛЦ — болезнь депозитов легких цепей
ГД — гемодиализ
КН — каст-нефропатия
ЛЦ — легкие цепи
МГПП — моноклональная гаммапатия с преимущественным поражением почек
ММ — множественная миелома
ОХЧР — очень хорошая частичная ремиссия
ПН — почечная недостаточность
ПР — полная гематологическая ремиссия
СКФ — скорость клубочковой фильтрации
ХБП — хроническая болезнь почек
ХТ — химиотерапия
ЧР — частичная ремиссия

Болезнь депозитов легких цепей (БДЛЦ) — редкое системное заболевание, характеризующееся отложением моноклональных легких цепей (ЛЦ) в различных органах, что приводит к прогрессирующему нарушению их функции. БДЛЦ может быть ассоциирована с лимфопролиферативными заболеваниями: в 20% случаев выявляют множественную миелому (ММ), значительно реже — макроглобулинемию Вальденстрема, другие индолентные лимфомы [1]. В большинстве случаев БДЛЦ признаки гемобластоза или лимфомы отсутствуют. Для обозначения заболеваний, вызванных секретируемым парапротеином, но не пролиферацией опухолевых клеток, предложен термин «моноклональная гаммапатия с преимущественным поражением почек» (МГПП) или monoclonal gammopathy of renal significance—MGRS), объединяющий AL-амилоидоз, БДЛЦ, иммунотактоидную нефропатию, моноклональный криоглобулинемический гломерулонефрит и другие варианты поражений почек [2].