

НЕФРОЛОГИЯ

NEPHROLOGY

СЕВЕРО-ЗАПАДНАЯ АССОЦИАЦИЯ НЕФРОЛОГОВ И ВРАЧЕЙ ДИАЛИЗА

МЕХАНИЗМЫ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ
ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА

THE MECHANISMS OF GLOMERULONEPHRITIS PROGRESSION

УРЕМИЧЕСКАЯ ДИСЛИПОПРОТЕИДЕМИЯ

UREMIC DISLIPOPROTEIDEMIA

МОНОНУКЛЕАРЫ И ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК
ПРИ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТЕ

MONONUCLEARS AND KIDNEY LESIONS
IN GLOMERULONEPHRITIS

ФАКТОРЫ РИСКА НЕФРОПАТИЙ У ДЕТЕЙ

THE FACTORS OF RISK IN NEPHROPATHIES IN CHILDREN

ПРОБЛЕМЫ АДАПТАЦИИ БОЛЬНЫХ
НА ДИАЛИЗЕ

THE PROBLEMS OF ADAPTATION IN DIALYSIS

РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА АМИЛОИДОЗА

EARLY DIAGNOSIS OF AMYLOIDOSIS

ТРАНЗИТОРНАЯ ПОЧЕЧНАЯ
НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

TRANSITORY KIDNEY FAILURE

ДРУГИЕ МАТЕРИАЛЫ. ИНФОРМАЦИЯ

OTHER MATHERIALS. INFORMATION

1

1998 ТОМ 2
VOL. 2

НЕФРОЛОГИЯ
NEPHROLOGY

SAINT PETERSBURG PAVLOV STATE
MEDICAL UNIVERSITY

NORTH-WEST NEPHROLOGY
AND DIALYSIS ASSOCIATION

«MEDELEN» Ltd.

NEPHROLOGY

SCIENTIFIC PRACTICAL JOURNAL

ESTABLISHED IN NOVEMBER 1996

Editor-in-Chief

S.I.RYABOV

Vice Editors

I.G.Kayukov, A.V.Smirnov

Editorial Board

V.M.Ermolenko, A.M.Essaian,

N.A.Mukhin, I.A.Rakityanskaya

Executive Secretary

E.D.Syglobova

Editorial board

Ya.Yu.Bagrov (St.Petersburg, Russia), A.Gagaev (Tashkent, Uzbekistan), B.G.Lukichev (St.Petersburg, Russia), A.M.Macleod (Aberdeen, United Kingdom), Yu.V.Natochin (St.Petersburg, Russia), A.V.Papayan (St.Petersburg, Russia), V.Ya.Plotkin (Lugansk, Ukraine), V.I.Polushin (Pskov, Russia), B.Rutkowski (Gdansk, Poland), K.M.Sergeeva (St.Petersburg, Russia), N.A.Tomilina (Moscow, Russia)

Volume 2 • № 1 • 1998

AESCULAPIUS
ST. PETERSBURG • 1998

САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ им. акад. И.П.ПАВЛОВА

СЕВЕРО-ЗАПАДНАЯ АССОЦИАЦИЯ
НЕФРОЛОГОВ И ВРАЧЕЙ ДИАЛИЗА

АОЗТ «МЕДЕЛЕН»

НЕФРОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ОСНОВАН В НОЯБРЕ 1996 года

Главный редактор

С.И.РЯБОВ

Заместители главного редактора

И.Г.Каюков, А.В.Смирнов

Редакционная коллегия

В.М.Ермоленко, А.М.Есаян,

Н.А.Мухин, И.А.Ракитянская

Ответственный секретарь

Е.Д.Суглобова

Редакционный совет

Я.Ю.Багров (Санкт-Петербург, Россия), А.Гадаев (Ташкент, Узбекистан), Б.Г.Лукичев (Санкт-Петербург, Россия), А.М.Маклеод (Абердин, Великобритания), Ю.В.Наточин (Санкт-Петербург, Россия), А.В.Папаян (Санкт-Петербург, Россия), В.Я.Плоткин (Луганск, Украина), В.И.Полушин (Псков, Россия), Б.Рутковский (Гданьск, Польша), К.М.Сергеева (Санкт-Петербург, Россия), Н.А.Томилина (Москва, Россия)

«ЭСКУЛАП»

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ • 1998

Том 2 • № 1 • 1998

Вниманию врачей!

КУРС НЕФРОЛОГИИ И ДИАЛИЗА

факультета усовершенствования врачей СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова

Плановые циклы на 1998 г.

Диализ в нефрологии — с 2 февраля по 28 февраля, для врачей и заведующих отделениями гемодиализа.

Клиническая нефрология и диализ — с 2 марта по 25 апреля (с 2 марта по 31 марта — заочно) для нефрологов и терапевтов.

Клиническая нефрология и диализ — с 4 июня по 27 июня (с 4 мая по 24 мая — заочно) для врачей нефрологических и диализных отделений.

Клиническая нефрология и диализ — с 7 сентября по 31 октября (с 7 сентября по 30 сентября — заочно) для врачей нефрологических и терапевтических отделений.

Клиническая нефрология и диализ — с 2 ноября по 26 декабря (с 2 ноября по 28 ноября — заочно) для врачей нефрологических и диализных отделений.

По окончании цикла в случае успешной сдачи сертификационного экзамена выдается **сертификат нефролога**.

Одновременно проводятся

индивидуальные курсы повышения квалификации и первичного обучения

на хоздоговорной основе по специальностям:

1. Морфология заболеваний почек (повышение квалификации — 1 мес, первичное обучение — 2 мес).
2. Клиническая иммунология в нефрологии — срок обучения 2 мес.
3. Иммунофлюоресценция с основами иммуногистохимии (при условии владения световой микроскопией) — срок обучения 2—3 мес.
4. Функциональные методы исследования почек для врачей-лаборантов — срок обучения 1 мес.

Наш адрес: 197089, Санкт-Петербург, ул. Л.Толстого 17
НИИ нефрологии СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова,
руководителю курса нефрологии и диализа А.М.Есяню
Телефон: (812) 234-91-91, (812) 234-01-65
Факс: (812) 234-91-91, (812) 234-65-30
E-mail: Esaian@nephro.cor.neva.ru

Зав. редакцией Т.А.Антонова
Художественное оформление А.И.Приймака
Корректор Л.Н.Агапова
Переводчик Л.К.Волынская

Журнал зарегистрирован Комитетом Российской Федерации по печати.
Свидетельство № 016290 от 30.06.97.
Сдан в набор 04.02.98. Подписан в печать 12.03.98.
Формат бумаги 60×90¹/₈. Бумага офсетная. Печать офсетная. Заказ № 47.

197110, Санкт-Петербург, ул. Большая Зеленина, 43а. Редакция журнала «Нефрология»,
тел. (812) 235-30-09; тел./факс (812) 235-09-86.

Отпечатано с готовых диапозитивов в ООО «Интерпринт». 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, 3.

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

КАЮКОВ И.Г., ЕСАЯН А.М.,
КУЧЕР А.Г., ЕРМАКОВ Ю.А.

Роль функционально-гемодинамических механизмов
в прогрессировании хронического гломерулонефрита

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

СМИРНОВ А.В.

Уремическая дислиппротеидемия

СЕРГЕЕВА К.М.

Распространенность и факторы риска болезней
почек у детей

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ**Клинические исследования**

РАКИТЯНСКАЯ И.А., РЯБОВ С.И.

Роль мононуклеаров в поражении нефрона у боль-
ных с хроническим гломерулонефритом. Сообще-
ние II. Роль интерлейкинов (ИЛ-6 и ИЛ-10) и проли-
ферации гломерулярных и интерстициальных клеток
нефрона в прогрессировании мезангиально-проли-
феративного гломерулонефрита

КУЛИКОВА А.И., МИТРОФАНОВА О.В.,
КОЗЛОВ В.В., БАРАНОВСКАЯ С.В.

Изменение фракционного состава фосфолипидов
эритроцитов и плазмы крови у больных с хрониче-
ским гломерулонефритом

ГАДАЕВ А.Г., РАХИМОВА М.Э., ЕЛИСЕЕВА М.Р.
Артериальная гипертензия и беременность

СМИРНОВА Н.Н., СЕРГЕЕВА К.М.,
МАСЛОВА М.Н., ФЛЕРОВ М.А.

Взаимосвязь структурно-функционального состоя-
ния биомембран с парциальными функциями поч-
ек при гломерулонефрите у детей и подростков

ШИШКИН А.Н., ЯНЧЕНКО Д.Е., ВАРЯСИНА Т.Н.

Ранняя диагностика и прогноз у больных
амилоидозом почек

ПЕТРОВА Н.Н., ВАНЧАКОВА Н.П.

Леривон в терапии больных с хронической почечной
недостаточностью, получающих лечение методом
перманентного гемодиализа

СТАВСКАЯ В.В., НИКОГОСЯН Ю.А.,
ТИТОВА В.А., ВАРШАВСКАЯ И.Б.

Клинико-морфологические особенности обострений
хронического гломерулонефрита с транзиторными
нарушениями функций почек

СМИРНОВ А.В., КОЗЛОВ В.В.

Прогностическая значимость клинико-биохимиче-
ских факторов в оценке морфологических признаков
прогрессирования мезангиально-пролиферативного
гломерулонефрита

РУМЯНЦЕВ А.Ш., КОРОСТЕЛЕВА Н.Ю.

Влияние физических тренировок на белковый
катаболизм при терапии гемодиализом

ADVANCED ARTICLE

7 KAYUKOV I.G., ESSAIAN A.M.,
KUCHER A.G., ERMAKOV Yu.A.

The role of functional-haemodynamic mechanisms
in the chronic glomerulonephritis progression

REVIEWS AND LECTURES

15 SMIRNOV A.V.

Uremic dyslipoproteidemia

25 SERGEEVA K.M.

Epidemiology and risk factors of the nephropathies in
children

ORIGINAL ARTICLES**Clinical investigations**

30 RAKITYANSKAYA I.A., RYABOV S.I.

The role of mononuclears in nephron lesion in patients
with chronic glomerulonephritis. Communication II. The
role of interleukins (IL-6 and IL-10) and proliferation of
the glomerular and interstitial nephron cells in progres-
sion of the mesangioproliferative glomerulonephritis

37 KULIKOVA A.I., MITROFANOVA O.V.,
KOZLOV V.V., BARANOVSKAYA S.V.

The changes in phospholipid fractions of erythrocytes
and plasma in patients with chronic glomerulonephritis

42 A.G.GADAEV, M.E.RAKHIMOVA, M.R.ELISEEVA
Arterial hypertension and pregnancy

47 SMIRNOVA N.N., SERGEEVA K.M.,
MASLOVA M.N., FLEROV M.A.

A correlation between the structural-functional state
of biomembranes and partial functions of the kidneys
in children and adolescents with glomerulonephritis

53 SHISHKIN A.N., YANCHENKO D.E., VARYASINA T.N.
Early diagnosis and prognosis in patients with renal
amyloidosis

59 PETROVA N.N., VANCHAKOVA N.P.
Lerivon in treatment of patients with the end-stage
renal disease under chronic haemodialysis

64 STAVSKAYA V.V., NIKOGOSYAN Yu.A.,
TITOVA V.A., VARSHAVSKAYA I.B.

Clinical and morphological features of exacerbated
chronic glomerulonephritis with transitory decline of
renal function

72 SMIRNOV A.V., KOZLOV V.V.

Prognostic significance of clinico-biochemical factors
in the evaluation of morphological signs of progressing
mesangial-proliferative glomerulonephritis

80 RUMYANTSEV A.Sh., KOROSTELEVA N.Yu.

The influence of physical trainings on protein catabo-
lism in hemodialysis patients

ПЕТРОВА Н.Н., ДМИТРИЕВА Г.Ю.

Внутренняя картина болезни у пациентов, получающих лечение методом перманентного гемодиализа

ЕРМАКОВ Ю.А., ВАРШАВСКАЯ И.Б., КАЮКОВ И.Г., ЕСАЯН А.М., КЛЕМИНА И.К., ГАДИЛИЯ К.Д., ТИТОВА В.А.

Сезонная динамика частоты хронического гломерулонефрита, подтвержденного с помощью прижизненной нефробиопсии (опыт 1237 биопсий за 16 лет)

Экспериментальные исследования

ОГЛУЗДИНА М.В., БАРАБАНОВА В.В., ПАРАСТАЕВА М.М.

Уремический токсин — паратиреоидный гормон и фенибут

БАРАБАНОВА В.В., БЕРЕСНЕВА О.Н.

Является ли паратиреоидный гормон основным повреждающим фактором сосудов печени при экспериментальной хронической почечной недостаточности?

Программа Российско-Американского непрерывного последипломного образования по нефрологии

III семинар. Санкт-Петербург, 26—28 мая, 1998 г.

КОЭН А., НАСТ С.

Иммуноопосредованные гломерулопатии

84

PETROVA N.N., DMITRIEVA G.Yu.

Attitude to illness in patients under the chronic hemodialysis treatment

89

ERMAKOV Yu.A., VARSHAVSKAYA I.B., KAYUKOV I.G., ESSAIA A.M., KLEMINA I.K., GADILIA K.D., TITOVA V.A.

The seasonal dynamics of the incidence of chronic glomerulonephritis confirmed by the intravital nephro-biopsy (an experience with 1237 byopsies during 16 years)

Experimental investigations

93

OGLUZDINA M.V., BARABANOVA V.V., PARASTAEVA M.M.

The uremic toxin — parathyroid hormone and phenibut

99

BARABANOVA V.V., BERESNEVA O.N.

Is the parathyroid hormone the main toxic factor for liver vessels in experimental chronic renal failure?

Russian-American Programme for continuing postgraduate education in nephrology

105

III seminar. St.Petersburg, May 26—28, 1998

106

KOEN A.H., NAST C.C.

Immunologic glomerulopathies

И.Г.Каюков, А.М.Есаян, А.Г.Кучер, Ю.А.Ермаков

РОЛЬ ФУНКЦИОНАЛЬНО-ГЕМОДИНАМИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ В ПРОГРЕССИРОВАНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА

I.G.Kayukov, A.M.Essaian, A.G.Kucher, Yu.A.Ermakov

THE ROLE OF FUNCTIONAL-HAEMODYNAMIC MECHANISMS IN THE CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS PROGRESSION

Научно-исследовательский институт нефрологии, курс нефрологии и диализа Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад И.П.Павлова, Россия

Ключевые слова: гломерулонефрит, прогрессирование, функциональные механизмы.

Key words: glomerulonephritis, progression, functional mechanisms.

В настоящее время не вызывает сомнений, что основным путем прогрессирования хронического гломерулонефрита (ХГН) является иммунный. Однако в последнее время активно обсуждаются и другие направления, по которым может развиваться данное заболевание. Условно их можно обозначить как функциональное (функционально-гемодинамическое) и метаболическое.

О роли функциональных факторов в прогрессировании нефропатий явно заговорили в конце 70-х — начале 80-х годов, хотя давно было известно, что у экспериментальных животных с хирургическим удалением значительной части почек неизбежно последующее развитие терминальной уремии с появлением протеинурии, усилением гломерулярного и тубулоинтерстициального склероза. Основные представления о механизмах развития почечной недостаточности в такой ситуации были сформулированы В.М.Brenner и его сотрудниками [12, 16]. Предполагалось, что сокращение количества действующих нефронов в данном случае заставляет оставшиеся взять на себя их функцию. Тогда в отдельном нефроне неизбежно должны возрасти почечный кровоток и скорость клубочковой фильтрации (СКФ). Повышенная фильтрационная нагрузка на клубочки приводит к появлению протеинурии. Развиваются гипертрофия клубочков и канальцев. Все это вместе в конечном итоге и вызывает усиление склероза. Гибель дополнительного количества клубочков вновь усиливает гемодинамическую нагрузку на сохранившиеся нефроны, и весь цикл повторяется заново (гипотеза гломерулярной гиперперфузии/гиперфильтрации).

Данная модель прогрессирования хронической почечной недостаточности (ХПН) была

перенесена и на другие заболевания почек, не связанные с хирургическим удалением части почечной ткани, в том числе и на гломерулонефрит. При этом предполагалось, что гибель части нефронов вследствие иммунного конфликта запускает механизм гиперперфузии/гиперфильтрации, который и определяет дальнейшее нарастание ХПН. В частности, было отмечено прогрессирование почечной недостаточности у пациентов с признаками клинко-иммунологической ремиссии острого гломерулонефрита.

Тем не менее, для «вступления в силу» гиперперфузионно-гиперфильтрационной модели прогрессирования заболеваний почек необходим определенный уровень уменьшения массы функционирующей паренхимы органа. В хирургических экспериментальных моделях ХПН развитие терминальной уремии наблюдалось лишь при удалении $\frac{5}{6}$ или $\frac{7}{8}$ массы почек. В то же время, хорошо известно, что здоровые доноры почечного трансплантата могут жить десятилетиями, не испытывая значительных неудобств [27]. У них очень редко отмечали появление минимальной протеинурии, иногда несколько большую частоту системной артериальной гипертензии (АГ) и порой развитие весьма умеренного фокального и сегментарного гломерулосклероза. Тем не менее, у подобных доноров практически никогда не наблюдали появление терминальной уремии, которая потребовала бы терапии поддерживающим гемодиализом. С другой стороны, хорошо известно, что при падении СКФ менее 25 мл/мин развитие уремии неизбежно, независимо от основной причины, вызвавшей заболевание почек.

Последующее развитие представлений о гемодинамической модели прогрессирования нефропатий привело к заключению о том, что не ги-

перперфузия и гиперфилтрация сами по себе ответственны за нарастание склерозирования в почечной паренхиме, а тесно связанная с гиперперфузией интрагломерулярная гипертензия [20].

Структурно-функциональные изменения в почках у больных с ХГН весьма сложны. Здесь приходится учитывать не только потенциальные гемодинамические сдвиги, но и, в первую очередь, возможность продолжения вялотекущего иммунного конфликта, наличие или отсутствие которого на практике определить весьма непросто. Могут повлиять на течение заболевания и метаболические нарушения, и изменения транспортных процессов в нефроне (см. ниже). Тем не менее, оценка состояния почечного кровообращения у таких пациентов наводит на некоторые предположения. В целом, для ХГН еще в доазотемической стадии заболевания характерно несколько меньшее уменьшение почечного плазмотока по сравнению с СКФ. Фильтрационная фракция при этом обычно несколько снижается. Подобные сдвиги особенно характерны для ХГН с нефротическим синдромом, где величина почечного плазмотока может даже оказаться супернормальной (абсолютная почечная гиперемия) [4]. Полагают также, что высокобелковое питание, свойственное современному человеку, также способствует развитию почечной гиперперфузии и гиперфилтрации и, в конце концов, отрицательно сказывается на исходах хронических заболеваний почек [10]. Отсюда можно предположить, что в данной ситуации интратенальная гипертензия, вызванная гиперперфузией, может включиться в прогрессирование ХПН у таких больных задолго до уменьшения массы функционирующей паренхимы до критического уровня (более чем на $\frac{3}{4}$). Существенно и то, что при ХГН, в отличие от экспериментальных моделей почечной недостаточности с хирургическим удалением части ткани почек, нефроны страдают неравномерно. Кроме того, следует учитывать особенности структурно-функциональной организации почек. Например, афферентные артериолы глубоких клубочков могут отходить не только от кортикальных радиальных артерий, но и от дуговых, в которых уровень гидростатического давления намного выше. Все это может привести к локальным изменениям почечного кровотока и нарастанию интрагломерулярной гипертензии со всеми ее отрицательными последствиями в отдельных группах нефронов. Примером может служить преимущественное повреждение клубочков юкстамедуллярной зоны при фокально-сегментарном гломерулосклерозе.

Роль функционально-гемодинамической модели прогрессирования нефропатий (в том

числе и ХГН) в настоящее время едва ли может оспариваться [11]. К большим достижениям современной нефрологии и патофизиологии почек следует отнести уточнение механизмов, с помощью которых хроническая гемодинамическая травма почек непосредственно вызывает развитие гломерулярного или интерстициального склероза. Решающим фактором в данном процессе является появление на этом фоне протеинурии и активация экспрессии цитокинов и факторов роста. В норме, в почках, как и в других органах, существует баланс между выработкой и деградацией основных компонентов соединительной ткани (ламинин, коллагены различных типов, фибронектин и т. д.). Увеличение продукции этих белков, также как и замедление темпов их распада, неизбежно будет вызывать накопление основных компонентов соединительной ткани, которое и составляет основу фиброза [29]. Для реализации первого механизма формирования гломерулярного и (или) интерстициального фиброза должна произойти активация почечных фибробластов и увеличение их числа. Пролиферация мезангиальных и интерстициальных клеток давно описана у больных с ХГН. При этом, можно считать доказанным, что при хронических нефропатиях происходит не только активация почечных фибробластов, но и трансформация многих дифференцированных клеток почек в фибробластоподобные (фибропластическая трансдифференциация). При этом многие клетки, в том числе мезангиальные, подоциты, интерстициальные, гладкомышечные и тубулярные начинают активно продуцировать компоненты экстрацеллюлярного матрикса. В основе запуска данного процесса, по-видимому, лежит протеинурия, точнее повышение пассажа белковых молекул через гломерулярные базальные мембраны в условиях повышенной гемодинамической нагрузки на клубочек. В ситуации гемодинамической травмы значительное повышение локальной генерации ангиотензина II в ответ на повреждение эндотелия может привести к увеличению числа неселективных пор гломерулярной мембраны с большим диаметром, что, в свою очередь, усилит проникновение через них белковых молекул, в том числе цитокинов и факторов роста [26]. Повышение доставки данных биологически активных веществ, по-видимому, может создать условия и для увеличения их экспрессии *in situ*. Все это должно усиливать пролиферацию клеток и приобретение ими свойств фибробластов. В развитии гломерулярного склероза наибольшее значение, скорее всего, имеют такие цитокины, как фактор роста тромбоцитарного происхождения (PDGF), основной фактор роста фибробластов (bFGF),

эпидермальный фактор роста (EGF), инсулиноподобный фактор роста-1 (IGF-1), а также низкие дозы трансформирующего фактора роста (TGF β). Напротив, большие количества TGF β оказывают антимиотическое действие на мезангиальные клетки [17].

Значимость гемодинамических механизмов в прогрессировании ХГН косвенно подтверждается сведениями о замедлении темпов нарастания ХПН, по крайней мере, у части пациентов с этим заболеванием на фоне длительного применения малобелковой диеты (0,6 г белка на 1 кг массы тела). Наиболее существенное значение в ренопротекторном действии ограничения белка в рационе в данной ситуации приписывают именно ее гемодинамическим эффектам, сводящимся, скорее всего, к уменьшению дилатации афферентной артериолы и возможно некоторому расширению эфферентной [8, 9].

Другим терапевтическим подходом является применение ингибиторов ангиотензин I превращающего фермента (АПФ). Подобные препараты также способны уменьшать выраженность клубочковой гипертензии, скорее всего, за счет подавления вазоконстрикторного влияния ангиотензина II на выносящую артериолу. Кроме того, уменьшение образования ангиотензина II способствует увеличению коэффициента гломерулярной ультрафильтрации и уменьшает экспрессию ряда цитокинов, способных усиливать пролиферацию клеток и выработку ими основных компонентов мезангиального матрикса. В настоящее время нефрологами во всем мире целенаправленно наблюдаются уже наверное более 2000 больных, получающих терапию АПФ-ингибиторами с целью торможения нарастания ХПН в течение многих месяцев и даже лет [1, 3, 7, 19, 22, 23 и др.]. Результаты подобных наблюдений, среди которых имеются и многоцентровые контролируемые исследования типа AIPRI [22], однозначно свидетельствуют о том, что по крайней мере у части больных с ХГН АПФ-ингибиторы могут существенно уменьшить темпы развития азотемии. Следует, однако, отметить, что возможность замедления прогрессирования заболевания при назначении малобелковой диеты или АПФ-ингибиторов доказана в основном для пациентов с отчетливыми проявлениями азотемии (концентрация сывороточного креатинина около 0,2 ммоль/л или более). С другой стороны, и наши данные [3], и результаты других авторов свидетельствуют, что применение эналаприла или его аналогов может реально замедлить прогрессирование ХПН только у больных с концентрацией сывороточного креатинина до 0,6 ммоль/л. При более высоких степенях ХПН применение малобелковой диеты или АПФ-ин-

гибиторов с целью торможения скорости нарастания ХПН уже не имеет смысла.

Приведенные выше сведения о состоянии почечной гемодинамики у больных с ХГН в азотемическом периоде заставляют задуматься о целесообразности включения АПФ-ингибиторов и ограничения пищевого белка уже на этом этапе заболевания. Тем не менее вопрос о возможности использования малобелковой диеты и ингибиторов ангиотензин I конвертирующего фермента с целью замедления прогрессирования ХПН у таких пациентов (при отсутствии системной гипертензии или выраженной протеинурии) пока остается открытым. На практике однако значительная часть больных с ХГН без азотемии получают АПФ-ингибиторы для коррекции имеющейся нефрогенной гипертонии или уменьшения почечной потери белка.

Имеющиеся данные о физиологических эффектах ангиотензина II на почки и фармакодинамики АПФ-ингибиторов позволяют выделить следующие механизмы их нефропротективного действия.

Гемодинамические:

- дилатация прегломерулярных и постгломерулярных сосудов с преимущественным расширением эфферентной артериолы.

Негемодинамические:

- подавление образования и экспрессии цитокинов и факторов роста (PDGF, TGF β и др.);
- подавление пролиферации клеток мезангия;
- уменьшение пассажа макромолекул через мезангий;
- подавление сократимости клеток мезангия;
- подавление образования мезангиального матрикса;
- подавление транспорта в проксимальных канальцах;
- уменьшение встраивания пор большого диаметра в базальные мембраны гломерулярных капилляров;
- снижение протеинурии;
- подавление формирования гломеруло(нефро)склероза.

В реализации многих воздействий АПФ-ингибиторов определенное значение, по-видимому, имеет и способность этих препаратов уменьшать деградацию брадикинина (ангиотензин I превращающий фермент известен также как кининаза II) и усиливать биосинтез почечных простагландинов [18].

Арсенал средств, подавляющих активность ангиотензин I превращающего фермента, в настоящее время достаточно широк (табл. 1). Многие из них уже зарекомендовали себя как

Наиболее распространенные АПФ-ингибиторы

Таблица 1

Препарат	Форма выпуска	Средняя доза
Каптоприл* (Капотен, Тензиомин и др.)	Таблетки 12,5; 25; 50 мг	12,5—50 мг
Эналаприл* (Ренитек, Энап и др.)	Таблетки 2,5; 5; 10; 20 мг	5—10 мг
Рамиприл* (Тритаце)	Таблетки 1,25; 2,5; 5; 10 мг	2,5—5 мг
Беназиприл* (Лотензин)	Таблетки 5; 10; 20 мг	5—15 мг
Лизиноприл* (Даприл)	Таблетки 5; 10; 20 мг	5—20 мг
Периндоприл (Престариум)	Таблетки 4 мг	—
Моэксиприл (Моэкс)	Таблетки 7,5; 15 мг	—
Спираприл (Ренпресс)	Таблетки 6 мг	—
Хинаприл (Акупро)	Таблетки 5; 10; 20 мг	—
Цилазаприл (Инхибейс)	Таблетки 1; 2,5; 5 мг	—

* Есть сведения об эффективности в плане замедления прогрессирования ХПН.

Режим дозирования АПФ-ингибиторов, назначаемых с целью замедления прогрессирования ХПН при заболеваниях почек

Таблица 2

При наличии АГ	При отсутствии АГ
Назначение минимальной (пробной) дозы	Назначение пробной дозы
Постепенное повышение дозы до «нормализации» АД	Постепенное повышение дозы до минимальной терапевтической
Постепенное снижение достигнутой дозы при сохранении «нормального» уровня АД до выявления «поддерживающей»	Сохранение достигнутой дозы в качестве «поддерживающей»
Сохранение установленной «поддерживающей» дозы	

препараты, действительно способные замедлить темпы нарастания ХПН при заболеваниях почек, в том числе и при ХГН. Следует заметить, что в нефрологии с этой целью испытываются все новые и новые виды таких лекарств, поэтому данные, представленные в табл. 1, не следует считать полными и окончательными. Кроме того, данные последней графы табл. 1, представляющие наиболее часто используемые суточные дозировки АПФ-ингибиторов, назначаемых пациентам с почечной патологией для замедления прогрессирования ХПН, весьма условны. Режим дозирования этих препаратов в каждом конкретном случае индивидуален.

Хотя большинству врачей АПФ-ингибиторы известны в основном как гипотензивные средства, необходимо иметь в виду, что они способны затормозить прогрессирование ХПН и у больных с заболеваниями почек, не сопровождающимися АГ. В последнем случае положительный эффект достигается прежде всего за счет селективного уменьшения интрагломерулярной гипертензии. Режим дозирования АПФ-ингибиторов в том и другом случае, правда, несколько различается (табл. 2).

У некоторых практических врачей (в том числе и нефрологов) до сих пор бытует мнение о чрезвычайной опасности назначения АПФ-ингибиторов при заболеваниях почек. Этому во многом способствуют неграмотные и устаревшие

инструкции, прилагаемые многими фармацевтическими фирмами-изготовителями к соответствующим препаратам. Естественно, что абсолютно безопасных лекарств не существует. Имеются побочные действия и у АПФ-ингибиторов. Тем не менее, точка зрения о большой частоте осложнений при применении данных препаратов у больных с заболеваниями почек лишена сколько-нибудь серьезных оснований. Например, мнение о том, что АПФ-ингибиторы могут спровоцировать резкое падение функции почек у пациентов с нефропатиями (в том числе и с ХГН) не подтверждается ни результатами повседневной клинической практики, ни данными весьма серьезных контролируемых исследований. Например, в уже упоминавшемся исследова-

нии AIPRI в группе больных с ХПН, длительно принимавших беназеприл, быстрое нарастание азотемии отмечено в меньшем числе случаев, чем в контрольной (пациенты получающие обычную гипотензивную терапию) [22].

Столь же необосновано предубеждение о способности АПФ-ингибиторов значительно увеличивать протеинурию. Такое осложнение на практике встречается крайне редко. Напротив, применение АПФ-ингибиторов само по себе может снизить экскрецию белка на 30—50% [1, 19, 25]. Причем у больных с нефротическим синдромом наиболее отчетливо антипротеинурическое действие этих лекарств проявлялось при одновременном назначении низконатриевой диеты (суточное поступление натрия 50—100 ммоль) [25].

При назначении АПФ-ингибиторов пациентам с заболеваниями почек наиболее серьезно следует относиться к возможности появления гиперкалиемии, которая, однако, редко бывает значительно выраженной и обычно купируется при снижении дозы, отмене препарата или назначении диуретиков. Возможность развития всех остальных побочных эффектов (сыпь, кожный зуд, ангионевротический отек, кашель и т. д.) ингибиторов ангиотензин I превращающего энзима у пациентов с заболеваниями почек практически такая же, как и у больных с другой патологией.

Функциональные механизмы, потенциально способные участвовать в прогрессировании ХГН, не ограничиваются только внутриклубочковой гипертензией. В частности, в наших исследованиях было показано существенное прогностическое значение характеристик кальций-фосфорного гомеостаза у пациентов с данным заболеванием. Чем выше оказывалось выделение кальция с мочой за сутки при ХГН, тем больше времени должно пройти до выявления азотемии. Включение таких параметров (по отдельности не достигавших заданного уровня достоверности), как суточная экскреция и концентрационный индекс фосфора по крайней мере не ухудшало надежности стохастической модели, причем уровень суточной экскреции фосфора влиял обратно по сравнению с выведением кальция, а воздействие концентрационного индекса фосфора было аналогичным последнему. Кроме того, мы [5, 6], как и многие авторы, обнаружили у пациентов с ХГН значительную степень гипокальциурии, особенно выраженную при нефротическом синдроме, и смогли показать, что она, скорее всего, определяется нарастанием фракционной реабсорбции кальция. При этом, суточная экскреция кальция с мочой у больных, которые должны достичь азотемии в течение ближайших пяти лет, оказалась значимо ниже, чем у тех, кому это не угрожало ($1,78 \pm 0,03$ и $2,54 \pm 0,14$ ммоль/сут, соответственно; $p < 0,04$). Наконец, при ремиссии ХГН, в частности, при ликвидации нефротического синдрома, выделение кальция с мочой существенно нарастало [5].

Результаты этих наблюдений отчетливо свидетельствуют, что в доазотемической стадии ХГН одна канальцевая клетка может транспортировать намного больше кальция и перегружаться им со всеми вытекающими отсюда отрицательными последствиями. Такие данные в сочетании с указаниями на высокую прогностическую значимость характеристик почечной экскреции кальция у пациентов с ХГН могут быть серьезным аргументом в пользу действительного участия изменений почечного транспорта этого катиона в прогрессировании заболевания.

Отдельным вопросом являются механизмы нарастания тубулярного транспорта кальция у больных с ХГН. Можно допустить, что неизбежно возникающие в почках при ХГН структурные изменения, в частности интерстициальный отек и склероз, приводят к частичной ишемии канальцев, что, согласно имеющимся патофизиологическим данным, должно сопровождаться увеличением входа кальция в тубулярные клетки.

Подобный механизм несколько похож на тот, которому приписывается важное значение в развитии экспериментальной ОПН [28,31].

Однако важная роль почек в поддержании гомеостаза кальция позволяет рассматривать и иной путь развития перегрузки клеток почечных канальцев данным элементом у больных с ХГН. При паренхиматозных повреждениях почек, в том числе и ХГН, может нарушиться переход $25(\text{ОН})\text{ДЗ}$ в $1,25(\text{ОН})\text{ДЗ}$, происходящий в проксимальных извитых канальцах с помощью фермента $1\text{-}\alpha\text{-гидроксилазы}$, активность которой, в свою очередь, контролируется паратгормоном (ПТГ). $1,25(\text{ОН})\text{ДЗ}$ является основным регулятором всасывания кальция в кишечнике. При снижении продукции активного метаболита ДЗ кишечная абсорбция кальция падает. Уровень ионизированного кальция начинает уменьшаться, что стимулирует секрецию ПТГ. В этой связи существенно, что по крайней мере ХГН с нефротическим синдромом, действительно, зачастую выявляли ту или иную степень снижения ионизированного кальция в плазме крови, уменьшения уровня $1,25(\text{ОН})\text{ДЗ}$, в том числе его физиологически значимых, несвязанных форм, всасывания кальция в кишечнике и нарастания концентрации ПТГ [13, 15]. Последнее, с одной стороны, увеличивает гидроксилирование $25(\text{ОН})\text{ДЗ}$, повышая концентрацию активной формы холекальцеферола, с другой, — оказывает стимулирующее влияние на реабсорбцию кальция в почках. Такой механизм компенсации дефицита кальция в организме может срабатывать до тех пор, пока почки в ответ на стимуляцию ПТГ способны наращивать продукцию $1,25(\text{ОН})\text{ДЗ}$ и увеличивать реабсорбцию кальция. Тем не менее, эти процессы неизбежно должны привести к тому, что у больных с ХГН клетки соответствующего отдела нефрона, скорее всего соединительного канальца, ответственного за реабсорбцию кальция в почках, оказываются перегруженными транспортируемым катионом.

Любой из двух рассмотренных путей увеличения входа кальция в тубулярные клетки у пациентов ХГН, наряду с вероятностью уменьшения активности базолатерального АТФазного насоса или Na/Ca -обменника, удаляющих избыток этого катиона, может привести к нарастанию концентрации свободного кальция в цитозоле. Последнее за счет активации фосфолипаз, протеаз, гидролаз и нарушений функций цитоскелета будет способствовать повреждению и даже гибели клеток, тем самым усиливая проявления тубулоинтерстициального компонента.

С точки зрения важности усиления тубулярного транспорта кальция в прогрессировании ХГН, представляются целесообразными попытки назначения блокаторов кальциевых каналов (БМК) для замедления прогрессирования заболевания.

Данные препараты, действительно, обладают отчетливым влиянием на различные стороны деятельности почек (табл. 3). Их действие во многом сходно с эффектами АПФ-ингибиторов, но и существенно отличается от последних.

Однако попытки назначения БКК с целью замедления прогрессирования ХПН (в том числе и при ХГН) дали противоречивые результаты. Одни авторы находили в такой ситуации положительный эффект от нифедипина, сравнимый с влиянием каптоприла [33]. В других исследованиях, в частности выполненных и в нашем институте, сколько-нибудь заметного влияния нифедипина на темпы прогрессирования ХПН зарегистрировано не было. Более того, результаты мета-анализа многих опубликованных работ по влиянию данного препарата на течение диабетической нефропатии дали свидетельства скорее его отрицательного воздействия [32].

Подобные расхождения результатов, скорее всего, можно объяснить очень большим числом фармакодинамических эффектов БКК, что резко осложняет прогноз конечного влияния данных препаратов на течение заболевания почек у конкретного пациента. В частности, следует учитывать, что в отличие от АПФ-ингибиторов большинство БКК (кроме верапамила) расширяют в основном афферентную артериолу и только при наличии ее повышенного тонуса (см. табл. 3). Последнее наблюдается при наличии системной АГ. Поэтому «почечный» эффект БКК зависит от их системного гемодинамического действия. Иначе говоря, ожидать замедления прогрессирования заболевания почек при применении БКК можно тогда, когда при их назначении системное артериальное давление нормализуется. Если применение данных средств привело к некоторому снижению системного артериального давления, но не нормализовало его, то влияние БКК на функцию почек может оказаться отрицательным. В такой ситуации расширение прегломерулярных сосудов будет способствовать «переносу» повышен-

ного системного артериального давления на сосуды почек, увеличивая тем самым интрагломерулярную гипертензию и способствуя дальнейшему прогрессированию заболевания. В данном случае положительный цитопротекторный эффект БКК (в том числе и связанный с уменьшением перегрузки тубулярных клеток кальцием) может нивелироваться.

Имеющиеся к настоящему времени данные, по-видимому, не позволяют считать изолированное назначение БКК достаточно эффективным путем замедления скорости прогрессирования ХПН при гломерулонефрите. Однако нельзя не согласиться и с тем, что дальнейшее изучение многообразных свойств этих препаратов может способствовать разработке новых терапевтических подходов, которые смогут реально содействовать замедлению темпов развития почечной недостаточности [24]. В частности, было показано, что подключение недигидропиридиновых БКК (верапамил, дилтиазем) усиливает положительное влияние АПФ-ингибиторов на течение диабетической нефропатии [19].

На сегодняшний день при использовании БКК в лечении больных с ХГН, по-видимому, целесообразно учитывать следующие положения:

- не следует назначать блокаторы кальциевых каналов с целью замедления прогрессирования заболеваний почек больным без вторичной артериальной гипертензии;
- при назначении БКК пациентам с заболеваниями почек необходимо стремиться к нормализации АД;
- есть основания пытаться комбинировать БКК и АПФ-ингибиторы (АПФ-ингибитор и верапамил?).

По-видимому, в прогрессировании ХГН, как и других нефропатий могут участвовать и изменения гомеостаза, и почечного транспорта неорганического фосфора. Неоднократно показывалась, в частности, возможность замедления прогрессирования ХПН при использовании малобелковой диеты с дополнительным ограничением поступления фосфора [14]. Роль изменений ренального транспорта данного элемента в ускорении нарастания ХПН однако остается противоречивой. В частности, обнаруживались более высокие темпы прогрессирования ХПН при больших уровнях выделения фосфора [30]. С другой стороны, мы выявили относительно более высокую почечную экскрецию фосфора у пациентов

Механизмы влияния блокаторов кальциевых каналов на прогрессирование нефропатий

Таблица 3

Гемодинамические	Негемодинамические
Дилатация афферентной артериолы при наличии повышения ее тонуса (верапамил расширяет как афферентную, так и эфферентную артериолы)	Уменьшение агрегации тромбоцитов и адгезии лейкоцитов Уменьшение митогенного эффекта PDGF и тромбина Уменьшение пролиферации клеток мезангия и образования мезангиального матрикса Уменьшение пассажа макромолекул через мезангий Подавление образования свободных радикалов Уменьшение перегрузки почечных клеток кальцием и препятствие образованию кальцификатов в паренхиме почек Уменьшение тубулярного транспорта натрия Уменьшение протеинурии Препятствие развитию гломеруло(нефро)склероза

с хроническим пиелонефритом и умеренной ХПН по сравнению с больными с ХГН, у которых скорость нарастания почечной недостаточности обычно больше [3]. При ХГН влияние изменений почечного транспорта фосфора, по-видимому, зависит от тяжести повреждений в почках. Если в целом больные с ХГН в доазотемическом периоде имеют шанс достичь азотемии раньше при более высоких уровнях ренального выведения фосфора, то у пациентов с заведомым развитием азотемии в течение 5 лет гиперфосфатурия становится благоприятным прогностическим признаком [5]. Вопрос о непосредственных механизмах повреждающего действия сдвигов в почечном транспорте фосфора на паренхиму органа при ХГН остается открытым.

Еще одним функциональным фактором, возможно оказывающим неблагоприятное влияние на прогрессирование ХПН у больных с ХГН, является развитие интерстициального отека почек. Его формирование может быть связано с иммуновоспалительными изменениями в ткани почек, лежащими в основе данного заболевания. Кроме того, при ХГН с нефротическим синдромом в начальной фазе накопления жидкости под влиянием активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, увеличения секреции антидиуретического гормона и подавления реализации атриального натрийуретического пептида, вследствие гипоальбуминемии и возможной начальной гиповолемии, легко могут оказаться превышенными дренажные возможности прямых сосудов внутреннего мозгового вещества, не имеющего лимфотока. В любом случае, сжатие отеком тубулярных структур вызовет повышение интратубулярного гидростатического давления в вышележащих отделах канальцев, что неизбежно нарушит баланс сил Старлинга в гломерулярных капиллярах и может способствовать усилению проявлений интрагломерулярной гипертензии за счет чисто механических воздействий.

Таким образом, патогенез ХГН определяется сложной комбинацией механизмов, в которой функционально-гемодинамические факторы занимают свое, определенное место. Существенно, что уже сейчас понимание роли этих механизмов дает нефрологам довольно эффективные средства для замедления прогрессирования заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дятлова С.В., Шишкин А.Н. Эднит (ингибитор ангиотензинпревращающего фермента) в лечении больных эссенциальной гипертензией и хроническим гломерулонефритом с артериальной гипертензией // Нефрология.—1997.—Т. 1, № 3.—С. 51—57.
2. Есаян А.М., Каюков И.Г., Титова В.А. Влияние ингибитора ангиотензин-1 конвертирующего фермента — энала-

прила на темпы прогрессирования хронической почечной недостаточности у больных с различной степенью нарушений функционального состояния почек // Тер. арх.—1995.—№ 6.—С. 57—59.

3. Есаян А.М., Могильнер А.Б., Каюков И.Г., Ермаков Ю.А. Диагностическое значение определения экскреции неорганического фосфора у больных гломерулонефритом и пиелонефритом в стадии хронической почечной недостаточности // Нефрология.—1997.—Т. 1, № 2.—С. 53—55.

4. Каюков И.Г., Дегтерева О.А., Никогосян Ю.А. и др. Функциональное состояние почек при нефротическом синдроме // Нефротический синдром / Ред. С.И. Рябов.—СПб.: Гиппократ, 1992.—С. 181—196.

5. Каюков И.Г., Хадикова Н.Г., Ермаков Ю.А. и др. Прогностическое и патогенетическое значение нарушений почечного транспорта кальция при хроническом гломерулонефрите // Нефрология.—1997.—Т. 1, № 2.—С. 66—72.

6. Каюков И.Г., Эмануэль В.Л., Старикова И.О. О патогенезе нарушений почечного транспорта кальция при гломерулонефрите // Урол. нефрол.—1986.—№ 1.—С. 25—28.

7. Кутырина И.М., Тареева И.Е., Герасименко О.И. и др. Использование ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента при хронических диффузных заболеваниях почек // Тер. арх.—1995.—Т. 67, № 5.—С. 20—24.

8. Кучер А.Г. Проблемы лечебного питания у больных с хронической почечной недостаточностью // Нефрология.—1997.—Т. 1, № 1.—С. 39—46.

9. Кучер А.Г., Есаян А.М., Шишкина Л.И. и др. Влияние нагрузок растительным и животным белком на функциональное состояние почек у здоровых людей // Нефрология.—1997.—Т. 1, № 2.—С. 79—84.

10. Ренц Дун Б., Андерсон Ш., Бреннер Б. Гемодинамические основы прогрессирования почечных болезней // Современная нефрология. Международный нефрологический семинар, II.—М., 1997.—С. 162—172.

11. Тареева И.Е. Механизмы прогрессирования гломерулонефрита // Тер. арх.—1996.—Т. 68, № 6.—С. 5—10.

12. Anderson S., Meyer T.W., Brenner B.M. The role of haemodynamic factors in the initiation and progression of renal disease // J. Urol.—1988.—Vol. 133, № 3.—P. 363—368.

13. Auwerx J., De Keyser L., Bouillon R. et al. Decreased free 1,25-dehydroxycholecalciferol index in patients with the nephrotic syndrome // Nephron.—1986.—Vol. 42, № 2.—P. 231—235.

14. Barzotti G., Morelli E., Guiducci A. et al. Reversal of hyperparathyroidism in severe uremics following very low-protein and low phosphorus diet // Nephron.—1982.—Vol. 30, № 2.—P. 310—313.

15. Bernard D.B. Extrarenal complication of the nephrotic syndrome // Kidney Int.—1988.—Vol. 33, № 6.—P. 1184—1202.

16. Brenner B.M. Nephron adaptation to renal injury or ablation // Am. J. Physiol.—1985.—Vol. 3, № 2.—P. F324—F327.

17. Floege J., Grone J.-H. Progression of renal failure: what is the role of cytokines // Nephrol. Dial. Transplant.—1995.—Vol. 10, № 9.—P. 1575—1586.

18. Hollenberg N.K. ACE inhibitors, AT 1 receptor blockers, and the kidney // Nephrol. Dial. Transplant.—1997.—Vol. 12.—P. 381—383.

19. Kamper A.-L., Strandgaard S., Leyssac P.P. Late outcome of a controlled trial of enalapril treatment in progressive chronic renal failure. Hard end-points and influence of proteinuria // Nephrol. Dial. Transplant.—1995.—Vol. 10, № 7.—P. 1182—1188.

20. Klahr S., Schreiner G., Ichikawa I. The progression of renal disease // New Engl. J. Med.—1988.—Vol. 318, № 25.—P. 1657—1666.

21. Lash J.P., Barkis G.L. Effects of ACE inhibitors and calcium antagonists alone or combined on progression of diabetic nephropathy // Nephrol. Dial. Transplant.—1995.—Vol. 10, Suppl. 9.—P. 56—62.
22. Mann J.F.E. Ace Inhibition in chronic renal failure: a step forward // Nephrol. Dial. Transplant.—1996.—Vol. 11, № 6.—P. 932—933.
23. Mashio G., Alberi D., Janin G. Effect of the angiotensin converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency // New Engl. J. Med.—1996.—Vol. 334.—P. 939—945.
24. Mene P. Calcium channel blockers: what they can and what they can't do // Nephrol. Dial. Transplant.—1997.—Vol. 12.—P. 25—28.
25. Ponticelli C., Passerini P. Treatment of the nephrotic syndrome associated with primary glomerulonephritis // Kidney Int.—1994.—Vol. 46.—P. 595—604.
26. Remuzzi G., Ruggenenti P., Benigni A. Understanding the nature of renal disease progression // Kidney Int.—1997.—Vol. 51, № 1.—P. 2—15.
27. Saran R., Marshall S.M., Madsen R. et al. Long-term follow-up of kidney donors: a longitudinal study // Nephrol. Dial. Transplant.—1997.—Vol. 12, № 8.—P. 1615—1621.
28. Schrier R.W., Burke T.J. New aspects in pathogenesis of acute renal failure // Nephrol. Dial. Transplant.—1994.—Vol. 9, Suppl. 4.—P. 9—14.
29. Strutz F. Novel aspects of renal fibrogenesis // Nephrol. Dial. Transplant.—1995.—Vol. 10, № 9.—P. 1526—1532.
30. Tzanatos-Exarchou H., Agroyannis B., Kautsicos D. et al. Urinary phosphate and progression of renal failure // XXVth Congress of the EDTA-ERA (abstr.).—Vienna.—1990.—P. 93.
31. Vencatachalam M.A., Weinberg J.M., Mechanisms of cell injury in ATP depleted proximal tubules // Nephrol. Dial. Transplant.—1994.—Vol. 9, Suppl. 4.—P. 15—21.
32. Weidmann P., Schneider M., Bohlen L. Therapeutic efficacy of different antihypertensive drugs in human diabetic nephropathy: An updated meta-analysis // Nephrol. Dial. Transplant.—1995.—Vol. 10, Suppl. 9.—P. 39—45.
33. Zucchelli P., Zuccala A., Borghi M. et al. Long-term comparison between captopril and nifedipine in progression of renal insufficiency // Kidney Int.—1992.—Vol. 42.—P. 452—458.

Вниманию нефрологов и врачей диализа!

СЕВЕРО-ЗАПАДНАЯ АССОЦИАЦИЯ НЕФРОЛОГОВ И ВРАЧЕЙ ДИАЛИЗА

СЕВЕРО-ЗАПАДНАЯ АССОЦИАЦИЯ НЕФРОЛОГОВ И ВРАЧЕЙ ДИАЛИЗА, созданная в 1996 году, является межрегиональным общественным объединением, преследующим цель всемерно содействовать развитию нефрологии как отрасли науки и практической медицины.

АССОЦИАЦИЯ объединяет специалистов в области нефрологии и диализа.

АССОЦИАЦИЯ решает задачи поддержки научных исследований в нефрологии, совершенствования организации нефрологической помощи, содействия обмену профессиональной информацией.

АССОЦИАЦИЯ обеспечивает защиту законных профессиональных и авторских прав ее членов.

Все члены АССОЦИАЦИИ, своевременно уплачивающие членские взносы:

- регулярно получают журнал «НЕФРОЛОГИЯ» без дополнительных расходов на подписку;
- освобождаются от расходов по публикации тезисов одного доклада или конспекта лекций в сборниках трудов конференций и других научных мероприятий, организуемых АССОЦИАЦИЕЙ;
- имеют возможность получать консультации у ведущих специалистов филиала ФЕДЕРАЛЬНОГО ЦЕНТРА НЕФРОЛОГИИ И ДИАЛИЗА (на базе НИИ нефрологии СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова) по интересующим их научным и практическим вопросам нефрологии и диализа.

Желающих вступить в АССОЦИАЦИЮ просим выслать заявление на имя председателя Правления, засл. деят. науки РФ, проф. С.И.Рябова.

Членский взнос за 1997 год установлен в размере 90 тыс. руб., который необходимо выслать почтовым переводом на адрес АССОЦИАЦИИ Асановой Ирине Ивановне или перечислить на расчетный счет:

№ 000 700 002 в КБ «Московский деловой мир» филиал Санкт-Петербургский,
корр. счет № 800 161 094 в ЦРКЦ ЦБ РФ по СПб, БИК 044 030 894,
ИНН 7813094079 с формулировкой перечисления
«Членский взнос (ФИО) за 1997 год, НДС не облагается».

Адрес Ассоциации: **197089, Санкт-Петербург, ул. Л.Толстого, 17**

А.В.Смирнов

УРЕМИЧЕСКАЯ ДИСЛИПОПРОТЕИДЕМИЯ

A.V.Smirnov

UREMIC DYSLIPOPROTEIDEMIA

Кафедра пропедевтики внутренних болезней Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова, Россия

Ключевые слова: почечная недостаточность, гемодиализ, дислиппротеидемия.**Key words:** renal failure, hemodialysis, dyslipoproteidemia.

ВВЕДЕНИЕ

Успехи клинической нефрологии за последние 25 лет закономерно связываются с широким применением гемодиализа для лечения хронической почечной недостаточности (ХПН). Значительное увеличение продолжительности жизни ранее обреченных больных с уремией выдвинуло на первый план проблему изучения и коррекции метаболических расстройств, выраженность которых в конечном итоге определяет прогноз заболевания в целом. Гиперлипид- и гиперлиппротеидемии выявляются не менее, чем у 50% больных с хронической почечной недостаточностью при обычном лабораторном обследовании [51], однако при более тщательном исследовании нарушения липидного обмена (например, гипоальфахолестеринемия) обнаруживаются практически в 100% случаев [18, 23, 74]. Неслучайно большинство нефрологов в настоящее время придерживаются термина дислиппротеидемия (ДЛП) [21]. По данным зарубежных авторов, ДЛП начинает регистрироваться при снижении скорости клубочковой фильтрации до 30–40 мл/мин, по мере ухудшения функции почек отмечается прогрессирование ДЛП, причем гемодиализ не ликвидирует нарушений липидного обмена [18, 21, 74, 94]. Несмотря на то, что данный тезис отражает как бы общее мнение нефрологов, признать его бесспорным достаточно трудно. Многими отечественными авторами было показано, что в случае строгого подбора (возраст, пол, анамнез) контрольной группы, нарушения липидного обмена отмечаются до развития почечной недостаточности, причем неблагоприятным фактором является сопутствующая артериальная гипертензия [1, 2, 11, 13]. Практически все исследователи считают, что уремическая ДЛП способствует ускоренному развитию атеросклероза [21, 85,

103], который лежит в основе возникновения летальных сердечно-сосудистых осложнений у больных на гемодиализе [39, 123].

ХАРАКТЕРИСТИКА ЛИПИДНОГО
И ЛИПОПРОТЕИДНОГО СОСТАВОВ
КРОВИ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ
ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

В плазме крови больных с ХПН обычно отмечается высокий уровень триглицеридов (ТГ) и, как правило, нормальная или даже пониженная концентрация холестерина (ХС) [30, 48, 64, 94, 117, 137]. Указанные изменения фракций липидов примерно с одинаковой частотой обнаруживаются как у больных, леченных консервативно, так и у пациентов, получающих регулярные сеансы гемодиализа (ГД) или постоянный амбулаторный перитонеальный диализ (ПАПД) [53, 64]. Правда, в последние годы появились сообщения, что уровень липидов сыворотки крови (ХС и ТГ) у больных, получающих ПАПД, выше, чем у пациентов на ГД, что, возможно, обусловлено абсорбцией глюкозы через брюшину и увеличением массы тела при этом виде лечения ХПН [28, 35, 87, 94]. Содержание ХС и ТГ в плазме крови у больных на ГД отрицательно коррелирует с длительностью терапии [28, 117], отражая тем самым нарастание дискатаболизма. Уровень свободных жирных кислот плазмы крови (СЖК) при ХПН не отличается от нормального [137], однако имеются изменения в их качественном составе, выражающиеся в дефиците полиненасыщенных и в относительном преобладании насыщенных жирных кислот [94, 115].

При анализе липопротеидного спектра плазмы крови у 35–70% больных выявляется повышенная концентрация липопротеидов очень низкой плотности (ЛОНП) и липопротеидов промежуточной плотности (ЛППП), нор-

мальный уровень липопротеидов низкой плотности (ЛНП) и низкое содержание ЛВП [20, 21, 23, 25, 26, 46, 92, 137]. При фенотипировании уремии плазмы крови с наибольшей частотой (22—55%) обнаруживается IV тип гиперлипотеидемии (ГЛП), что не зависит от методов лечения почечной недостаточности. Другие типы ГЛП (IIa, IIb, V) наблюдаются реже, а I тип никогда не встречается, так как является наследственной патологией [44, 46, 64, 120]. У 41,3—58% больных с уремической ГЛП при электрофорезе сыворотки крови в области пре- β -липопротеидов (ЛОНП) обнаруживается широкая полоса, обусловленная присутствием в испытуемой плазме специфических ЛОНП, обогащенных липидами и белком. Указанные липопротеиды имеют меньшую, чем в норме, электрофоретическую подвижность и носят название β -ЛОНП [46]. Некоторые исследователи ранее относили данную ГЛП к III типу [46], однако при анализе белковой части аномальных ЛОНП в них не обнаружено характерного для III типа ГЛП апопротеина E-2, что позволяет говорить о существовании особого варианта IV типа ГЛП, свойственного больным с ХПН [41]. Вполне вероятно, что данная особенность электрофоретической картины уремии ГЛП IV типа обусловлена повышенным содержанием в плазме крови ремнантных частиц ЛОНП (продуктов незавершенного катаболизма ЛП) или ЛППП [21, 23, 25]. Истинный III тип ГЛП (гомозиготы по апо-E-2), иногда описываемый как казуистика у больных на гемодиализе, по сути дела не имеет отношения к почечной недостаточности [68]. Обращает на себя внимание высокий процент больных с уремией, имеющих нормолипотеидемию. Сам термин в конкретной ситуации нельзя признать удачным, так как при нормальных концентрациях ЛНП и ЛОНП, практически в 100%, определяется низкий уровень ЛВП, у ряда пациентов повышена концентрация ЛП(а), у других — отмечается гипертриглицеридемия (ГТГ) и повышение содержания апо-В в плазме крови при нормальных концентрациях низкоплотных ЛП [128]. Неслучайно в последнее время большинство исследователей, описывая уремиическую ДЛП, не придерживаются классификации Fredrickson'a, а стараются более подробно описать картину нарушенного липидного обмена, выделяя больных с ГТГ, гипоальфахолестеринемией, изолированным повышением ЛП(а) и т. д. [64, 92, 128].

Начиная с 1991 г., в литературе стали появляться сообщения о повышении содержания ЛП(а) в плазме крови больных с ХПН [79, 82, 89, 93]. Известно, что апо(а) — белок, входящий в состав ЛП(а), имеет большое количество

изоформ, различающихся молекулярной массой. Синтез отдельных изоформ апо(а) наследственно детерминирован, а поэтому содержание ЛП(а) в плазме крови на 40% генетически предопределено [34]. Почечная недостаточность — одно из немногих патофизиологических состояний, сопровождающихся увеличением концентрации ЛП(а), причем установлено, что это повышение не определяется генетическими причинами [27, 56]. Уровень ЛП(а) повышается на самых ранних стадиях формирования почечной недостаточности [79] и не связан с характером основной почечной патологии [116]. Вне зависимости от методов терапии ХПН (диета, перитонеальный диализ, гемодиализ) уровень ЛП(а) продолжает оставаться высоким [63, 64, 79, 96, 131]. При перитонеальном диализе рядом исследователей отмечена тенденция к более высоким значениям ЛП(а) по сравнению с ГД [89, 96, 131]. Содержание ЛП(а) не зависит от концентраций липидов и апопротеина-В в плазме крови, и высокий уровень ЛП(а) обнаруживается даже у больных с нормолипотеидемией [27, 31].

Существенные изменения при ХПН наблюдаются в липидном составе отдельных фракций липопротеидов. В ЛОНП и ЛППП увеличена концентрация ХС и ТГ [8, 23, 25, 41, 94], для ЛНП характерно высокое содержание ТГ и нормальный или сниженный уровень ХС, вследствие чего уменьшен коэффициент ХС/ТГ [22, 25, 64, 86, 94]. В ЛВП, как правило, снижена концентрация ХС, и на этом фоне имеется относительное обогащение частиц ТГ [25, 64, 86, 91, 92, 94]. Уменьшение содержания ХС-ЛВП, так называемая гипоальфахолестеринемия, является одним из ведущих признаков уремии ДЛП и отмечается как у больных с гипер-, так и у пациентов с нормолипотеидемией [25, 92]. Описанные изменения в липидном составе липопротеидов в одинаковой мере присущи как больным с ХПН, леченным консервативно, так и пациентам, получающим регулярные сеансы ГД или ПАПД [21, 25, 137].

Большое значение в метаболизме липопротеидов при ХПН принадлежит апопротеинам. Данные литературы о белковом составе ЛП при уремии на сегодняшний день немногочисленны. Общая плазменная концентрация апо-В у большинства больных в норме [16, 24, 64] или повышена [28, 59, 94]. Увеличение содержания апо-В в плазме крови и в составе низкоплотных липопротеидов (ЛОНП, ЛППП, ЛНП) свойственно больным с ГТГ [25, 41, 94]. При длительном наблюдении за больными на ГД низкие значения апо-В плазмы крови ассоциируются с более высокой смертностью [28], свидетельствуя, также как и гипохолестеринемия, о нарас-

тании катаболических процессов в организме больного с уремией.

В настоящее время выделено несколько изоформ апопротеина-В, главными из которых являются апо-В-48, синтезирующийся в клетках слизистой оболочки тонкой кишки и в норме находящийся в ХМ, и апо-В-100, который образуется в гепатоцитах и входит в состав ЛОНП и ЛНП. При уремии апо-В-48 был обнаружен в составе ЛОНП [113], чего никогда не бывает в норме и что свидетельствует о накоплении в плазме крови больных с ХПН ремнантных липопротеидных частиц «кишечного происхождения», т. е. липопротеидов промежуточной плотности, образующихся при неполном катаболизме ХМ и, отчасти, ЛОНП, синтезирующихся клетками слизистой оболочки тонкой кишки. Можно также предположить, что в условиях гиперкатаболизма, свойственного больным с ХПН, липосинтетическую функцию берет на себя кишечник.

В большинстве последних исследований при уремии установлено снижение апо-А-I и апо-А-II — главных апопротеинов ЛВП [16, 25, 40, 62, 94]. У больных с ХПН, получающих ПАПД, степень снижения уровня апо-А-I и апо-А-II больше, чем у пациентов, находящихся на гемодиализе, что объясняется значительной потерей этих белков через брюшину в диализат [124, 133]. Содержание апопротеина-С-II в плазме крови и в составе ЛОНП и ЛНП снижено, а концентрация апо-С-III увеличена [16, 25, 73, 128], в результате чего снижается индекс апо-С-II/апо-С-III [32]. Уменьшение отношения апо-С-II/апо-С-III отмечается уже у больных с умеренно сниженной скоростью клубочковой фильтрации (до 60 мл/мин), хотя корреляция апо-С-III с уровнем ТГ начинает отмечаться при падении СКФ до 30 мл/мин [32]. Уровень апопротеина-Е в плазме крови может быть повышен [113], а в составе апо-В содержащих липопротеидов, как правило, снижен [16].

Таким образом, нарушения липидного обмена у больных с ХПН многообразны и их характер лишь в незначительной степени зависит от методов лечения уремии. В 70-100% случаев в плазме крови повышен уровень ТГ, что объясняется увеличением их содержания в составе ЛОНП и ЛНП. Уровень ЛВП практически всегда ниже нормы. В случае гиперлипопротеидемии повышается концентрация, главным образом, ЛОНП, что приводит к формированию IV типа ГЛП более чем у половины больных. В более редких случаях обнаруживается ГЛП IIb типа (около 5—10% больных). Все остальные типы ГЛП, о наличии которых у больных с ХПН сообщается в литературе, по-видимому, носят первичный характер и в этом смысле яв-

ляются сопутствующей патологией. У части пациентов с ХПН (иногда весьма значительной — до 50% и выше) концентрация низкоплотных липопротеидов не превышает нормальных значений, однако и в этих случаях можно отметить нарушения липидного обмена: снижение ХС-ЛВП, высокие значения ЛП(а). Низкие показатели липидного метаболизма представляют собой ложную норму и имеют неблагоприятное прогностическое значение, свидетельствуя о дискатаболизме в организме больного с уремией.

При ХПН отмечаются существенные сдвиги в белковом составе липопротеидов, которые чаще всего представлены высокой концентрацией апо-В в составе ЛОНП и ЛНП у лиц с гиперлипопротеидемией, низким содержанием апо-С-II и повышением уровня апо-С-III, низкими значениями апо-А-I и апо-А-II в составе ЛВП, уменьшением уровня апопротеина-Е. Неблагоприятное прогностическое значение в плане продолжительности жизни на гемодиализе имеют низкие концентрации апопротеина-В.

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ НАРУШЕНИЙ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Известно, что почечная ткань обладает полным набором липолитических ферментов, необходимых для катаболизма липопротеидов [9]. Установлена способность почек человека захватывать и катаболизировать плазменные липопротеиды [130]. При динамическом наблюдении за больными с почечной патологией ряд исследователей отметили повышение концентрации ТГ плазмы крови с момента падения скорости клубочковой фильтрации до 50 мл/мин [22, 69, 125]. По мере дальнейшего ухудшения функции почек нарушения липидного обмена прогрессируют [10, 11, 32, 74]. В группе больных с билатеральной нефрэктомией, получающих лечение ГД, концентрация ТГ в плазме крови и в ЛОНП была выше, чем у пациентов с остаточной функцией почек, также находящихся на ГД [122]. Указанные факты, казалось бы, прямо свидетельствуют в пользу непосредственного участия почек в происхождении уремической ГЛП. Однако такой подход к проблеме представлял бы собой упрощенный взгляд на патогенез нарушений липидного обмена при ХПН. Не отвергая полностью вклада самой почки в развитие уремической ДЛП, следует отметить, что ни в одной из работ не было установлено корреляционной зависимости между уровнем азотистых метаболитов и концентрацией липидов плазмы крови. Конечно, метаболическая функция почек может оказаться наи-

более ранимой при паренхиматозных заболеваниях. Однако в этом случае становится необъяснимым отсутствие связи между этиологией почечного заболевания и выраженностью уремической ГЛП [21, 38, 67]. Наконец, в экспериментальных исследованиях при формировании почечной недостаточности с помощью нефрэктомии или путем создания анастомоза между мочевым пузырем и яремной веной (реинфузия мочи) уровень липидов крови в двух группах животных был одинаковым [83]. В настоящее время основное значение в патогенезе уремической ГЛП придается нарушению экстраренальных механизмов обмена липопротеидов.

При изучении скорости элиминации экзогенных ХМ (внутривенная нагрузка интралипидом) у больных с почечной недостаточностью было найдено отчетливое ее уменьшение как при консервативной терапии, так и при лечении ГД или ПАПД [26, 49, 50, 114]. Так как механизмы деградации экзогенных ХМ и эндогенных ЛОНП одинаковы, авторы пришли к выводу о нарушении процессов катаболизма ЛОНП при ХПН. Снижение периферической утилизации ЛОНП при уремии, вне зависимости от вида лечения, обнаружено и при изучении скорости оборота меченых ТГ [42, 126].

Более адекватные в методическом отношении исследования с использованием аутологических ЛОНП, меченных ^{125}I , выявили снижение скорости катаболизма ЛОНП при уремии, как у больных с нормолиппротеидемией, так и с ГЛП. Однако в последней группе пациентов низкая скорость катаболизма липопротеидов сочеталась с высоким уровнем секреции ЛОНП печенью [45]. Вполне вероятно, что у отдельных

больных, наряду с уменьшением периферического катаболизма ЛОНП, имеется увеличение их синтеза, однако преобладающим механизмом является все-таки нарушение клиренса ЛП. Об этом могут свидетельствовать данные последних лет о снижении катаболизма ХМ у больных на гемодиализе как с нормо-, так и с гиперлиппротеидемией [139]. Концентрация в плазме крови промежуточных продуктов — предшественников в синтезе ХС — снижена как у больных на ГД, так и у пациентов, получающих ПАПД, что может говорить об отсутствии метаболических возможностей при ХПН для увеличения синтеза ХС [135]. Ниже будут рассмотрены конкретные механизмы, ответственные за нарушения липидного обмена при ХПН (схема).

Активность липолитических ферментов играет ключевую роль в процессах катаболизма ЛОНП. У больных с уреемией, получающих консервативную терапию, активность ЛПЛ начинает снижаться при клиренсе креатинина 20 мл/мин, причем у пациентов с ГЛП отмечаются более низкие значения активности фермента, чем при нормолиппротеидемии [19—21]. По-видимому, ЛПЛ в большей степени, чем п-ТГЛ участвует в формировании ГЛП: так, именно ее активность обратно коррелирует с уровнем ТГ плазмы крови [46]. Снижение функции п-ТГЛ у ряда больных с ХПН [37, 109], скорее всего, обуславливает накопление в плазме крови ремнантных ЛП и приводит к формированию специфической электрофоретической картины, близкой к III типу ГЛП [46].

В литературе обсуждаются конкретные причины, вызывающие снижение активности липолитических ферментов при ХПН. Рядом исследователей в плазме крови больных с уреемией был найден высокомолекулярный ингибитор ЛПЛ, который плохо удалялся на гемодиализе [111, 141]. Химическая структура высокомолекулярного ингибитора ЛПЛ не установлена, но в работах последних лет появились данные, что в плазме крови больных с ХПН накапливаются частицы, состоящие из апо-А-1 и содержащие 3% ФЛ [52]. Они имеют пре- β -электрофоретическую подвижность и при ультрацентрифугировании находятся в нелипопротеиновой фракции плазмы крови. В незначительных количествах данная фракция обнаруживается в плазме крови здоровых людей, однако при уре-

А. Уменьшение скорости катаболизма липопротеидов

1. Снижение активности липопротеидлипазы (ЛПЛ):
 - присутствие неспецифического ингибитора в крови;
 - уменьшение концентрации естественных активаторов ЛПЛ (апо-С-II);
 - увеличение концентрации естественных ингибиторов ЛПЛ (апо-С-III);
 - влияние гепаринизации на активность ЛПЛ у больных на гемодиализе;
 - резистентность ЛПЛ к действию инсулина (инсулинорезистентность ЛПЛ);
 - качественные изменения состава ЛОНП при уремии, обуславливающие их резистентность к действию ЛПЛ.
2. Снижение активности печеночной триглицеридлипазы (п-ТГЛ).
3. Снижение активности лецитинхолестеринацилтрансферазы (ЛХАТ).

Б. Увеличение синтеза липопротеидов

1. Преобладание углеводов в рационе больных с ХПН.
2. Поступление глюкозы в организм больного из диализирующего раствора.
3. Поступление ацетата в организм больного из диализирующего раствора.
4. Снижение бета-окисления свободных жирных кислот (СЖК) из-за дефицита карнитина.
5. Гиперинсулинемия.
6. Действие лекарственных препаратов (бета-блокаторы, мочегонные, андрогены).

Схема. Факторы патогенеза уремической дислиппротеидемии.

мии концентрация этих частиц значительно выше. Пре- β -ЛВП — так были названы частицы — обладали выраженными ингибирующими свойствами по отношению к ЛПЛ [52]. Установлено, что замена ГД гемофилтрацией (ГФ) приводит к уменьшению ГТГ на 30—40% [61, 90] и к увеличению активности ЛПЛ [129]. Некоторые авторы объясняют это удалением при ГФ из уремической плазмы высокомолекулярного ингибитора фермента [58]. Однако не все исследователи подтверждают наличие неспецифического ингибитора ЛПЛ в плазме крови у больных с ХПН [33].

Вероятнее всего, низкая активность ЛПЛ при уремии объясняется нарушением баланса между концентрациями физиологических активатора (апо-С-II) и ингибитора (апо-С-III) фермента. Как указывалось выше, при уремии содержание апо-С-II снижено, а апо-С-III повышено в составе ЛОНП и ЛВП, что обуславливает низкие значения коэффициента апо-С-II/апо-С-III [132]. Кроме того, имеет значение уменьшение общего пула апо-С-II вследствие уменьшения концентрации ЛВП. Многими исследователями была обнаружена отрицательная корреляционная зависимость между уровнем ХС-ЛВП и концентрацией ТГ [20, 46], а также положительная зависимость между ХС-ЛВП и активностью ЛПЛ [46].

Некоторые исследователи предполагают, что при ГФ удаляется избыток апо-С-III, в результате чего восстанавливается активность ЛПЛ [33]. Предположительно в качестве ингибитора активности ЛПЛ могут выступать конечные продукты гликозилирования [33], концентрация которых в крови у больных на гемодиализе повышена [105].

С биохимической точки зрения, принято выделять две формы ЛПЛ: первая является гепаринзависимой и отражает количество фермента, связанного с эндотелием капилляров, а вторая — обуславливает общую липопротеид-липазную активность тканей и экстрагируется ацетоном [83]. У больных с ХПН, получающих регулярные сеансы ГД, частые (во время каждой процедуры) гепаринизации могут приводить к истощению запасов гепаринчувствительной ЛПЛ [19, 88]. Применение на гемодиализе вместо обычного, высокомолекулярного гепарина, низкомолекулярного, обладающего меньшей липолитической активностью [118, 119], сопровождалось уменьшением содержания в плазме крови ХС в составе ЛНП [127, 134]. Однако некоторые исследователи не подтверждают эти данные [97]. Безусловно, гепарин в генезе уремической ДЛП играет лишь вспомогательную роль. Так, например, проведение сеансов гемодиализа без гепарина, но с использова-

нием других ингибиторов свертываемости крови не сказывается существенно на активности ЛПЛ [136].

Другим физиологическим регулятором деятельности внеклеточной ЛПЛ в организме является инсулин, который оказывает стимулирующее влияние на фермент [66]. При ХПН у большинства больных отмечается снижение толерантности к глюкозе [6, 7, 12, 25, 80], сочетающееся с базальной и реактивной гиперинсулинемией [6, 80]. С учетом особенностей углеводного обмена при уремии было высказано предположение о наличии такой же резистентности ЛПЛ к активирующему влиянию инсулина в физиологических концентрациях [48, 104]. Интеграционную роль в этом процессе может играть паратгормон, который ингибирует секрецию инсулина поджелудочной железой, подавляет активность ЛПЛ [14] и путем регуляции внутриклеточного содержания кальция в адипоцитах оказывает влияние на активность липолитических процессов при ХПН [15, 106].

Уменьшение периферического катаболизма ЛОНП при ХПН может быть обусловлено изменениями в их липидном и белковом составе, в результате чего ЛП оказываются резистентными к действию липолитических ферментов (как ЛПЛ, так и п-ТГЛ). Прежде всего, следует указать на повышенную концентрацию в составе ЛОНП обогащенной сиаловой кислотой изоформы апопротеина-С-III — апо-С-III₂ [84, 98], а также увеличение доли свободного (неэтерифицированного) ХС вследствие низкой активности ЛХАТ [57]. Наличие сиалированного апопротеина-С-III в составе ЛОНП повышает их резистентность к действию липолитических ферментов [84, 98], а свободный ХС оказывает ингибирующее воздействие на ЛПЛ [70].

Другой фермент липидного метаболизма, изменение активности которого при ХПН привлекает внимание исследователей, это ЛХАТ. Снижение активности ЛХАТ описано у больных с ХПН, получающих консервативную терапию [76] или ГД [47, 107]. Предполагается, что мочевины способна ингибировать синтез фермента в печени на ранних стадиях почечной недостаточности [70]. ЛХАТ выполняет в организме две основных функции, во-первых, способствует акцепции ХС липопротеидами высокой плотности из клеток периферических тканей, во-вторых, в ходе катаболизма низкоплотных ТГ-содержащих ЛП участвует в эстерификации ХС поверхностного слоя частиц [5]. В отношении первой функции фермента при ХПН не возникает неясностей, так как низкая активность ЛХАТ объясняет снижение уровня ЛВП, особенно за счет второй подфракции ЛП [47, 70, 107]. При рассмотрении второго механизма

действия ЛХАТ некоторые вопросы остаются неуточненными, так как у здоровых людей ГТГ коррелирует с увеличением (а не с уменьшением, как при ХПН) активности фермента. Объяснения данному факту можно дать предположительно, исходя из того, что дефицит ЛХАТ ведет к увеличению концентрации свободного ХС в липопротеидной частице, который ингибирует активность ЛПЛ, вследствие чего страдает периферический катаболизм ЛОНП. Однако экспериментальные исследования на этот счет в доступной нам литературе не встретились.

При всей неоспоримости фактов, свидетельствующих о нарушении периферической утилизации ЛП при уремии, у определенной части больных имеется, по-видимому, увеличение их синтеза, что подтверждается данными изучения кинетики меченых ЛОНП [121]. Увеличению синтеза ТГ в печени может способствовать высокоуглеводистая диета больных с ХПН. При первичной ГТГ было показано, что повышенное потребление углеводов с пищей приводит к увеличению концентрации ТГ сыворотки крови [65]. В ряде работ было изучено влияние диеты с низким и высоким содержанием углеводов на уровень липидов сыворотки крови у больных с ХПН. Было установлено, что диета с низким содержанием углеводов способствует уменьшению секреции ЛОНП печенью, а высокоуглеводистый рацион приводит к увеличению синтеза липидов и ЛП [43, 121].

Некоторые факторы, потенциально способные оказывать влияние на уровень липидов плазмы крови у больных с ХПН, связаны с характером проводимой терапии по экстракорпоральному очищению крови (ГД или ПАПД). О возможной роли гепарина в истощении запасов гепаринчувствительной ЛПЛ на ГД уже говорилось. Среди других факторов следует указать на присутствие глюкозы и ацетата в диализирующем растворе, а также на уменьшение запасов карнитина в организме. В ряде работ показано, что поступление глюкозы в организм больного из диализирующего раствора способствует прогрессированию ГТГ [4, 55]. Однако концентрация глюкозы в современных прописях диализирующего раствора близка к физиологической норме, что не может вызвать каких-либо метаболических сдвигов в организме [98]. Очевидно, наибольшее значение принадлежит глюкозе как гиперлипидемическому фактору при использовании перитонеального диализа, где она является одним из существенных источников потребляемых калорий [98]. В этом случае абсорбированная в значительных количествах глюкоза приводит к гиперинсулинемии и увеличению липогенеза в печени и жировой ткани [95, 98].

Ряд исследователей обращают внимание на возможное участие ацетата в генезе уремической ГЛП, так как в организме больных с ХПН, получающих регулярные сеансы гемодиализа, он может использоваться для синтеза кетонных тел, ТГ и, возможно, ХС [75]. В экспериментальных исследованиях было показано, что у животных с уремией увеличено включение экзогенного ^{14}C -ацетата во вновь синтезируемые ТГ и ХС плазмы крови и тканей [54, 110]. Вместе с тем, только в одном клиническом исследовании было показано, что через 8 мес после замены ацетата на бикарбонат в диализирующем растворе отмечалось снижение ГТГ у больных с IV типом ГЛП [71].

Определенную роль в генезе уремической ГЛП у больных на ГД играет карнитин. Карнитин является переносчиком СЖК в форме ацилкарнитиновых соединений из цитозоля через мембрану митохондрий к месту их β -окисления [112]. Дефицит карнитина приводит к увеличению концентрации СЖК в плазме крови, в результате чего активизируется синтез липидов в печени. Пониженное содержание карнитина в организме наблюдается только у больных с ХПН, получающих ГД. Связано это с потерями карнитина через диализную мембрану [36], с низким содержанием его в пищевом рационе [60, 142] и со снижением синтеза в печени и почках [78, 100]. У больных с ХПН, получающих консервативную терапию или перитонеальный диализ, уровень карнитина в плазме крови и тканях, как правило, в норме, так как потери его с мочой или через брюшину в диализат невелики [100, 108]. Внутривенное введение L-карнитина сопровождается снижением концентрации ТГ [72, 142]. Такой же умеренный гиполлипидемический эффект достигается при добавлении карнитина в диализат [77, 138]. Однако применение больших доз карнитина может приводить к росту концентрации ТГ в сыворотке крови больных с уремией. Это объясняется тем, что избыточные количества карнитина способствуют обратному переносу ацетил-КоА через митохондриальную мембрану в цитозоль, где из него вновь синтезируются СЖК, поступающие затем в печень — место синтеза ТГ [140].

В увеличении синтеза липопротеидов в печени при ХПН предполагается участие инсулина. В 1968 г. J.D.Bagdade [29] сообщил о наличии положительной корреляционной зависимости между уровнем инсулина натощак и концентрацией ТГ в сыворотке крови больных с ХПН, получающих лечение ГД, впоследствии данные корреляционные взаимоотношения были подтверждены в большинстве исследований. Принципиальное участие инсулина в интенсификации синтеза ТГ доказано в эксперимен-

тальных работах с использованием срезов печени крыс [101]. Вместе с тем, при ХПН у человека данный механизм ГЛП нельзя признать ведущим, так как далеко не у всех больных выявляется гиперинсулинемия [7, 12]. По-видимому, он является актуальным у больных с диабетическим гломерулосклерозом, либо у пациентов, получающих ПАПД. В последнем случае гиперинсулинемия является ответной реакцией на поступление дополнительных количеств глюкозы в организм больного из диализирующего раствора. Вполне допустимо предположить, что в данной ситуации будет проследиваться синергизм в действии двух факторов: гиперинсулинемии и гипергликемии.

Выраженность уремической ГЛП и темпы ее прогрессирования в ряде случаев могут зависеть от проводимой фармакотерапии. Применение β -блокаторов (особенно неселективных) сопровождается повышением концентрации ТГ плазмы крови и ТГ-ЛОНП, снижением уровня ХС-ЛВП [99, 102], что связано с ингибированием активности ЛПЛ [102]. Селективные β -блокаторы и препараты с внутренней симпатомиметической активностью обладают меньшим гиперлипидемическим действием. Короткие курсы лечения петлевыми диуретиками или тиазидами сопровождаются увеличением концентраций ХС, ТГ плазмы крови и ХС-ЛНП и ТГ-ЛОНП [17, 81]. Андрогены способствуют увеличению синтеза ЛОНП в печени [3].

Таким образом, патогенез уремической дислипидемии является результатом совместного действия целого ряда факторов, обусловленных как самим патологическим процессом (почечной недостаточностью), так и имеющих ятрогенное происхождение (гемодиализ, медикаменты, диета и пр.). Общим в патогенезе липидных нарушений является снижение периферической утилизации низкоплотных ЛП, однако у отдельных пациентов с выраженной ГЛП имеет значение увеличение синтеза ЛП в печени.

ЛИТЕРАТУРА

- Алексеев Г.И., Стороженко А.А. Состояние липидного обмена при остром и хроническом гломерулонефрите // *Клин. мед.*—1974.—Т. 52, № 1.—С. 70—74.
- Бугрий Т.В. Нарушения липидного обмена у больных хроническим нефритом с гипертоническим и нефротическим синдромами и возможные пути их фармакологической коррекции // *Автореф. дис. ... канд. мед. наук.*—М., 1982.
- Герасимова Е.Н. Дислипидемии и гормоны в плазме крови мужчин 40—59 лет // *Дислипидемии и ишемическая болезнь сердца* / Ред. Е.И. Чазов, А.Н. Климов: АМН СССР.—М.: Медицина, 1980.—С. 83—100.
- Ермоленко В.М. Хронический гемодиализ.—М.: Медицина, 1982.—278 с.
- Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Липиды, липопротеиды и атеросклероз (серия «Практическая медицина»).—СПб.: Питер Пресс, 1995.—304 с.
- Кожевников А.Д. Углеводный обмен при хронической почечной недостаточности // *Хроническая почечная недостаточность* / Ред. С.И. Рябов.—Л.: Медицина, 1976.—С. 295—314.
- Крячко А.А., Ермоленко В.М., Трикашный А.А., Тауновский В.А. Механизмы нарушения углеводного и липидного обмена у больных с терминальной уреимией // *Вестн. АМН СССР.*—1980.—№ 6.—С. 17—22.
- Кучинские З.З. Состав, концентрация и величина фракций липопротеидов очень низкой плотности и субфракций липопротеидов очень низкой плотности сыворотки крови больных с хронической почечной недостаточностью // *Вопр. мед. химии.*—1985.—Т. 31, № 5.—С. 91—95.
- Никифорова Н.В. Роль липидов в жизнедеятельности почек // *Тер. арх.*—1981.—Т. 53, № 6.—С. 128—132.
- Пыриг Л.А., Мельман Н.Я., Анищенко В.М. Оценка показателей метаболизма липидов у больных с хронической почечной недостаточностью // *Врач. дело.*—1981а.—№ 1.—С. 32—35.
- Пыриг Л.А., Мельман Н.Я., Анищенко В.М. Изменение метаболизма липидов в эволюции гломерулонефрита // *Врач. дело.*—1981б.—№ 8.—С. 85—88.
- Славнов В.Н., Баран Е.Я., Демина Т.Г. и др. Глюкозотолерантный тест и секреция инсулина у больных хронической почечной недостаточностью // *Тер. арх.*—1981.—Т. 53, № 6.—С. 49—50.
- Смирнов А.В. Клиническое значение и характеристика дислипидемий при различных клинко-морфологических вариантах гломерулонефрита // *Дис. ... канд. мед. наук.*—Л., 1985.
- Akmal M., Kasim S.E., Soliman A.R., Massry S.G. Excess parathyroid hormone adversely affects lipid metabolism in chronic renal failure // *Kidney Int.*—1990.—Vol. 37, № 3.—P. 854—858.
- Akmal M., Perkins S., Kasim S.E. et al. Veramil prevents chronic renal failure-induced abnormalities in lipid metabolism // *Amer. J. Kidney Dis.*—1993.—Vol. 22, № 1.—P. 158—163.
- Alsayed N., Rebouret R. Abnormal concentrations of CII, CIII, and E apolipoproteins among apolipoprotein B-containing, B-free, and apo A-1-containing lipoprotein particles in hemodialysis patients // *Clin. Chem.*—1991.—Vol. 37, № 3.—P. 387—393.
- Ames R.P. The effects of antihypertensive drugs on serum lipids and lipoproteins. II. Non-diuretic drugs // *Drugs.*—1986.—Vol. 32, № 2.—P. 335—357.
- Appel G. Lipid abnormalities in renal disease // *Kidney Int.*—1991.—Vol. 39.—P. 169—183.
- Applebaum-Bowden D., Goldberg A.P., Hazzard W.R. et al. Postheparin plasma triglyceride lipases in chronic hemodialysis: Evidence for a role for hepatic lipase in lipoprotein metabolism // *Metabolism.*—1979.—Vol. 28, № 9.—P. 917—924.
- Asayama K., Ito H., Nokahara C.H. et al. Lipid profiles and lipase activities in children and adolescents with chronic renal failure treated conservatively or with hemodialysis or transplantation // *Pediat. Res.*—1984.—Vol. 18, № 8.—P. 783—788.
- Attman P.O. Hyperlipoproteinemia in renal failure: pathogenesis and perspectives for intervention // *Nephrol. Dial. Transplant.*—1993.—Vol. 8.—P. 294—295.
- Attman P.O., Alaupovic P. Lipid and apolipoprotein profiles of uremic dyslipoproteinemia—relation to renal function and dialysis // *Nephron.*—1991а.—Vol. 57.—P. 401—410.
- Attman P.O., Alaupovic P. Lipid abnormalities in chronic renal insufficiency // *Kidney Int.*—1991б.—Vol. 39, Suppl. 31.—P. 16—23.
- Attman P.O., Alaupovic P., Gustafson A. Serum apolipoprotein profile of patients with chronic renal failure // *Kidney Int.*—1987.—Vol. 32, № 3.—P. 368—375.
- Attman P.O., Alaupovic P., Tavella M., Knight-Gibson C. Abnormal lipid and apolipoprotein composition of major lipopro-

- tein density classes in patients with chronic renal failure // *Nephrol. Dial. Transplant.*—1996.—Vol. 11, № 1.—P.63—69.
26. Attman P.O., Gustafson A. Lipid and carbohydrate metabolism in uraemia // *Europ. J. clin. Invest.*—1979.—Vol. 9, № 4.—P. 285—291.
27. Auguet T., Senti M., Rubies—Prat J. et al. Serum lipoprotein(a) concentration in patient with chronic renal failure receiving haemodialysis: influence of apolipoprotein(a) genetic polymorphism // *Nephrol. Dial. Transplant.*—1993.—Vol. 8, № 10.—P. 1099—1103.
28. Avram M.M., Golwasser P., Burrell D.E. et al. The uremic dyslipidemia: a cross-sectional and longitudinal study // *Amer. J. Kidney Dis.*—1992.—Vol. 20, № 4.—P. 324—335.
29. Bagdade J.D. Lipemia, a sequela of chronic renal failure and hemodialysis // *Amer. J. Clin.Nutr.*—1968.—Vol. 21.—P. 426—429.
30. Bagdade J.D. Uremic lipemia: An unrecognized abnormality in triglyceride production or removal // *Arch. Intern. Med.*—1970.—Vol. 126, № 5.—P. 875—881.
31. Barbagallo C.M., Aversa M.R., Sparacino V. et al. Lipoprotein(a) levels in end-stage renal failure and renal transplantation // *Nephron.*—1993.—Vol. 64, № 4.—P. 560—564.
32. Bergesio F., Monzani G., Ciuti R. et al. Lipids and apolipoproteins change during progression of chronic renal failure // *Clin. Nephrol.*—1992.—Vol. 38, № 5.—P. 264—270.
33. Blankstijn P.J., Joles J.A., Koomans H.A. Does the modality of haemodialysis treatment affect lipoprotein composition? // *Nephrol. Dial. Transplant.*—1996.—Vol. 11, № 1.—P. 14—16.
34. Boerwinkle E., Menzel H.J., Kraft H.L., Utermann L. Genetics of the quantitative Lp(a) lipoprotein trait. III. Contribution of Lp(a) glycoprotein phenotypes to normal lipid variation // *Hum. Genet.*—1989.—Vol. 82, № 1.—P. 73—78.
35. Boeschoten E.W., Zuyderhoudt F.M.J., Krediet R.T., Arsz L. Changes in weight and lipid concentrations during CARD treatment. // *Pertion. Dial. Int.*—1988.—Vol. 8, № 1.—P. 19—24.
36. Bohmer T., Bergrem H., Eklid K. Carnitine deficiency induced during intermittent haemodialysis for renal failure // *Lancet.*—1978.—Vol. 1, № 8056.—P. 126—128.
37. Bolzano K., Krempler F., Sandhofer F. Hepatic and extrahepatic triglyceride lipase activity in uremic patients on chronic hemodialysis // *Europ. J. clin. Invest.*—1978.—Vol. 8, № 3.—P. 289—293.
38. Brunzell J.D., Alberts J.J., Haas L.B. et al. Prevalence of serum lipid abnormalities in chronic hemodialysis // *Metabolism.*—1977.—Vol. 26, № 8.—P. 903—910.
39. Brynger H., Braunner F.R., Chanter C. Combined report of regular dialysis and transplantation in Europe, X. 1979 // *Proc. Europ. Dial. Transplant. Ass.*—1980.—Vol. 17.—P. 2—86.
40. Cachera C., Kandoussi A., Equagoo K. et al. Evaluation of apolipoprotein A-1 containing particles in chronic renal failure patients undergoing hemodialysis // *Amer. J. Nephrol.*—1990.—Vol. 10, № 2.—P. 171—172.
41. Camejo G., Riera G., Lee M., Lopez F. Lipoprotein structural abnormalities in chronic renal failure with and without hemodialysis // *Biomed. Biochim.Acta.*—1988.—Vol. 47, № 3.—P. 239—245.
42. Cattran D.C., Fenton S.S.A., Wilson D.R., Steiner G. Defective triglyceride removal in lipemia associated with peritoneal dialysis and haemodialysis // *Ann. Intern. Med.*—1976.—Vol. 85, № 1.—P. 29—33.
43. Cattran D.C., Steiner G., Fenton S.S.A., Ampil M. Dialysis hyperlipidemia: response to dietary manipulations // *Clin.Nephrol.*—1980.—Vol. 13, № 4.—P. 177—182.
44. Chan M.K. Lipid metabolism in renal failure // *Clin. Biochem.*—1990.—Vol. 23, № 1.—P. 61—65.
45. Chan P.C.K., Persaud I., Varghese Z. et al. Apolipoprotein B turnover in dialysis patients: Its relationship to pathogenesis of hyperlipidemia // *Clin.Nephrol.*—1989.—Vol. 31, № 2.—P. 88—95.
46. Chan M.K., Persaud I., Varghese Z., Moorhead I.F. Pathogenetic roles of post-heparin lipases in lipid abnormalities in hemodialysis patients // *Kidney Int.*—1984a.—Vol. 25, № 5.—P. 812—818.
47. Chan M.K., Ramdial L., Varghese Z. et al. Plasma lecithin-cholesterol acyltransferase activities in uremic patients // *Clin.Chim.Acta.*—1982a.—Vol. 119, № 1—2.—P. 65—72.
48. Chan M.K., Varghese Z., Moorhead I.F. Lipid abnormalities in uremia, dialysis, and transplantation // *Kidney Int.*—1981.—Vol. 19, № 5.—P. 625—637.
49. Chan M.K., Varghese Z., Persaud I.W. et al. Fat clearance before and after heparin in chronic renal failure — hemodialysis reduces post-heparin fractional clearance rates of intralipid // *Clin. Chim. Acta.*—1980.—Vol. 108, № 1.—P. 95—101.
50. Chan M.K., Varghese Z., Persaud I.W. et al. Hyperlipoproteidemia in patients on maintenance hemo- and peritoneal dialysis: The relative pathogenetic roles of triglyceride removal // *Clin.Nephrol.*—1982b.—Vol. 17, № 4.—P. 183—190.
51. Chan M.K., Persaud J.W., Ramdial L. et al. Hyperlipoproteidemia in untreated nephrotic syndrome, increased production or decreased removal? // *Clin. Chim. Acta.*—1981.—Vol. 117, № 5.—P. 317—323.
52. Cheung A.K., Parker C.J., Ren K., Iverius P.H. Increased lipase inhibition in uremia: Identification of pre-B-HDL as a major inhibitor in normal and uremic plasma // *Kidney Int.*—1996.—Vol. 49, № 5.—P. 1360—1371.
53. Cramp D.G., Tickner T.R., Varghese Z. et al. Plasma lipoprotein patterns in patients receiving dialysis therapy for chronic renal failure // *Clin. Chim. Acta.*—1977.—Vol. 76, № 2.—P. 233—236.
54. Davidson W.D., Rorke S.T., Luke S.S., Morin R.J. Comparison of acetate-1-14C-metabolism in uremic and nonuremic dogs // *Amer. J. Clin.Nutr.*—1978.—Vol. 31, № 10.—P. 1897—1902.
55. Daubresse J.C., Lerson G., Plomteux G. et al. Lipids and lipoproteins in chronic uremia. A study of the influence of regular hemodialysis // *Eur.J.Clin.Invest.*—1976.—Vol. 6, № 2.—P. 159—166.
56. Dieplinger H., Lackner C., Kronenberg F. Elevated plasma concentrations of lipoprotein(a) in patients with end-stage renal disease are not related to the size polymorphism // *J. clin.Invest.*—1993.—Vol. 91, № 2.—P. 397—401.
57. Dieplinger H., Schoenfeld P.Y., Fielding Ch. J. Plasma cholesterol metabolism in end-stage renal disease // *J. clin. Invest.*—1986.—Vol. 77, № 4.—P. 1071—1083.
58. Di Giulio S., Lacour B., Man N.K. et al. Post heparin lipolytic activity in uremic patients treated by hemofiltration // *Contrib. Nephrol.*—1986.—Vol. 29.—P. 143—152.
59. Drucke T., Lacour B., Rouillet J.B., Funck-Brentano J.L. Recent advances in factors that alter lipid metabolism in chronic renal failure // *Kidney Int.*—1983.—Vol. 24, Suppl. 16.—P. 134—138.
60. Druml W., Laggner A., Lenz K. Fettstoffwechsel und Fettverwertung bei Niereninsuffizienz // *Infusionsther. Klin. Ernahr.*—1983.—Bd.10, № 4.—S.206—212.
61. Dumler F., Stalla K., Mohini R. et al. Clinical experience with short-term hemodialysis // *Amer. J. Kidney Dis.*—1992.—Vol. 19, № 1.—P. 49—56.
62. Duval F., Frommeherz K., Atger V. et al. Influence of end-stage renal failure on concentrations of free apolipoprotein A-1 in serum // *Clin. Chem.*—1989.—Vol. 35, № 6.—P. 963—966.
63. Elisaf M., Bairaktari H., Tzallas C. et al. Lipid parameters including Lp(a) in hemodialysis patients // *Renal Failure.*—1994.—Vol. 16, № 4.—P. 501—509.

64. Elisaf M., Bairaktari H., Tzallas Ch.S. et al. Atherogenic lipid and lipoprotein parameters in hemodialysis patients // *Dial. Transplant.*—1995.—Vol. 24, № 11.—P. 642—650.
65. Farquhar J.W., Frank A., Gross R.C., Reaven G.M. Glucose, insulin and triglyceride responses to high and low carbohydrate diets in man // *J. clin. Invest.*—1966.—Vol. 45, № 10.—P. 1648—1656.
66. (Felig Ph.) Фелиг Ф. Эндокринная часть поджелудочной железы: Сахарный диабет // *Эндокринология и метаболизм* / Ред. Ф.Фелиг, Дж.Д.Бакстер, А.Е.Бродус, Л.А.Фроммен.—М.: Медицина, 1985.—С.7—171.
67. Felts J.M., Zacherle B., Childress G. Lipoprotein spectrum analysis of uremic patients maintained on chronic hemodialysis // *Clin. Chim. Acta.*—1979.—Vol. 93, № 1.—P. 127—134.
68. Feussner G., Bonrmer J., Ziegler R. Severe Type III hyperlipoproteinemia in two patients maintained on chronic hemodialysis // *Klin. Wschr.*—1990.—Bd. 68, № 2.—S. 65—70.
69. Frank W.M., Rao T.K.S., Manis Th. et al. Relationship of plasma lipids to renal function and length of time on maintenance hemodialysis // *Amer. J. Clin. Nutr.*—1978.—Vol. 31, № 10.—P. 1886—1892.
70. Gillett M.P.T., Teeixira V., Dimenstein R. Decreased plasma lecithin cholesterol acyltransfer and associated changes in plasma and red cell lipids in uremia // *Nephrol. Dial. Transplant.*—1993.—Vol. 8, № 5.—P. 407—411.
71. Giorcelli G., Dalmasso F., Bruno M. et al. RTD with acetate-free bicarbonate buffered dialysis fluid: long-term effects on lipid pattern acid-base balance and oxygen delivery // *Kidney Int.*—1979.—Vol. 16, № 2.—P. 223.
72. Glogglar A., Bulla M., Furst P. Effect of low dose supplementation of L-carnitine on lipid metabolism in hemodialyzed children // *Kidney Int.*—1989.—Vol. 36, Suppl. 27.—P. 256—258.
73. Graziani M.S., Zanolla L., Righetti G. et al. Distribution of CII and CIII peptides in lipoprotein classes: methods and clinical significance // *Clin. Chem.*—1994.—Vol. 40, № 5.—P. 240—244.
74. Grutzmacher P., Marz W., Peschke B. et al. Lipoproteins and apolipoproteins during the progression of chronic renal disease // *Nephron.*—1988.—Vol. 50, № 1.—P. 103—111.
75. Guarnieri G.F., Carretta R., Toigo G., Campanacci L. Acetate intolerance in chronic uremic patients // *Nephron.*—1979.—Vol. 24, № 5.—P. 212—216.
76. Guarnieri G.F., Moracchiello M., Campanacci L. et al. Lecithincholesterol acyltransferase (LCAT) activity in chronic uremia // *Kidney Int.*—1978.—Vol. 13, Suppl. 8.—P. S26—S30.
77. Guarnieri G., Toigo G., Crapesi L. et al. Metabolic effects of supplementation of L-carnitine in the dialysate of patients treated with acetate hemodialysis // *Kidney Int.*—1989.—Vol. 36, Suppl. 27.—P. 247—255.
78. Guder W.G., Wagner S. The role of the kidney in carnitine metabolism // *J. clin. Chem. clin. Biochem.*—1990.—Vol. 28, № 5.—P. 347—350.
79. Haffner S.M., Gruber K.K., Aldrete G.Jr. et al. Increased lipoprotein(a) concentrations in chronic renal failure // *J. Amer. Soc. Nephrol.*—1992.—Vol. 3, № 5.—P. 1156—1162.
80. Hager S.R. Insulin resistance of uremia // *Amer. J. Kidney Dis.*—1989.—Vol. 24, № 4.—P. 272—276.
81. Hansson L. The future of pharmacological therapy for risk factor reduction hypertension // *Drugs.*—1988.—Vol. 36, Suppl. 3.—P. 110—114.
82. Heiman P., Josephson M.A., Fellner S.K. et al. Elevated lipoprotein(a) levels in renal transplantation and hemodialysis patients // *Amer. J. Nephrol.*—1991.—Vol. 11, № 6.—P. 470—474.
83. Heuck C.C., Ritz E. Hyperlipoproteinemia in renal insufficiency // *Nephron.*—1980.—Vol. 25, № 1.—P. 1—7.
84. Holdsworth G., Stocks J., Dodson P., Galton D.J. An abnormal triglyceride-rich lipoprotein containing excess sialylated apolipoprotein CIII // *J. clin. Invest.*—1982.—Vol. 69, № 4.—P. 932—939.
85. Hopkins P.N., Williams R.R. A survey of 246 suggested coronary risk factors // *Atherosclerosis.*—1981.—Vol. 40, № 1.—P. 1—52.
86. Horkko S. Metabolism of low-density lipoprotein in patients with chronic renal failure // *Acta Univ. Oulu.* D.—1994a.—Vol. 289, № 289.—P. 1—79.
87. Horkko S., Huttunen K., Laara E. et al. Effects of three treatment modes on plasma lipids and lipoproteins in uremic patients // *Amer. J. Nephrol.*—1994b.—Vol. 26, № 4.—P. 271—282.
88. Ibels S.L., Reardon H.F., Nestel P.S. Plasma post-heparin lipolytic activity and triglyceride clearance in uremic and hemodialysis patients and renal allograft recipients // *J. Lab. clin. Med.*—1976.—Vol. 87, № 4.—P. 648—658.
89. Irish A.B., Simons L.A., Savdie E. et al. Lipoprotein(a) levels in chronic renal disease states, dialysis and transplantation // *Aust. New. Zealand. J.*—1992.—Vol. 22, № 3.—P. 243—248.
90. Josephson M.A., Fellner S.K., Dasgupta A. Improved lipid profiles in patients undergoing high flux hemodialysis. // *Amer. J. Kidney Dis.*—1992.—Vol. 20.—P. 361—366.
91. Joven J., Rubies-Prat J., Espinel E. et al. Apoprotein A-1 and high density lipoprotein subfractions in patients with chronic renal failure receiving hemodialysis // *Nephron.*—1985.—Vol. 40, № 4.—P. 451—454.
92. Joven J., Vilella E., Ahmad S. et al. Lipoprotein heterogeneity in end-stage renal disease // *Kidney Int.*—1993.—Vol. 43, № 2.—P. 410—418.
93. Kandoussi A., Cachera C., Pagniez J.C. et al. Plasma level of lipoprotein Lp(a) is high in predialysis or hemodialysis but not CARD // *Kidney Int.*—1992.—Vol. 42, № 2.—P. 424—425.
94. Kaysen G.A. Hyperlipidemia of chronic renal failure // *Blood Purific.*—1994.—Vol. 12, № 1.—P. 60—67.
95. Klim R.A., Williams D.N. Effects of glucose-containing peritoneal-dialysis solutions on rates of lipogenesis in vivo in the liver, brown and white adipose tissue of chronic uremic rats // *Biochem. J. (Cellular aspects).*—1983.—Vol. 214, № 2.—P. 459—464.
96. Kronenberg F., Koning P., Neyer U. et al. Multicenter study of lipoprotein(a) and apolipoprotein(a) phenotypes in patients with end-stage renal disease treated by hemodialysis or continuous ambulatory peritoneal dialysis // *J. Amer. Soc. Nephrol.*—1995a.—Vol. 6, № 1.—P. 110—120.
97. Kronenberg F., Koning P., Neyer U. et al. Influence of various heparin preparations on lipoproteins hemodialysis patients: A multicenter study // *Thromb. Haemost.*—1995.—Vol. 774, № 4.—P. 1025—1028.
98. Lacour B., Drueke T. Lipid metabolism and endocrine disturbances in uremia. Textbook of nephrology / Ed. S.G.Massry, R.J.Glasscock. 3rd Ed.—1995, Williams & Wilkins, Baltimore, USA.—Vol. 2.—P. 2025.
99. Lardinois C.K., Neuman S.L. The effects of antihypertensive agents on serum lipids and lipoproteins // *Arch. Intern. Med.*—1988.—Vol. 148.—P. 1280—1288.
100. Leschke M., Rumpf K.W., Eiseihauer T. et al. Serumspiegel und urinausscheidung von L-carnitin bei Patienten mit normaler und eingeschränkter Nierenfunktion // *Klin.Wschr.*—1984.—Bd. 62, № 6.—S. 274—277.
101. Letarte J., Fraser T.R. Stimulation by insulin of the incorporation of U¹⁴C-glucose into lipids released by the liver // *Diabetologia.*—1969.—Vol. 5, № 5.—P. 358—359.
102. Lijnen P. Biochemical mechanisms involved in the β -blocker-induced changes in serum lipoproteins // *Amer. Heart. J.*—1992.—Vol. 124.—P. 549—556.
103. Lindner A., Charra B., Sherrard D.J., Scribner B.H. Accelerated atherosclerosis in prolonged maintenance hemodialysis // *New Engl. J. Med.*—1974.—Vol. 290, № 13.—P. 697—701.
104. Mak R.H.K., De Fronzo R.A. Glucose and insulin metabolism in uremia // *Nephron.*—1992.—Vol. 61, № 4.—P. 377—382.

105. Makita Z., Bucala R., Rayfield E.J. et al. Reactive glycosylation endproducts in diabetic uremia and treatment of renal failure // *Lancet*.—1994.—Vol. 343, № 8912.—P. 1519—1522.
106. Massry S.G. Parathyroid hormone as a uremic toxin. Ch.68 Pathogenesis of uremic toxicity. Part 1. / *Textbook of Nephrology* / Ed. by Massry S.G., Glasscock R.J., 3rd ed.—Baltimore: Williams & Wilkins, 1995. —P. 1270—1303.
107. McLeod R., Reeve E., Frohlich J. Plasma lipoproteins lecithin: Cholesterol acyltransferase distribution in patients on dialysis // *Kidney Int.*—1984.—Vol. 25, № 4.—P. 683—688.
108. Moorthy A.V., Rosenblum M., Rajaram., Shug A.L. A comparison of plasma and muscle carnitine levels in patients on peritoneal or hemodialysis for chronic renal failure // *Amer. J. Nephrol.*—1983.—Vol. 3, № 4.—P. 205—208.
109. Mordasini R., Frey F., Flury W. et al. Selective deficiency of hepatic triglyceride lipase in uremic patients // *New Engl. J. Med.*—1977.—Vol. 297, № 25.—P. 1362—1366.
110. Morin R.J., Srikantaiah H.V., Davidson W.D. Effect of uremia on incorporation of acetate into rat plasma and tissue lipids // *Metabolism*.—1980.—Vol. 29, № 4.—P. 311—316.
111. Murase T., Cattran D.C., Rubenstein R., Steiner G. Inhibition of lipoprotein lipase by uremic plasma, a possible cause of hypertriglyceridemia // *Metabolism*.—1975.—Vol. 24, № 11.—P. 1279—1286.
112. (Murray R.K., Granner D.K., Mayes P.A., Rodwell V.W.) Марри Р., Греннер Д., Мейес П., Родуэлл В. Биохимия человека: в 2-х томах. Т. 1. / Пер. с англ.—М.: Мир, 1993.—С. 225—237.
113. Nestel P.J., Fidge N.H., Tan M.H. Increased lipoprotein-remnant formation in chronic renal failure // *New Engl. J. Med.*—1982.—Vol. 307, № 6.—P. 329—333.
114. Norbek H.E. Serum lipoproteins in chronic renal failure // *Acta Med. Scand.*—1981.—Suppl. 649.—P. 1—49.
115. Norbeck H.E., Walldins G. Fatty acid composition of serum adipose tissue lipids in males with chronic renal failure relations to serum lipoproteins and clinical factors // *Acta med. Scand.*—1982.—Vol. 211, № 1—2.—P. 75—82.
116. Ohashi H., Oda H., Matsuno Y. et al. Lp(a) lipoprotein in patients on maintenance hemodialysis — a study from apo(α) isoform // *Nippon. Jingo Gokkai Shi. Japan. J. Nephrol.*—1993.—Vol. 35, № 7.—P. 823—828.
117. Paragh G., Balogh Z., Matyus J. et al. Lipid abnormalities in uremic patients on chronic haemodialysis // *Acta Med. Hungarica*.—1992—93.—Vol. 49, № 3—4.—P. 207—217.
118. Persson E., Nordenstrom J., Hagenfeldt L., Nilsson-Ehle P. Plasma lipolytic activity after subcutaneous administration of heparin and low molecular weight heparin fragment // *Thromb. Res.*—1987.—Vol. 46.—P. 697—704.
119. Persson E., Nilsson-Ehle P. Release of lipoprotein lipase and hepatic lipase activities. Effects of heparin and low molecular weight heparin fragment // *Scand. J. clin. Invest.*—1990.—Vol. 50, № 8.—P. 43—49.
120. Ponticelli C., Barbi G., Contapuppi A. et al. Lipid abnormalities in maintenance dialysis patients and renal transplant recipients // *Kidney Int.*—1978.—Vol. 13, Suppl. 8.—P. 72—78.
121. Reaven G.M., Swenson R.S., Sanfelippo M.L. An inquiry into mechanism of hypertriglyceridemia in patients with chronic renal failure // *Amer. J. Clin. Nutr.*—1980.—Vol. 33, № 7.—P. 1476—1484.
122. Robert D., Jeanmonod R., Favre H. et al. Changes in lipoproteins induced by the remnant kidney tissue or binephrectomy in chronic uremic patients treated by hemodialysis // *Metabolism*.—1989.—Vol. 38, № 6.—P. 514—521.
123. Rostand S.G., Gretes J.C., Kirk K.A. Ischemic heart disease in patients with uremia undergoing maintenance hemodialysis // *Kidney Int.*—1979.—Vol. 16, № 5.—P. 600—611.
124. Saku K., Sata T., Naito S., Arakawa K. Lipoprotein and apolipoproteins losses during continuous ambulatory peritoneal dialysis // *Nephron*.—1989.—Vol. 51, № 2.—P. 220—224.
125. Samuelsson O., Attman P.O., Knight-Gibson C. Lipoprotein abnormalities without hyperlipidaemia in moderate renal insufficiency // *Nephrol. Dial. Transplant.*—1994.—Vol. 9, № 11.—P. 1580—1585.
126. Savdie E., Gibson J.C., Crawford G.A. et al. Impaired plasma triglyceride clearance as a feature of both uremic and posttransplant triglyceridemia // *Kidney Int.*—1980.—Vol. 18, № 6.—P. 774—782.
127. Schmitt Y., Schneider H. Low-molecular-weight heparin (LMWH): influence on blood lipids in patients on chronic haemodialysis // *Nephrol. Dial. Transplant.*—1993a.—Vol. 8, № 5.—P. 438—442.
128. Senti M., Romero R., Pedro-Botet J. et al. Lipoprotein abnormalities in hyperlipidemic and normolipidemic men on hemodialysis with chronic renal failure // *Kidney Int.*—1992.—Vol. 41, № 5.—P. 1394—1399.
129. Seres D.C., Strain G.W., Hashim S.A. et al. Improvement of plasma lipoprotein profiles during high-flux dialysis // *J. Amer. Soc. Nephrol.*—1993.—Vol. 3.—P. 1409—1415.
130. Shore V.G., Forte T., Licht H., Lewis S.B. Serum and urinary lipoproteins in the human nephrotic syndrome: Evidence for renal catabolism of lipoproteins // *Metabolism*.—1982.—Vol. 31, № 3.—P. 258—268.
131. Siamopoulos K.C., Elisaf M.S., Bairaktari H.T. Lipid parameters including lipoprotein (a) in patients undergoing CAPD and hemodialysis // *Peritoneal Dial. Int.*—1995.—Vol. 15, № 8.—P. 342—347.
132. Staprans I., Felts J.M., Zacherle B. Apoprotein composition of plasma lipoproteins in uremic patients on hemodialysis // *Clin. chim. Acta*.—1979.—Vol. 93, № 1.—P. 135—143.
133. Steele J., Billington T., Janus E., Moran J. Lipids, lipoproteins and apolipoproteins A-1 and B and apolipoprotein losses in continuous ambulatory peritoneal dialysis // *Atherosclerosis*.—1989.—Vol. 79, № 1.—P. 47—50.
134. Stenvinkel P. Low molecular weight heparin: does it favourably affect lipid levels? // *Nephrol. Dial. Transplant.*—1995.—Vol. 10, № 1.—P. 16—18.
135. Sutherland W.H., Walker R.J., Ball M.J. et al. Cholesterol precursor concentration in plasma from patients with chronic renal failure or kidney grafts // *Clin. Nephrol.*—1995.—Vol. 43, № 6.—P. 392—398.
136. Teroaka J., Matsui N., Nakabawa S. The role of heparin in the changes of lipid patterns during a single hemodialysis // *Clin. Nephrol.*—1982.—Vol. 17, № 7.—P. 96—99.
137. Tsukamoto Y., Wakabayashi Y., Okubo M., Marumo F. Abnormal lipid profiles at various stages of uremia // *Nephrol. Dial. Transplant.*—1989.—Vol. 4, Suppl. 3.—P. 142—145.
138. Vasha G.M., Giorcelli G., d'Iddio S. et al. L-carnitine addition to dialysis fluid // *Nephron*.—1989.—Vol. 51, № 2.—P. 237—242.
139. Weintraub M., Burstein A., Rasin T. et al. Severe defect in clearing post prandial chylomicron remnants in dialysis patients // *Kidney Int.*—1992.—Vol. 42, № 5.—P. 1247—1252.
140. Weschler A., Aviram H., Levin H. et al. High dose of L-carnitine increases platelet aggregation and plasma triglyceride levels in uremic patients on hemodialysis // *Nephron*.—1984.—Vol. 38, № 2.—P. 120—124.
141. Yukawa S., Tone Y., Sonobe M. et al. Study on the inhibitory effect of uremic plasma on lipoprotein lipase // *Nippon Jinzo Gakkai Shi. Japan J. Nephrol.*—1992.—Vol. 34, № 9.—P. 979—985.
142. Zachwieja J., Duran M., Joles J.A. et al. Amino acid and carnitine supplementation in haemodialysed // *Pediatr. Nephrol.*—1994.—Vol. 8, № 6.—P. 739—743.

© К.М.Сергеева, 1998
УДК 616.61-02-036.22-053.2/.5

К.М.Сергеева

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И ФАКТОРЫ РИСКА БОЛЕЗНЕЙ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ

K.M.Sergeeva

EPIDEMIOLOGY AND RISK FACTORS OF THE NEPHROPATHIES IN CHILDREN

Кафедра педиатрии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова, Россия

Ключевые слова: гломерулонефрит, пиелонефрит, эпидемиология, этиология, факторы риска.

Key words: glomerulonephritis, pyelonephritis, epidemiology, etiology, risk factors.

Проблема заболеваний почек за последние десятилетия у детей, как и у взрослых, стала одной из ведущих и привлекает внимание специалистов различного профиля. Вопросы изучения факторов риска, особенностей клиники и ранней диагностики заболеваний мочевой системы у детей для педиатров имеют особое значение в связи со следующими обстоятельствами: 1) за последние годы отмечается возрастание удельного веса заболеваний почек в общей структуре заболеваемости; 2) известно, что хроническая почечная недостаточность у взрослых нередко является продолжением заболевания, начавшегося в детстве, несвоевременно диагностируемого; 3) рост распространенности хронических воспалительных и иммунопатологических заболеваний среди детей в последние годы связывают с неблагоприятными воздействиями внешней среды вследствие экологического неблагополучия. Ю.Е.Вельтищев [4] экпатологию связывает с неблагоприятными антропогенными воздействиями на биосферу. При загрязнении биосферы, продуктов питания и воды ксенобиотиками почки становятся органами-мишенями, подвергаясь повреждающим воздействиям.

Ю.Е.Вельтищев [5] подчеркивает, что профилактическая и превентивная нефрология основана на распознавании риска хронических болезней почек и других органов мочевой системы, который проявляется на популяционном, семейном, индивидуальном уровнях.

Рядом авторов установлена определенная очаговость нефропатий, совпадающая с загрязнением региона солями тяжелых металлов (кадмия, хрома, мышьяка, сурьмы и др.), выявленная у детей с нефропатиями по сравнению с контрольными группами [6, 11, 13, 21].

Экспериментальными исследованиями подтверждены негативные влияния радионуклидов, нитратов и их сочетания на течение гломерулонефрита у неполовозрелых крыс [22].

Детский организм подвержен влиянию ксенобиотиков в большей степени, чем взрослый. На нашей кафедре аспирантом К.А.Ахметовой [2] установлена статистически достоверная связь между частотой возникновения гломерулонефрита (ГН) и пиелонефрита у детей и длительностью проживания детей в большом промышленном городе (Ленинграде). Ею же отмечено влияние таких климатических факторов как влажность воздуха, скорость ветра, температура воздуха и величина осадков. Подтверждением влияния условий проживания детей в определенном микрорайоне является установленное нами различие заболеваемости в группах детей, проживающих более трех лет в Санкт-Петербурге (2,9% больных с ГН) и менее этого срока (1,8% пациентов). Различие статистически достоверно ($p < 0,05$).

Заболевания органов мочевой системы встречаются часто как среди детей раннего, так и старшего возраста. По данным эпидемиологических исследований, частота болезней почек и мочевых путей в различных регионах России составляет от 12 до 54 на 1000, в среднем 29:1000 детей [8]. По результатам наших исследований сплошным методом детей педиатрических участков поликлиники (10 000 человек), частота болезней почек и мочевых путей в одном из районов Санкт-Петербурга составляет 39 на 1000. Распространенность пиелонефрита по результатам этих исследований — 27,5, гломерулонефрита — 5,6 на 1000; аномалий почек и мочевых путей — 2,53, инфекций мочевых путей — 3,6. Частота болезней органов мочевой системы

впервые выявленных при углубленном обследовании (на 1000 детей) составила при пиелонефрите — 12,4, при гломерулонефрите — 1,46.

По данным подбора копий-пар с вычислением коэффициента χ^2 установлено, что пиелонефритом (ПН) чаще болеют дети младшего возраста ($\chi^2 = 5,7$) и девочки ($\chi^2 = 13,04$). Выявлено влияние на заболеваемость ПН у детей болезнью мочевой системы у матерей и инфекционных болезней к моменту рождения ребенка ($\chi^2 = 14,17$). Установлена зависимость заболеваемости от наличия у родственников гипертонической болезни ($\chi^2 = 12,39$), у родителей — болезнью почек ($\chi^2 = 4,06$). Выявлено влияние на заболеваемость ПН неблагоприятных жилищных условий ($\chi^2 = 4,8$), вида жилья ($\chi^2 = 13,77$), частых перенесенных ребенком инфекционных болезней ($\chi^2 = 10,47$).

Среди факторов, предшествующих заболеванию гломерулонефритом (ГН), отмечен высокий удельный вес острых респираторных заболеваний (47,6%), детских инфекций (15,3%), ангин (10,5%), профилактических прививок (21,7%), переохлаждений (2,4%), аллергических состояний (12,4%).

По результатам сопоставлений копий-пар при эпидемиологических исследованиях нами выявлены различия влияния социальных факторов риска на заболеваемость ПН и ГН. Если при ПН констатировано влияние возраста больных (чаще болеют дети раннего и дошкольного возраста), то при ГН зависимости от возраста не выявлено ($\chi^2 = 0,79$), не оказывает влияния на заболеваемость при ГН и принадлежность к определенному полу ($\chi^2 = 1,03$, в то время как при ПН $\chi^2 = 13,04$). Не установлено при ГН влияние вида жилья ($\chi^2 = 1,18$; при ПН — 13,77). Отмечена большая заболеваемость ГН среди пациентов, посещающих детские учреждения ($\chi^2 = 2,21$ против 0,1 при ПН). Очевидно это связано с тем, что такие дети чаще контактируют с вирусной, стрептококковой и другими инфекциями. Последнее тем более справедливо, что по результатам исследований сотрудников кафедры отмечено влияние ОРВИ, как фактора риска и совпадение «пиков» первичной заболеваемости ГН и ОРВИ, особенно в I квартале года, а также совпадение «пиков» заболеваемости ГН с ОРВИ, пневмонией и скарлатиной в IV квартале года [2, 18]. Это лишний раз подчеркивает значимость инфекционного фактора в возникновении ГН, ибо в указанные кварталы года заболеваемость ГН была наибольшей.

Роль инфекционных этиологических факторов в возникновении гломерулонефрита — предмет постоянного изучения. Издавна установлена роль гемолитического стрептококка [7, 19] в

этиологии гломерулонефрита (ГН). По мнению В.И.Наумовой и соавт. [15], стрептококковая инфекция у детей чаще всего ассоциируется с мезангиопролиферативным и мезангиокапиллярным ГН. У больных с острым гломерулонефритом противострептококковый иммунитет активирован, интенсивность образования противострептококковых антител рассматривается как показатель активности процесса [7, 17, 19].

Хроническая инфекция ЛОР-органов среди 300 больных с ГН выявлена нами в 55,7%, тогда как, по данным НИИ гигиены детей и подростков, частота хронического тонзиллита за 15 лет (с 1974 по 1991 г.) снизилась в общей популяции школьников с 22,1 до 14,8—8,8% [3].

В качестве вирусных агентов, способных вызвать болезни почек, обсуждаются возбудители гриппа, аденовирусы, Коксаки В4, цитомегаловирусы, вирус простого герпеса [2, 3, 7, 9, 28]. У наблюдаемых нами больных в качестве фактора, предшествовавшего ГН, почти одинаково часто фигурировали как стрептококковая (39%), так и вирусная инфекция (40,7%). По данным А.В.Руденко [16], у больных детей с гломерулонефритом с нефротическим синдромом преимущественно выделяется энтеровирусная инфекция. Особая роль среди вирусов отводится вирусу гепатита В. Доказана способность вируса гепатита В интегрироваться с клеточным геномом, что служит основой его длительной персистенции в организме [30]. Одна из редких у детей морфологических форм гломерулопатии — мембранозная — ассоциируется почти исключительно с антигенами гепатита В — с ядерным [29] или поверхностным [26].

Обсуждаются три различных механизма возможного развития гломерулярных поражений вирусного происхождения: непосредственное цитопатическое действие, участие в образовании иммунных комплексов, вовлечение в аутоиммунные механизмы [27].

На нашем материале подтвержден риск заболеваемости болезнями почек среди детей с отягощенным семейным анамнезом (заболевание почек у родителей, дедушек, бабушек, братьев и сестер, дядей и тетей). По результатам анализа 1910 родословных заболеваемость детей с отягощенной наследственностью по патологии органов мочевой системы составила 7,6%, при отсутствии указанного фактора — 4,2% ($p < 0,05$).

Сотрудницей кафедры Н.Н.Смирновой [20] показана прямая связь между отягощенной наследственностью по почечной патологии у родственников первого порядка и подъемом систолического давления в дебюте ГН ($t = 2,438$, $p < 0,05$). Больные с родословными, отягощенными по патологии сердечно-сосудистой систе-

мы, составили 20,9% (в основном гипертоническая болезнь и ее осложнения), таким образом, возникновение и течение ГН прямо или косвенно опосредовано регуляцией артериального давления. Проведенное в пределах одного педиатрического участка сопоставление заболеваемости болезнями почек у детей и состоянием здоровья матери во время беременности показало роль нефропатий, болезней почек, сердечно-сосудистой патологии, особенно гипертонии и хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта. Хроническая патология органов пищеварения (часто дуоденит, дискинезия желчных путей) как сопутствующее состояние наблюдалось в 17,3% у больных с ГН [20]. По мнению экологов, сочетание патологии желудочно-кишечного тракта и органов мочевой системы характерно для детей, проживающих в крупных промышленных городах [1]. По нашим данным, частота хронической патологии органов пищеварения у больных с ГН превышала таковую в общей детской популяции Санкт-Петербурга в 6 раз [20].

Учитывая определенную общность строения и функции кишечной стенки и эпителия канальцев нефрона, можно говорить о приобретаемых при экологическом неблагополучии «болезнях транспорта» аналогично врожденным «болезням» транспорта, связанным с дефектом мембранозависимых ферментов [20].

Необходимо особое внимание к семьям с отягощенной наследственностью по болезням почек с учетом состояния здоровья матери во время беременности и инфицирования ребенка в период новорожденности в плане раннего обследования детей. В таких случаях следует проводить исследование мочи в периоде новорожденности 2—3 раза, далее не реже 2 раз в месяц до полугода и 1 раз до годовалого возраста ребенка; в последующие возрастные периоды необходимо проводить обследование больного при любом интеркуррентном заболевании, а при патологических анализах мочи — обследование в условиях специализированных отделений диагностических центров или стационаров. Дети из семей с отягощенным анамнезом должны с рождения наблюдаться педиатром как пациенты с повышенным риском развития нефропатий.

Проверка значимости выявленных нами факторов риска проведена у 50 больных с гломерулонефритом, находящихся на лечении в специализированном нефрологическом отделении (случайная выборка). Выявлено, что среди факторов, предшествующих развитию заболевания, в 69,6% были ОРВИ, в 20% — бактериальные инфекции, из них у 10% — стрептококковые, у 14,7% — вакцинация. Частота аллергических ре-

акций составила 66%, из них у 15,3% — полиаллергия (пищевая, лекарственная и вакцинальная). Таким образом, проведенные исследования показали значительную частоту аллергических заболеваний у детей, больных гломерулонефритом, предрасполагающих к возникновению заболевания. Этот факт отмечает и И.В.Митрошенко [12], наблюдавшая большую частоту рецидивов на фоне аллергии при ОГН и положительную клиническую динамику при включении в комплексную терапию хронического гломерулонефрита этимизола и диабазола.

Часто болеющие дети составили 66%, у 17,8% имелся высокий инфекционный индекс. Отягощенный семейный анамнез был констатирован у 42% пациентов, заболевания сердечно-сосудистой системы — у 30,4%, желудочно-кишечного тракта — у 17,2%, патология перинатального периода в виде гипотензии — у 38,7% матерей, токсикоз I и II половины беременности — у 9,6%. Большинство детей заболели осенью, зимой и ранней весной, когда в условиях Санкт-Петербурга, особенно осенью и зимой, значительно воздействуют циклонические процессы, обуславливающие повышенную изменчивость погоды. Нужно обратить внимание на то, что почти у половины больных были выявлены очаги хронической инфекции. В анализируемой группе детей 61,5% находились на искусственном вскармливании, половина из них получали материнское молоко лишь до 3—4 мес. Это способствовало возникновению пищевой аллергии.

У заболевших ГН в раннем возрасте (до 3 лет) в 32,6% встречалось сочетание различных предрасполагающих факторов: патология перинатального периода (токсикоз I и II половины беременности, гипоксия, болезни матери), аллергия, семейная отягощенность по заболеваниям почек, сердечно-сосудистой системы, хронических болезней желудочно-кишечного тракта, раннее искусственное вскармливание младенца. В указанной группе детей ГН протекал тяжело, с рецидивами. Из приведенных данных следует, что развитие заболевания почек определяется в значительной степени и эндогенными факторами, особенно у заболевших в раннем возрасте. По данным Н.Н.Смирновой [20], для возникновения ГН значимы внутриутробная гипотрофия, пренатальная гипоксия, раннее искусственное вскармливание, хроническая экстраренальная патология.

Таким образом, ретроспективный анализ факторов, способствующих возникновению заболевания гломерулонефритом, по данным случайной выборки больных, подтвердил положения, полученные по результатам эпидемиологического исследования. Более того, у 47 больных

(95,9% исследуемых) оказалось сочетание нескольких факторов риска: у 8,5% — по 2 фактора (сезонность и стрептококковая инфекция и ОРВИ), у 8,5% — трех факторов (отягощенный анамнез, наличие хронического очага инфекции, заболевание ЖКТ или аллергия, частые ОРВИ), у 19,1% — 4 фактора и у всех больных — аллергия, у 21,7% наблюдались 5-факторные сочетания с преобладанием наследственной отягощенности и частыми заболеваниями, у 10,6% — 6 факторов с преобладанием аллергии, ЧБД, ОРВИ, искусственное вскармливание, у 6,3% — 7. Следовательно, ретроспективный анализ показал, что у большинства детей наблюдаются несколько факторов риска по возникновению болезней почек. Особое место должны занимать профилактика ОРВИ и лечение хронических очагов инфекции как у детей с факторами риска, так и больных, в том числе и в семьях.

Необходимо формировать группы риска для членов семьи и проводить семейную диспансеризацию и реабилитацию. При этом учитывать, что отягощенная наследственность приводит к развитию заболевания лишь при сочетании с неблагоприятными внешними условиями и факторами.

С учетом проведенных исследований и всех источников информации выделены три группы факторов риска:

1-я группа — ассоциация с большей частотой распространения болезней почек: высокая насыщенность родословных заболеваниями почек, сердечно-сосудистой системы, хронической патологией желудочно-кишечного тракта; влияние повреждающих факторов на плод во время беременности; влияние метеорологических факторов и длительности проживания в микрорайоне, ассоциация с большей частотой распространения ОРВИ, ангины, пневмонии, скарлатины, частые заболевания и высокий инфекционный индекс;

2-я группа факторов — ассоциация с большей частотой возникновения новых случаев заболевания: сезоны года (особенно поздняя осень и зима); связь между сезонностью первичных заболеваний и ОРВИ, ангины, острой пневмонии, скарлатины; отсутствие указанных взаимосвязей при обострениях хронического гломерулонефрита;

3-я группа факторов — борьба с которыми, направленная на снижение выраженности или ликвидацию их, может привести к уменьшению заболевания почек: аллергический диатез, наличие хронических очагов инфекции, частые инфекционные заболевания и ОРВИ, как можно более длительное кормление ребенка грудным молоком.

Анализ у больных преморбидного фона и его возможного влияния на развитие и течение гломерулонефрита показал весьма неблагоприятное и частое сочетание отягощенной наследственности с вирусной инфекцией, как фактора, предшествующего развитию гломерулонефрита. Исходя из полученных данных, профилактику заболеваний почек необходимо начинать с периода новорожденности детям с факторами риска. На первом году и в последующие возрастные периоды необходимы современная диагностика и лечение аллергического диатеза, хронических очагов инфекции, повышение реактивности и проведение соответствующей терапии часто болеющим детям. Особое внимание должна занимать профилактика ОРВИ у детей в различные возрастные периоды. При проведении профилактических осмотров — учитывать сезонные пики заболеваний гломерулонефритом. Одним словом, необходимо по возможности устранять экзогенные факторы риска, особенно детям с отягощенной наследственностью по болезням почек. Необходим систематический клинико-лабораторный контроль на первом году жизни и в последующие возрастные периоды в плане ранней профилактики. Устранение или уменьшение факторов риска в процессе возрастного динамического наблюдения возможно позволит снизить заболеваемость болезнями почек или в ряде случаев отдалить возникновение их.

Полученные нами результаты проведенных исследований в 1980-е годы по изучению факторов риска возникновения болезней мочевой системы у детей согласуются с данными, опубликованными в 1990-е годы И.И. Логвиновой [10] по г. Воронежу и М.В. Эрман [25] по Санкт-Петербургу.

М.В. Эрман [25] определяет 11 наиболее информативных признаков для формирования группы риска: блок «наследственность — наличие у родственников заболеваний мочевой системы»; блок «течение беременности и родов» — наличие профессиональных вредностей у родителей до рождения ребенка, токсикозы беременных, нефропатия и угрожающий выкидыш, инфекционные заболевания во время беременности, прием лекарственных препаратов во время беременности, массо-ростовой индекс при рождении ниже 60; блок «клинические признаки» — отставание в темпах физического развития, немотивированные подъемы температуры, боли в животе, нарушения мочеиспускания, патология в анализах мочи. М.В. Эрман разработаны решающие правила для отнесения детей в группу риска нефропатий:

— наличие хотя бы по одному положительному ответу в каждом из трех блоков;

— отрицательные ответы или отсутствие данных по блоку «наследственность» при нескольких положительных ответах в других блоках;

— отрицательные ответы или отсутствие данных в блоках «наследственность» и «течение беременности и родов» при нескольких положительных ответах в блоке «клинические признаки» и патологии в анализах мочи.

Указанные признаки могут быть использованы для формирования группы риска при проведении массовых обследований контингентов детей.

Необходима ориентация семейных врачей, врачей общего профиля, врачей-педиатров на формирование групп риска детей по заболеванию мочевой системы для проведения профилактических мероприятий.

ЛИТЕРАТУРА

- Алексеев С.В., Воронцов К.М., Неженцев М.В., Янушанец О.И. Гигиенические и клинические проблемы экологии детства // Вестн. Рос. АМН.—1993.—№ 5.—С. 15—19.
- Ахметов К.А. Распространенность, характер течения и факторы риска гломерулонефрита у детей // Автореф. дис. ... канд. мед. наук.—Л., 1979.—15 с.
- Бережков Л.Ф., Бондаренко Н.М., Зутир А.С. и др. Динамика состояния здоровья детей школьного возраста и значение медико-биологических факторов в его формировании // Вестн. Рос. АМН.—1993.—№ 5.—С. 8—15.
- Вельтищев Ю.Е. Экопатология детского возраста // Сб. трудов III ежегодного Санкт-Петербургского нефрологического семинара.—СПб., 1995.—С. 48—55.
- Вельтищев Ю.Е. Профилактическая и превентивная нефрология. Генетические и экопатогенные факторы риска развития нефропатий // I конгресс педиатров-нефрологов России.—СПб., 1996.—С. 38—44.
- Длин В.В., Османов И.М., Юрьева Э.А. Терапия нефропатий, развивающихся у детей под влиянием неблагоприятных антропогенных экологических воздействий (соли тяжелых металлов) // I конгресс педиатров-нефрологов России.—СПб., 1996.—С. 47—51.
- Игнатова М.С., Вельтищев Ю.Е. Детская нефрология: Руководство для врачей.—Л.: Медицина, 1989.—С. 205—214.
- Игнатова М.С., Вельтищев Ю.Е., Калинина А.А. и др. Вопросы эпидемиологии заболеваний органов мочевой системы у детей // Вопр. охр. мат.—1979.—№ 12.—С. 28—32.
- Кусельман А.И. Изменения мочевыделительной системы при острых респираторных заболеваниях у детей // Автореф. дис. ... канд. мед. наук.—Л., 1974.—11 с.
- Логвинова И.И. Факторы риска возникновения и хронизации болезней мочевой системы у детей // Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.—М., 1990.—44 с.
- Мальцев С.В., Макарова Т.П., Валиев В.С., Сафина А.И. Очаговость экологической патологии человека // I конгресс педиатров-нефрологов России.—СПб., 1996.—С. 52—53.
- Митрошенко И.В. Роль аллергии при хронических нефритах у детей // Автореф. дис. ... канд. мед. наук.—Минск, 1989.—20 с.
- Настаушева Т.Л., Пенкин В.Н., Гурович О.В. и др. Влияние концентрации тяжелых металлов в почве на мочевую систему детей // I конгресс педиатров-нефрологов России.—СПб., 1996.—С. 54—55.
- Наумова В.И., Иванов В.Г., Имманов М.И. HBs-вирусная инфекция у детей с гломерулонефритом // Тез. докл. IV Пленума Союз. проблемн. комиссии по нефрологии «Этиология нефропатий».—Тбилиси, 1987.—С. 19.
- Наумова В.И., Саркисян А.А., Бобкова В.П. и др. Стрептококковая инфекция и хронический гломерулонефрит у детей // Тер. арх.—1992.—Т. 64, № 6.—С. 54—56.
- Руденко А.В. Роль вирусной инфекции в развитии острого гломерулонефрита у детей // Педиатрия.—1987.—№ 5.—С. 12—15.
- Сергеева К.М., Виноградова Л.П., Ревякина М.А. Распространенность и факторы риска пиелонефрита у детей // Клиническая патофизиологическая патология почек и водно-солевого обмена.—Иркутск, 1983.—С. 23—24.
- Сергеева К.М., Гринбаум Н.Б., Арьева Е.М. Некоторые возрастные особенности течения острых и хронических гломерулонефритов у детей // Сов. мед.—1974.—№ 3.—С. 108—112.
- Сергеева К.М., Гринбаум Н.Б., Панышин А.С. Изучение роли аутоаллергических процессов и гиперчувствительности замедленного типа у детей с гломерулонефритом и другими заболеваниями почек // Педиатрия.—1977.—№ 2.—С. 12—14.
- Смирнова Н.Н. Факторы риска и критерии прогрессирования гломерулонефрита у детей // Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.—СПб., 1996.
- Смурова В.П., Кульгина Н.В., Яременко Н.Н. и др. Влияние экологических условий на развитие заболеваний почек и мочевыводящих путей у детей в так называемом спальном микрорайоне // I конгресс педиатров-нефрологов России.—СПб., 1996.—С. 62—63.
- Сукало А.В. Влияние экологических условий в Белоруссии на течение и исходы заболеваний мочевой системы у детей // I конгресс педиатров-нефрологов России.—СПб., 1996.—С. 63—64.
- Филимонова Р.Г. Роль вирусов гепатита в этиологии гломерулонефрита // Тер. арх.—1986.—№ 2.—С. 137—140.
- Шишкин А.Н., Сосунов А.В., Романова В.И. Противострептококковый иммунитет и бактериурия у больных нефротическим синдромом // Клин. мед.—1992.—№ 1.—С. 101—103.
- Эрман М.В. Болезни мочевой системы у детей, клинико-социальные аспекты // Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.—СПб., 1996.—51 с.
- Kleinknecht C., Zevy M., Peix A. et al. Membranous glomerulonephritis and hepatitis B surface antigen in children // J. Pediat.—1979.—Vol. 95, № 6.—P. 946—952.
- Ronco P., Verroust P., Morel-Maroger S. Viruses and glomerulonephritis // Nephron.—1982.—Vol. 31, № 2.—P. 97—102.
- Sevy M. Infection-related proteinuric syndromes // The nephrotic syndromes / Ed. Cameron J., Glasscock R., New York, Basel, 1988.—P. 745—804.
- Slusarczyk J., Michalak T., Nazazewcz de Mezer T. et al. Membranous glomerulopathy associated with hepatitis B. Core antigen immune complexes in children // Amer. J. Path.—1980.—Vol. 98, № 1.—P. 29—39.
- Zai K.N., Zai F.M. Clinical features and the natural course of hepatitis B virus-related glomerulopathy in adults // Kidney Int.—1991.—Vol. 40, Suppl. 35.—P. 40—45.

© И.А.Ракитянская, С.И.Рябов, 1998
УДК 616.611-002-036.12-092

И.А.Ракитянская, С.И.Рябов

РОЛЬ МОНОНУКЛЕАРОВ В ПОРАЖЕНИИ НЕФРОНА У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ

СООБЩЕНИЕ II. РОЛЬ ИНТЕРЛЕЙКИНОВ (ИЛ-6 и ИЛ-10)
И ПРОЛИФЕРАЦИИ ГЛОМЕРУЛЯРНЫХ И ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫХ КЛЕТОК НЕФРОНА
В ПРОГРЕССИРОВАНИИ МЕЗАНГИАЛЬНО-ПРОЛИФЕРАТИВНОГО ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА

I.A.Rakityanskaya, S.I.Ryabov

THE ROLE OF MONONUCLEARS IN NEPHRON LESION IN PATIENTS WITH CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS

COMMUNICATION II. THE ROLE OF INTERLEUKINS (IL-6 AND IL-10)
AND PROLIFERATION OF THE GLOMERULAR AND INTERSTITIAL NEPHRON CELLS
IN PROGRESSION OF THE MESANGIOPROLIFERATIVE GLOMERULONEPHRITIS

Научно-исследовательский институт нефрологии Санкт-Петербургского государственного
медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Россия

РЕФЕРАТ

Пролиферация гломерулярных клеток контролируется лимфоцитами в составе лимфоидного инфильтрата клубочка и вырабатываемыми цитокинами. Оценка пролиферации гломерулярных клеток проводилась с использованием моноклонального АТ анти- бромдеоксиуридин (S-фаза). При прогрессировании заболевания физиологическая пролиферация переходит в репаративную, а далее в патологическую пролиферацию гломерулярных клеток, что соответствует состоянию гиперклеточности. Нами показано, что выраженность пролиферации клеток клубочка (S-фаза) зависит от присутствия некоторых субпопуляций лимфоцитов в составе лимфоидного инфильтрата: CD4-лимфоцитов ($r = -0,8$, $p < 0,02$), CD8-лимфоцитов ($r = -0,72$, $p < 0,05$), HLA — DR-DP-DQ/CD 8-клеток ($r = -0,82$, $p < 0,05$), CD25-лимфоцитов ($r = 0,45$, $p < 0,05$). Интенсивная пролиферация приводит к каскадному выбросу цитокинов, главным из них является ИЛ-6. Этот цитокин запускает пролиферацию гломерулярных клеток ($r = 0,7$, $p < 0,01$). В интерстиции степень выраженности пролиферации обратно зависит от ИЛ-6 ($r = -0,6$, $p < 0,02$). Присутствие ИЛ-10 в ткани подавляет активность моноцитов и макрофагов и цитокиновую реакцию, а следовательно, ИЛ-10 подавляет пролиферацию тканевых клеток: ИЛ-10 — $r = -0,48$, $p < 0,02$ в клубочке и $r = -0,54$, $p < 0,05$ в интерстиции. Если в нефроне нет продукции ИЛ-10, то процессы пролиферации проходят более активно и быстро приводят к развитию склероза ткани.

Ключевые слова: гломерулонефрит, интерлейкины, пролиферация, склероз.

ABSTRACT

Proliferation of glomerular cells is controlled by the lymphocytes of lymphoid infiltrate in the glomerule and by cytokines. The assessment of the glomerular cell proliferation was made using monoclonal AT anti-brom-deoxyuridin (S-phase). In the disease progression the physiological proliferation turned into the reparative and then into pathological proliferation of glomerular cells which is in line with the condition of hypercellularity. It was shown that the degree of the glomerular cell proliferation (S-phase) depended on the presence of some subpopulations of lymphocytes in the lymphoid infiltrate: CD4-lymphocytes ($r = -0,8$, $p < 0,02$), CD8-lymphocytes ($r = -0,72$, $p < 0,05$), HLA-DR-DP-DQ/CD8-cells ($r = 0,82$, $p < 0,05$), CD25-lymphocytes ($r = 0,45$, $p < 0,01$). An intensive proliferation causes a cascade of discharged cytokines, the main of them being IL-6. This cytokine triggers the proliferation of glomerular cells ($r = 0,7$, $p < 0,01$). In the interstitium the proliferation degree inversely correlates with IL-6 ($r = -0,6$, $p < 0,02$). The presence of IL-10 in the renal tissue inhibits the activity of monocytes and macrophages and the cytokine reaction, and hence IL-10 suppresses the proliferation of tissue cells ($r = -0,48$, $p < 0,02$) in the glomerule and ($r = -0,54$, $p < 0,05$) in the interstitium.

So, if there is no IL-10 production in the nephron the proliferative processes are more active and cause rapidly developing sclerosis of the renal tissue.

Key words: glomerulonephritis, interleukins, proliferation, sclerosis.

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы стало очевидным, что в основе развития и прогрессирования ХГН лежит поражение иммунной системы, а точнее изменения в системе лимфопозеза, проявляющиеся недостаточной продукцией стволовой лимфоидной клетки с маркерным ферментом — терминальная дезоксирибонуклеотидилтрансфераза (TdT+—клетки). При этом выявлено, что страдает не только продуцируемое количество этих клеток, но и количество фермента, присутствующего в ядре [2]. Развитие ХГН, а точнее поражение нефрона, начинается с нарушения физиологической регенерации ткани из-за недостатка TdT+—трофических лимфоидных элементов и с началом формирования лимфоидного инфильтрата в клубочке и в интерстиции с приходом первого лимфоцита в ткань. Образовавшийся инфильтрат начинает активно пролиферировать и вырабатывать различные интерлейкины, которые вместе с цитокинами запускают пролиферацию гломерулярных и интерстициальных клеток, что в конечном итоге через апоптоз и активацию низкодифференцированных фибробластов приводит к развитию склероза нефрона.

Впервые о повреждающем воздействии цитокинов было написано R.J.Shalhoub в 1974 г., когда он показал, что тканевые цитокины могут участвовать в повреждении базальной мембраны. В последующие годы было показано, что активированные лимфоциты (*in vitro*) или полученные растворимые факторы после стимуляции клеток *in vitro* могут индуцировать протенинурию, изменять антигенную структуру базальной мембраны (БМ) и ее полярность [3]. На Т-лимфоцитах, фибробластах и эндотелиальных клетках, а также на мезангиальных клетках могут экспрессироваться рецепторы к ИЛ-1 и фактору некроза опухоли (TNF). Выработка этих цитокинов мононуклеарами в составе инфильтрата наблюдается в том случае, когда имеет место сильное повреждение клубочков, интерстиция, периваскулярной зоны. Проллиферирующие эпителиальные клетки капсулы клубочка также способны продуцировать *in situ* ИЛ-1 и TNF, возможно, в совокупности эти факторы принимают участие в формировании полулуний. Локальная продукция этих цитокинов может осуществляться эндотелиальными и гладкомышечными клетками, эпителиальными клетками канальцев, макрофагами и мезангиальными клетками [4], индуцируя экспрессию на лейкоцитах специфических молекул (рецепторов), участвующих в адгезии на эндотелиальных клетках, вызывая повреждение эндотелия сосудов, а также способствуя трансэндотелиальному passage нейтрофилов [17].

Продукция обоих цитокинов всегда присутствует при повреждении лейкоцитами клубочка и абсолютно всегда обусловлена развитием гломерулонефрита. Это великолепно было продемонстрировано в работах с изолированной культурой клубочков, взятых из биопсийной ткани больного с быстропрогрессирующим гломерулонефритом [15].

ИЛ-1 обладает высокой биологической активностью по отношению ко многим типам клеток, включая В-клетки, Т-клетки, нейтрофилы, моноциты, эндотелиальные клетки, фибробласты и мезангиальные клетки.

Присутствие этих цитокинов в клубочке существенно влияет на поражение интерстиция, которое осуществляется следующими путями.

1. За счет возможной диффузии медиаторов (ИЛ-1, TNF α) через капсулу клубочка в близлежащую область интерстициального пространства с быстрым развитием повреждения. Через капсулу также могут проходить макрофаги и лейкоциты и в перигломерулярной зоне выделять хемокины.

2. «Нисходящей» диффузией медиаторов вдоль перитубулярных капилляров, что и является одним из механизмов поражения интерстиция. Приток медиаторов также играет роль в механизмах формирования лимфоидной инфильтрации. Однако это возможно в том случае, когда: тубулярные клетки способны ответить на воздействие притока медиаторов из клубочка. Стимуляция тубулярных клеток приводит не только к экспрессии рецепторов к цитокинам, но и запускает их продукцию. Цитокины, продуцируемые тубулярными эпителиальными клетками, играют патофизиологическую роль в развитии тубулоинтерстициальных поражений. Эти цитокины играют существенную роль в развитии инфильтрации и в поражении нефрона.

Ключевым интерлейкином, участвующим в протекании и интенсивности цитокиновой реакции в гломерулярной зоне и интерстициальном пространстве, является интерлейкин-6 (ИЛ-6). ИЛ-6 — это многофункциональный цитокин, который продуцируется многими клетками, в частности мезангиальными и эпителиальными клетками канальцев. Продукция ИЛ-6 может проходить *in situ*, что играет важную роль при локальном и системном процессе в почке, стимулируя рост и дифференцировку клеток. Важно отметить, что в здоровой почке ИЛ-6 отсутствует [6]. В культуре *in vitro* доказаны возможность экспрессии рецепторов к ИЛ-6 на мембране мезангиальных клеток и способность к секреции биологически активного ИЛ-6. Помимо этих клеток, большая часть ИЛ-6 продуцируется моноцитами и активированными Т-лимфоцитами [8].

Исходя из приведенных данных о роли мононуклеарного инфильтрата нефрона, продуцируемых цитокинов и запуска пролиферации гломерулярных и интерстициальных клеток, нами было проведено данное исследование. Целью этой работы было выполнение анализа роли интерлейкинов и лимфоцитов ткани нефрона в запуске процессов пролиферации гломерулярных и интерстициальных клеток, изменения этапов пролиферации и развитие склероза клубочка и интерстиция.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В группу обследованных вошли 56 больных с мезангиально-пролиферативным гломерулонефритом. Исследования проводились на криостатных срезах почечной ткани, полученной методом прижизненной биопсии. Изучение субпопуляционного состава лимфоидной инфильтрации (CD4, CD8, CD3, CD25, CD71, TdT+) проводилось с помощью моноклональных антител, меченных FITC («ДаКо»), для исследования отложений интерлейкинов (ИЛ-6 и ИЛ-10) как внутриклеточно, так и внеклеточно, а также экспрессии рецепторов к ИЛ-6 использовались моноклональные антитела (с пероксидазной меткой; «Ar&Di»). Изучение степени пролиферации гломерулярных клеток и интерстициальных клеток, а также лимфоцитов в составе лимфоидного инфильтрата проводилось с помощью моноклонального антитела (анти-бромдеоксиуридин) («ДаКо») с использованием пероксидажной метки. Оценка наличия отложений ИЛ-6 и ИЛ-10, а также рецепторов к ИЛ-6 проводилась в каждом клубочке и в перигломерулярной интерстициальной зоне по интенсивности окраски этих отложений и свечения мембран гломерулярных и интерстициальных клеток. Подсчет абсолютного количества разных субпопуляций лимфоцитов в составе инфильтрата проводился также в каждом клубочке отдельно и в интерстициальной зоне в 5 полях зрения. Оценка степени пролиферации гломерулярных, интерстициальных клеток и лимфоцитов в составе лимфоидного инфильтрата изучалась методом подсчета клеток в S-фазе митотического цикла как в клубочке (мезангиальные клетки и лимфоциты инфильтрата), так и в интерстициальном пространстве (интерстициальные клетки и лимфоциты в инфильтрате). Кроме того, проводился подсчет общего числа непролиферирующих клеток в каждом клубочке и в поле зрения интерстициального пространства при увеличении 1040 с использованием моноклональных антител («Ar&Di»). Степень поражения клубочков определяли по наличию или отсутствию количества склерозированных клубочков в биоптате.

Дистрофические изменения интерстиция и клеток эпителия канальцев оценивали методом полуколичественной морфометрии.

Оценка пролиферации лимфоцитов периферической крови проводилась микрометодом реакции бласттрансформации по C.Schutt и др. с использованием митогена фитогемагглютинаина-Р (ФГА-Р; «Sigma»), добавляемого в количестве 15 мкл на стандартное количество лимфоцитов $2 \cdot 10^5$ в 200 мкл культуральной среды (среда Игла) и 20% аутоплазмы. ^3H -тимидин добавляли в количестве 37 кБк на последние 290 ч. Результаты оценивали на β -спектрометре «Ликвamat 220» (США).

Все исследуемые больные были с впервые выявленной патологией, ранее и на момент исследования не получали патогенетической терапии.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Как мы уже отмечали в сообщении I [1], именно иммуноморфологический метод является основным в понимании тканевых регенераторных процессов с участием лимфоцитов инфильтрата и цитокинов.

Инфильтрируя нефрон, мононуклеары взаимодействуют не только между собой, но и с клетками нефрона. Проблема лимфоидной регуляции пролиферации клеток нефрона — это один из главных механизмов, который лежит в основе иммунопатогенетического развития ХГН.

Как было показано нами ранее [1], в составе гломерулярного клеточного инфильтрата присутствуют различные субпопуляции лимфоцитов у больных с МезПГН, но их состав меняется в зависимости от степени выраженности склерозирования.

Аналогичная картина наблюдается и в интерстициальном пространстве. По мере выраженности дистрофических изменений интерстиция существенно меняется и состав лимфоидной инфильтрации. У больных с МезПГН отмечается увеличение CD8-лимфоцитов, а также быстро пролиферирующих клеток CD71, т. е. внутри одной морфологической формы происходит изменение мононуклеарной инфильтрации по мере прогрессирования дистрофии эпителия канальцев. Существенная роль в патогенетических механизмах развития МезПГН отводится также продуцируемым лимфоцитами *in situ* интерлейкинам.

При анализе продукции ИЛ-6 и экспрессии к нему рецепторов на мезангиальных клетках у больных с МезПГН показано:

1. В гломерулярной зоне отложения ИЛ-6 зависят от количества быстропролиферирующих клеток с маркером CD71 ($\tau = 0,67$; $p < 0,05$).

2. Экспрессия рецепторов на мезангиальных клетках к ИЛ-6 также связана с количеством лимфоцитов CD71 в составе инфильтрата ($\tau = 0,8$; $p < 0,02$).

3. В интерстициальном пространстве наличие ИЛ-6 зависит от количества CD71-лимфоцитов в составе инфильтрата ($\tau = 0,83$; $p < 0,02$).

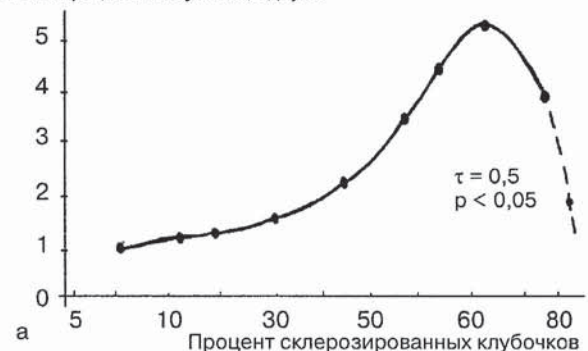
Однако взаимосвязи между экспрессией рецепторов к ИЛ-6 на интерстициальных клетках и присутствием лимфоцитов CD71 выявить нам не удалось.

ИЛ-6 выявляется в виде мелкозернистых темно-красных вкраплений, чаще всего в зоне мезангиальных клеток, иногда эти точечные зернистые отложения также могут определяться ближе к капсуле клубочка, редко — по капиллярной стенке и очень редко эти отложения могут сливаться в небольшой участок сплошной линии.

При исследовании пролиферации клеток клубочка у больных было выявлено следующее: выраженность пролиферации клеток клубочка (по S-фазе) зависит от присутствия совершенно определенных субпопуляций лимфоцитов в составе инфильтрата: CD4-хелперов ($r = -0,8$; $p < 0,02$), CD8-супрессоров ($r = 0,78$; $p < 0,05$), HLA-DR-DP-DQ/CD8-клеток ($r = 0,86$; $p < 0,05$) и присутствия Т-лимфоцитов (CD25), экспрессирующих рецепторы к ИЛ-2 ($r = 0,45$; $p < 0,05$). Однако интенсивная пролиферация лимфоцитов приводит к каскадному выбросу цитокинов, основным из которых является ИЛ-6, в ответ на него экспрессируются рецепторы на мезангиальных клетках с последующим фагоцитозом ИЛ-6, который, как нами выявлено, является запускающим фактором пролиферации гломерулярных клеток ($r = 0,7$; $p < 0,05$). В интерстициальном пространстве степень выраженности пролиферации обратно зависит от отложений ИЛ-6 ($r = -0,71$; $p < 0,05$). Это можно объяснить феноменом отсутствия патологической пролиферации интерстиция, так как, когда имеются отложения ИЛ-6, уже наблюдается развитие фиброза. Появление отложений ИЛ-10 в ткани играет роль в подавлении процессов моноцитарно-макрофагальной активности, т. е. ИЛ-10 резко уменьшает продукцию ИЛ-1 моноцитами, тем самым подавляя и тканевую пролиферацию. ИЛ-10 продуцируется активированными Т-лимфоцитами и присутствие его в ткани почки у больного с гломерулонефритом является прогностически благоприятным фактором, так как он способствует сдерживанию процессов прогрессирования ХГН. Таким образом, на примере МезПГН пролиферация гломерулярных клеток обратно зависит от ИЛ-10 ($r = -0,48$; $p < 0,05$); в интерстициальном пространстве эта зависимость — $r = -0,54$; $p < 0,05$. Если в нефроне не выявляются отложения

ИЛ-10, то процессы пролиферации проходят более активно и быстро приводят к развитию патологической, необратимой пролиферации клубочка. Важно отметить, что этот тип пролиферации может развиваться только в клубочке, в интерстиции процессов быстро нарастающей пролиферации не происходит, так как развитие регенерации всегда переходит в развитие фиброза через процесс активации апоптоза. Однако большое значение в развитии процессов склерозирования в клубочке играет и интенсивность пролиферации самих лимфоцитов в составе инфильтрата. Оценка пролиферации по S-фазе клеточного цикла является более точной и конкретной, а главное — количественной и также сопоставимой с состоянием пролиферации лимфоцитов периферической крови в реакции бласттрансформации на ФГА. Бромдеоксиуридин встраивается в синтез ДНК в момент S-фазы и является аналогом тимидина. Использование этого метода дает необыкновенную возможность для сравнения результатов пролиферации не только мезангиальных клеток, но и лимфоцитов, инфильтрирующих нефрон, с пролиферативной активностью циркулирующих лимфоцитов в реакции бласттрансформации

ИП лимфоцитов в клубочке, ед. усл.



ИС в РБТ, ед.

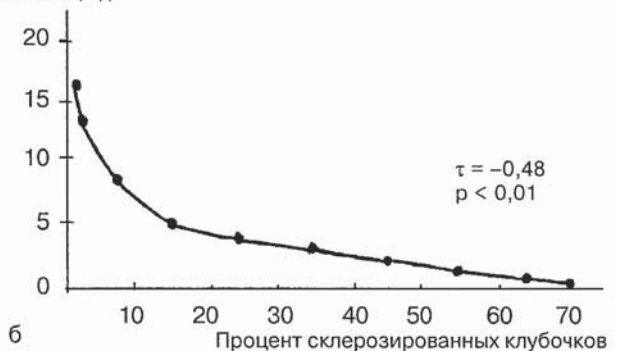


Рис. 1. Связь пролиферации лимфоцитов периферической крови и лимфоцитов инфильтрата клубочка со степенью склерозирования клубочков.

а — зависимость процента склерозированных клубочков от абсолютных значений индекса пролиферации лимфоцитов в клубочке (по S-фазе); б — зависимость процента склерозированных клубочков от индекса стимуляции лимфоцитов крови в РБТ на ФГА.

ции с одновременной оценкой степени склерозирования клубочков (рис. 1). Скорость развития процесса склерозирования клубочка зависит от интенсивности пролиферации лимфоцитов в составе инфильтрата клубочка ($\tau = 0,5$; $p < 0,05$) и обратно зависит от индекса стимуляции в реакции бласттрансформации лимфоцитов ($\tau = -0,48$; $p < 0,01$). Это очень важный феномен, так как затухание пролиферации лимфоцитов крови идет параллельно нарастанию склерозирования клубочка с одновременным усилением пролиферации лимфоцитов в составе инфильтрата клубочка. Таким образом, видимое в крови истощение функциональной активности лимфоцитов, уменьшение выхода в кровь ранних лимфоидных элементов говорит о состоянии истощения лимфопоэза, но не отражает интенсивность протекания иммунопатологической реакции в клубочке.

Последовательное изменение характера пролиферации в клубочке с исходом в склероз представлено на рис. 2. Проллиферация гломерулярных клеток в процессе развития склероза проходит несколько этапов: физиологическая — регенераторная репарация — патологическая — затухающая пролиферация на фоне активации фибробластов с исходом в склероз на фоне депрессии апоптоза с аккумуляцией продуктов экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ) и уменьшением числа гломерулярных клеток. Пик пролиферации гломерулярных клеток всегда совпадает с пиком апоптоза. При интенсивном апо-

птозе гиперклеточность клубочка уходит, и количество гломерулярных клеток возвращается к норме (см. рис. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, при рассмотрении развития ХГН с позиции поражения системы лимфопоэза, нарушения метаболизма БМ, роли лимфоцитов, инфильтрирующих нефрон, повреждающего действия выделяемых клетками *in situ* цитокинов, пролиферации гломерулярных и интерстициальных клеток, становится абсолютно очевидным, что иммунные комплексы не являются первичной причиной поражения ткани нефрона, так как их формирование и отложение в ткани при первичном ХГН — всегда вторичный процесс. В основе развития любых ИК-депозитов лежит поражение лимфопоэза на уровне стволовой клетки, начало формирования депозита начинается с приходом Т-лимфоцита в гломерулярную зону, который формирует лимфоидный инфильтрат [1].

Проллиферация лимфоцитов в составе инфильтрата клубочка сопровождается, как мы уже писали, выбросом различных цитокинов, способных влиять на пролиферацию лимфоцитов и, что особенно важно, на пролиферацию гломерулярных клеток. Гломерулярные и интерстициальные клетки в процессе пролиферации сами способны вырабатывать различные цитокины и факторы роста, обеспечивать аутокринные механизмы повреждения, высвобождение таких медиаторов как оксиданты и протеазы, повреждающие БМ, усиливать продукцию экстрацеллюлярного матрикса, что, в конечном счете, через апоптоз приводит к развитию склероза.

В процессе пролиферации клетка входит в клеточный цикл на уровне ранней G1-фазы, далее в позднюю G1, после чего, становясь невосприимчивой к экстрацеллюлярным сигналам, переходит к завершению клеточного цикла, независимо от митогенных стимулов. Прохождение клеточного цикла обеспечивает однократную репликацию ДНК в каждом цикле и завершение репликации ДНК до начала митоза. Последовательность клеточного цикла контролируется позитивными и негативно-регулирующими цикл белками. Клетки могут выходить из любой фазы митотического цикла и входить в состояние апоптоза [16]. Мезангиальные, эпителиальные и эндотелиальные клетки клубочка сохраняют способность повторно входить в клеточный цикл только под влиянием определенного митогенного стимула. Проллиферативный статус клетки регулируется комплексом циклина и циклинзависимой киназы, которые локализованы в ядре [14].

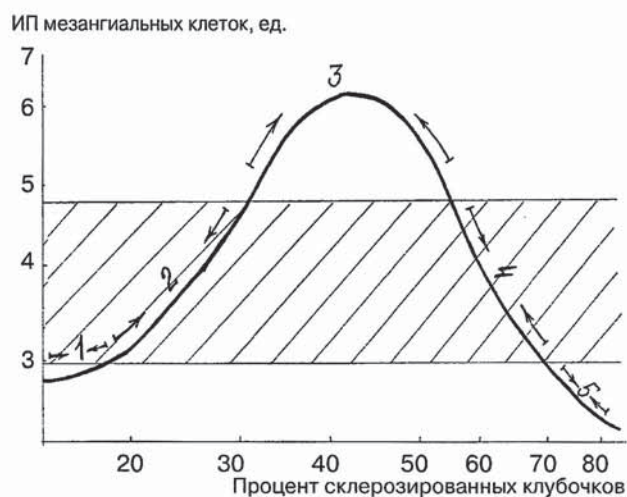


Рис. 2. Изменения этапов пролиферации гломерулярных клеток в зависимости от процента склерозированных клубочков.

ИП — индекс пролиферации. 1 — физиологическая пролиферация; 2 — репаративная регенерация клеток; 3 — патологическая пролиферация и апоптоз клеток клубочка (гиперклеточность); 4 — затухающая патологическая пролиферация на фоне развития депрессии апоптоза и замещение ткани клубочка компонентами экстрацеллюлярного матрикса; 5 — депрессия апоптоза. Заштрихованная зона — диапазон разброса абсолютных значений индекса пролиферации гломерулярных клеток (S-фаза) в зависимости от характера пролиферации (репаративная регенерация или затухающая патологическая пролиферация на фоне развития депрессии апоптоза).

Пролиферация клеток является одним из признаков мезангиально-пролиферативного ГН. Снижение пролиферации способствует уменьшению накопления продуктов экстрацеллюлярного матрикса, однако, при тубулоинтерстициальных поражениях ранняя пролиферация интерстиция приводит к быстрому развитию фиброза [12].

В нормальных клубочках, находящихся в покое, циклины для G1- и S-фазы не экспрессируются. В эксперименте *in vitro* на крысах показано, что пролиферация мезангиальных клеток, спровоцированная таким фактором как PDGF, сопровождается резким снижением уровня ингибитора p27, несмотря на то, что этот ингибитор всегда определяется в пролиферирующих мезангиальных клетках. Возможно, это связано с тем, что к пролиферации на митогены *in vitro* способны только 40% мезангиальных клеток. Однако p27 не может сохранить мезангиальные клетки в покоящемся состоянии, более того, снижение его уровня не достаточно, но в то же время и необходимо для индуцирования пролиферации мезангиальных клеток. Ингибитор p27 является важнейшим фактором в пролиферативном ответе клеток на гломерулярное повреждение.

Важно отметить тот факт, что характер пролиферации гломерулярных клеток меняется в зависимости от прогрессирования процессов склерозирования и участия в этих процессах ранних лимфоидных элементов, способных обеспечить физиологическую или репаративную регенерацию ткани нефрона и интерлейкинов. В условиях нормального функционирования нефрона или в начальной стадии развития повреждения ткани характер пролиферации остается как в норме, т. е. является физиологическим. Но при уменьшении поступления трофических лимфоидных элементов (TdT⁺-клеток) в начальной стадии формирования лимфоидного инфильтрата происходит неуклонный переход физиологического характера пролиферации в регенераторный. На этом этапе идет активное накопление разных субпопуляций лимфоцитов в составе инфильтрата нефрона, которое осуществляется с протеканием интенсивной пролиферации лимфоцитов и продукцией ИЛ-6, ИЛ-1, ИЛ-10. Однако лимфоцит является бифункциональной клеткой и запускает не только свою пролиферацию, но и пролиферацию клеток того органа, где он находится. Отсюда вытекает, что на определенном этапе заболевания клетки клубочка и интерстиция пролиферируют более интенсивно, чем в условиях нормы. Именно на высоте пролиферации лимфоидной инфильтрации идет выработка и выброс во внеклеточное пространство ИЛ-6 и ИЛ-10, кото-

рые оказывают противоположные действия, ускоряя или замедляя процесс пролиферации. Экспрессия рецепторов к ИЛ-6 на мезангиальных клетках всегда свидетельствует об активном иммунном процессе в ткани и соответственно о том, что мезангиальные клетки фагоцитируют ИЛ-6, т. е. о незавершенности процесса, но при этом они утрачивают свою способность к фагоцитозу иммунных комплексов. Именно поэтому давно известно, что размер клубочка в период обострения, ремиссии и развития склероза резко отличается [9, 10, 13]. Чем продолжительнее процессы активного апоптоза и патологической пролиферации, тем длительнее временной период, после которого начнется затухание пролиферации и апоптоза в клубочке с исходом в склероз. В интерстиции, как мы уже указывали, развитие фиброза, наоборот, наступает на высоте активации механизма апоптоза, так как процессов патологической пролиферации в интерстициальном пространстве нет. Гибель интерстициальных клеток происходит на высоте активации апоптоза, что доказано в экспериментальных работах [5,7]. На определенном этапе прогрессирования ХГН апоптоз является одним из механизмов уничтожения гломерулярных клеток при развитии склероза. Тип клеток, которые подверглись апоптозу, очень трудно детерминировать, так как морфология этих клеток однотипна, важно отметить тот факт, что гибнут и лимфоциты, и нейтрофилы, и макрофаги, присутствующие в ткани на высоте механизма апоптоза. Апоптоз необходим для восстановления оригинальной структуры клубочка при пролиферативном ГН, посредством элиминации «нежелательных» пролиферирующих клеток. Активный апоптоз в клубочке ассоциируется с хорошим прогнозом, т. е. с отдаленным развитием склероза [19]. На конечной стадии апоптоза сами клетки фрагментируются и фагоцитируются соседними [11, 18], что рассматривается как механизм клеточного очищения. В последние годы отмечается активное изучение апоптоза в механизме развития ХГН.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Итак, на данном этапе, на основе полученных данных, прослеживается определенная закономерность поражения нефрона при МезПГН. Можно предварительно высказать точку зрения, что генетическая преддетерминированность и недостаточность продукции стволовой лимфоидной клетки (TdT⁺-клетки) приводит к трофическим и метаболическим изменениям БМ-клубочка, интерстиция. Сформированный инфильтрат в нефроне, начиная пролиферировать, вырабатывает основные интерлейкины, способ-

ные через механизм бифункциональности лимфоидной клетки запускать пролиферацию гломерулярных (мезангиальных) и интерстициальных клеток. Развитие склероза происходит через фазу патологической пролиферации на пике процесса апоптоза, направленного на очищение зоны клубочка, в определенный момент затухание этого процесса приводит к развитию склероза. В этом механизме активное участие принимают интерлейкины, в частности ИЛ-6. Гибель клеток интерстиция сопровождается активацией механизма апоптоза, т. е. развитие склероза гломерулярной зоны и интерстициального пространства протекают по-разному, хотя с участием одних и тех же механизмов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ракитянская И.А., Рябов С.И. Роль мононуклеаров в поражении нефрона у больных хроническим гломерулонефритом. Сообщение I // Нефрология.— 1997.— Т. 1, № 2.— С. 45—52.
2. Рябов С.И., Ракитянская И.А., Шутко А.Н. Почки и система иммунитета.— Л.: Наука, 1989.— 160 с.
3. Bakker A.J., Mooney A., Hughes J. et al. Mesangial cell apoptosis: The major mechanism for resolution of glomerular hypercellularity in experimental mesangial proliferative nephritis // J. clin. Invest.—1994.—Vol. 94.—P. 2105—2116.
4. Band L., Fougeray B., Philippe C. Involvement of tumor necrosis factor- α in glomerular injury // Springer Seminars in Immunopathology.—1994.—Vol. 16.—P. 53—61.
5. Bonventre J.V. Mechanisms of ischemic acute renal failure // Kidney Int.—1993.—Vol. 43.—P. 1160—1178.
6. Boswell R.N., Yard B.A., Schrama E. et al. Interleukin-6 production by human proximal tubular epithelial cells in vitro: analysis of the effect of Interleukin-1 and other cytokines // Nephrol. Dial. Transplant.—1994.—Vol. 9, № 6.—P. 599—606.
7. Gobe G.C., Axelsen R.A. Genesis of renal tubular atrophy in experimental hydronephrosis in the rat // Lab. Invest.—1987.—Vol. 56.—P. 273—281.
8. Horri Y., Muraguchi A., Iwau M. et al. Involvement of IL-6 in mesangial proliferative glomerulonephritis // J. Immunol.—1989.—Vol. 143.—P. 3949—3955.
9. Ishiobi F., Sagiya A., Ueda Y. et al. Morphometric analysis of the glomerular capillary area: A comparison of minimal change nephrotic syndrome, focal glomerular sclerosis, and preeclampsia // J. Pathol.—1991.—Vol. 165.—P. 329—336.
10. Kazuo Nishimoto, Hideo Shiiki, Toshihiko Nishino et al. Preversible glomerular hypertrophy in adult patients with primary focal segmental glomerulosclerosis // Amer. Soc. Nephrol.—1997.—Vol. 8, № 11.—P. 1669—1678.
11. Kerr J.F.R., Wyllie A.H., Currie A.R. Apoptosis: A basic biological phenomenon with wideranging implication in tissue kinetics // Brit. J. Cancer.—1972.—Vol. 26.—P. 239—257.
12. Kliem V., Johnson R.J., Alpers C.E. et al. Mechanisms involved in the pathogenesis of tubulointerstitial fibrosis in 5/6-nephrectomized rats // Kidney Int.—1996.—Vol. 49.—P. 666—678.
13. Lee H.S., Lim S.D. The significance of glomerular hypertrophy in focal segmental glomerulosclerosis // Clin. Nephrol.—1995.—Vol. 44.—P. 349—355.
14. Lew D.J., Dulic V., Reed S.I. Isolation of three novel human cyclins by rescue of G1 cyclin (C1n) function in yeast // Cell.—1991.—Vol. 66.—P. 1197—1206.
15. Matsumoto K. Production of interleukin-1 in glomerular cell cultures from patients with rapidly progressive crescentic glomerulonephritis // Amer. J. Nephrol.—1988.—Vol. 8.—P. 463—470.
16. Meikrantz W., Schegal R. Apoptosis and the cell cycle // J. Cell Biochem.—1995.—Vol. 58.—P. 160—174.
17. Moser R., Schleiffenbaum B., Groscurth P., Fehr J. Interleukin-1 and tumor necrosis factor stimulate human vascular endothelial cells to promote transendothelial neutrophil passage // J. clin. Invest.—1989.—Vol. 83.—P. 444—455.
18. Raff M.C. Social controls on cell survival and cell death // Nature.—1992.—Vol. 356.—P. 397—400.
19. Rodriguez-Iturbe B. Glomerulonephritis associated with infection. A: Poststreptococcal glomerulonephritis // Textbook of nephrology / Ed. Massry S.G., Glasscock R.J.—Baltimore: Williams & Wilkins, 1995.—P. 698—703.
20. Shalnoub R.J. Pathogenesis of lipoid nephrosis: a disorder of T-cell function // Lancet.—1974.—Vol. 2.—P. 556—560.

© Коллектив авторов, 1998
УДК 612.123:616.611-002-036.12

А.И.Куликова, О.В.Митрофанова, В.В.Козлов, С.В.Барановская

ИЗМЕНЕНИЕ ФРАКЦИОННОГО СОСТАВА ФОСФОЛИПИДОВ ЭРИТРОЦИТОВ И ПЛАЗМЫ КРОВИ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ

A.I.Kulikova, O.V.Mitrofanova, V.V.Kozlov, S.V.Baranovskaya

CHANGES IN PHOSPHOLIPID FRACTIONS OF ERYTHROCYTES AND PLASMA IN PATIENTS WITH CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS

Научно-исследовательский институт нефрологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова, Россия

РЕФЕРАТ

Проведено исследование содержания различных фракций фосфолипидов (ФЛ) в эритроцитах и плазме крови 80 больных с хроническим гломерулонефритом с различными клиническими проявлениями заболевания. Установлены однонаправленные сдвиги ФЛ спектра, состоящие в нарастании лизоформ, истощении мембранных ФЛ и некотором повышении ФЛ в плазме крови. Обнаружена взаимосвязь между изменениями в составе ФЛ и клинической формой заболевания, а также лабораторными показателями. Установлено, что развитие отеков по нефритическому типу сопровождается глубокой деструкцией клеточных мембран, тогда как развитие отеков по нефротическому типу не действует на мембраны столь деструктивно. Установлены математические выражения закономерностей, отражающих взаимосвязь содержания отдельных ФЛ мембран эритроцитов с другими показателями липидного обмена, такими как триглицериды и холестерин плазмы крови. Эти закономерности явились основой для построения номограмм, позволяющих оценивать уровень мембранных ФЛ по показателям липидограммы плазмы крови.

Ключевые слова: хронический гломерулонефрит, фосфолипиды, эритроциты, мембраны, плазма крови, нефротический отек, нефритический отек, липидный обмен.

ABSTRACT

The contents of different fractions of phospholipids (PHL) in blood plasma and erythrocytes were investigated in 80 patients with chronic glomerulonephritis (CGN) having various clinical manifestations of the disease. They were found to have similar changes in the PHL spectrum such as greater amount of lysophorms, exhaustion of membrane PHL and slightly increased plasma PHL. An interconnection was detected between the changes in the PHL composition and the clinical variant of the disease as well as between PHL and laboratory indices. The development of the nephritic type edema was found to be accompanied by a considerable destruction of cell membranes while the development of the nephrotic type edema had no such a destructive influence upon the membranes. A mathematical formula has been obtained which reflects the interconnections between the contents of different PHL in the erythrocyte membranes and other parameters of lipid metabolism such as triglycerides and cholesterol of blood plasma. These relationships were used as a basis for nomograms which allow the level of the membrane PHL to be determined by the indices of the lipidogram of blood plasma.

Key words: chronic glomerulonephritis, phospholipids, erythrocytes, blood plasma, nephrotic edema, nephritic edema, lipid metabolism.

ВВЕДЕНИЕ

Как известно, нарушения липидного обмена являются характерным признаком хронического гломерулонефрита (ХГН), начиная с доазотемического периода и кончая стадией терминальной почечной недостаточности. Однако до настоящего времени оценка липидных нарушений про-

водится в основном с точки зрения дислипидемий, т. е. нарушений количественного и качественного состава липопротеидов плазмы крови. Вместе с тем, необходим анализ клеточных липидных структур, так как в патогенезе развития ХГН значительная роль отводится мембранодеструктивным клеточным процессам и участию в них фосфолипидов [2, 3, 5]. Нарушения структу-

ры и функции цитомембран при ГН носят системный характер, затрагивая почечную ткань и периферическую кровь [1, 6], что позволяет использовать мембрану эритроцитов в качестве модели плазматической мембраны [4].

Задачей настоящего исследования явилось изучение количественного и качественного состава фосфолипидов (ФЛ) плазмы крови и эритроцитов у больных с различными клиническими проявлениями ХГН с последующим анализом влияния липидных компонентов сыворотки крови на ФЛ эритроцитарной мембраны, а также выявлением роли нарушений обмена ФЛ в формировании отека синдрома.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 80 больных (44 женщины и 36 мужчин) в возрасте от 16 до 67 лет с различными клиническими вариантами ХГН: с изолированным мочевым синдромом (ИМС), вторичной гипертензией (ВГ), нефротическим синдромом в сочетании с ВГ (НС/ВГ). 70 пациентов находились в доазотемической стадии заболевания и только 10 — с начальными признаками ХПН.

Обследование проводили до начала патогенетической терапии для исключения ее влияния на показатели фосфолипидного спектра крови. Перечень лабораторных исследований включал, помимо традиционных анализов (таких, как анализ мочи, клинический анализ крови, суточная потеря белка с мочой, общий белок и белковые фракции крови, холестерин, фибриноген, мочевины, креатинин), также комплексные функциональные исследования почек с определением показателей почечного гомеостаза. Кроме того, функциональное состояние почек уточнялось с помощью радионуклидных исследований (нефрографии, динамической скинтиграфии почек).

Экстракцию липидов отдельно в плазме и эритроцитах проводили по методу I. Folch. Дальнейшая разгонка проводилась с помощью двухмерной микротонкослойной хроматографии на силикагеле. Были иден-

тифицированы и количественно определены фракции ФЛ: фосфатидилхолин (ФХ), лизофосфатидилхолин (ЛФХ), сфингомиелин (СФМ), фосфатидилсерин (ФС) и фосфатидилэтаноламин (ФЭА).

Одновременно определялись показатели липидограммы сыворотки крови: общий холестерин (ХС), α -холестерин (α -ХС) и триглицериды (ТГ). Уровень β -холестерина рассчитывали по формуле B. Ritkind.

При статистической обработке данных были использованы общепотребимые методы параметрического и непараметрического анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В табл. 1 представлены результаты изменений ФЛ спектра крови у больных с различными клиническими вариантами ХГН. Из нее следует, что в эритроцитах больных с ХГН имеет место единая направленность сдвигов в содержании ФЛ при всех изученных клинических вариантах течения заболевания: происходит снижение уровня ФХ, локализуемого в наружном слое липидного бислоя, и нарастание ЛФХ, свидетельствующего об активации фосфолипазы А2. Но особенно резко снижается уровень ФС и ФЭА — основных компонентов

Таблица 1

Результаты определения фосфолипидного спектра крови при ИМС, ВГ, НС/ВГ в сравнении с контрольной группой ($\bar{X} \pm m$)

Фосфо- липиды крови ($\times 10^{-2}$ г/л)	КГ (n=28)	ИМС (n=20)	ВГ (n=40)	НС/ВГ (n=17)
Эритроциты				
ОФЛ	255,09 $\pm$ 2,05	250,28 $\pm$ 5,58 >0,05*	219,92 $\pm$ 3,51 <0,001	208,42 $\pm$ 4,19 <0,001
ЛФХ	3,18 $\pm$ 0,35	6,61 $\pm$ 0,78 <0,001	6,26 $\pm$ 0,54 <0,01	6,76 $\pm$ 1,16 <0,001
СФМ	65,30 $\pm$ 1,86	67,48 $\pm$ 2,66 >0,05	62,74 $\pm$ 1,64 >0,05	59,20 $\pm$ 1,77 <0,05
ФС	27,13 $\pm$ 1,01	20,83 $\pm$ 2,48 <0,05	15,66 $\pm$ 0,87 <0,001	16,22 $\pm$ 1,49 <0,001
ФХ	77,40 $\pm$ 0,91	84,12 $\pm$ 2,32 <0,01	69,98 $\pm$ 1,72 <0,01	66,09 $\pm$ 2,75 <0,001
ФЭА	80,65 $\pm$ 2,09	70,83 $\pm$ 2,41 <0,01	64,67 $\pm$ 1,46 <0,001	60,24 $\pm$ 2,07 <0,001
Плазма				
ОФЛ	208,25 $\pm$ 3,56	229,51 $\pm$ 8,27 <0,05	265,61 $\pm$ 9,08 <0,001	308,85 $\pm$ 13,76 <0,001
ЛФХ	11,23 $\pm$ 0,81	18,23 $\pm$ 1,75 <0,001	17,55 $\pm$ 0,85 <0,001	20,14 $\pm$ 1,44 <0,001
СФМ	39,09 $\pm$ 0,86	47,08 $\pm$ 3,04 <0,01	56,23 $\pm$ 2,39 <0,001	70,04 $\pm$ 3,43 <0,001
ФХ	145,25 $\pm$ 2,66	154,29 $\pm$ 5,61 >0,05	177,52 $\pm$ 6,56 <0,001	203,47 $\pm$ 10,58 <0,001
ФЭА	12,47 $\pm$ 1,05	9,96 $\pm$ 1,14 >0,05	13,28 $\pm$ 0,81 >0,05	15,65 $\pm$ 1,27 >0,05

* Достоверность отличий от значений в контрольной группе (КГ).

внутреннего слоя. Важно отметить, что у больных с ИМС наблюдается адаптационно-компенсаторная перестройка мембран в пределах сохранного общего уровня ФЛ, происходит перераспределение ФЛ между внутренним и наружным слоями таким образом, что уменьшение ФЛ внутреннего слоя как бы компенсируется более высоким содержанием фракций ФХ и СФМ наружного бислоя. Более тяжелые клинические варианты сопровождаются истощением не только внутреннего, но и наружного липидного слоя. При этом удлинение продолжительности ВГ у больных отрицательно сказывается на содержании ФС ($r = -0,35$, $p < 0,02$).

В плазме крови при всех анализируемых клинических вариантах ХГН отмечается повышение суммарного содержания ФЛ за счет ЛФХ, СФМ, ФХ. Только содержание ФЭА существенно не изменяется. Указанные изменения ФЛ крови при всех клинических вариантах ХГН сопровождались дислипидемией с гиперхолестеринемией, гипертриглицеридемией и гипо- α -холестеринемией.

В табл. 2 представлены результаты линейного корреляционного анализа ФЛ крови с лабораторными показателями.

Как следует из этой таблицы, основные лабораторные показатели, указывающие на течение ХГН (суточная протеинурия, общий ХС сыворотки крови, альбумин плазмы крови и др.) достоверно коррелируют в первую очередь с ОФЛ как плазмы крови, так и эритроцитов: кроме того, можно отметить ведущую роль изменений ФХ эритроцитов и СФМ плазмы в описанных корреляционных взаимосвязях.

С целью выявления устойчивых сочетаний специфических клинико-лабораторных показателей с плазменными и мембранными ФЛ был проведен факторный анализ (метод главных компонент).

Использование этого анализа позволило установить различное участие ФЛ крови в двух вариантах отеочного синдрома (рис. 1). Как следует из этого рисунка, сила факторной нагрузки L одинакова для двух вариантов отеочного синдрома (слева и справа от нулевой факторной нагрузки) и составляет величину 0,5 и 0,54 соответственно. Приблизительно также одинаково происходит распределение фактора обострения (0,53 и 0,47 соответственно). Наличие высокой суточной потери белка, гипоальбуминемии, дислипидемии в сочетании с отеками (левая половина диаграммы) свидетельствует о присутствии типичного нефротического синдрома. Как

Таблица 2

**Корреляционные взаимосвязи
важнейших лабораторных показателей
с фосфолипидами крови больных с ХГН**

Клинико-лабораторные параметры	ФЛ крови	r	p
СПБ	ОФЛэр.	-0,38	<0,05
	ЛФХэр.	+0,47	<0,01
	ФХэр.	-0,50	<0,001
	ОФЛпл.	+0,42	<0,0001
	СФМпл.	+0,45	<0,01
ХС	ОФЛэр.	-0,36	<0,05
	ОФЛпл.	+0,54	<0,0001
	СФМпл.	+0,46	<0,01
	ФЭАпл.	+0,55	<0,0001
Белок плазмы	ОФЛэр.	+0,34	<0,05
	СФМпл.	-0,48	<0,05
Альбумин плазмы	ОФЛэр.	+0,67	<0,001
	ФХэр.	+0,47	<0,05
	ФЭАэр.	+0,71	<0,0001
СОЭ	ОФЛэр.	-0,51	<0,01
	ФХэр.	-0,61	<0,001
Белок эритроцитов	ЛФХэр.	-0,53	<0,0001
	ФХэр.	+0,39	<0,05
Фибриноген	ОФЛпл.	+0,49	<0,05
	СФМпл.	+0,58	<0,05

Примечание. СПБ — суточная потеря белка.

видно из диаграммы, эти изменения происходят параллельно с изменениями ФЭА плазмы и практически не сочетаются с нарушениями в составе ФЛ клеточных мембран. Во втором варианте отеочного синдрома ведущими признаками явились: величина систолического давления ($L = 0,36$) и уровень клубочковой фильтрации ($L = 0,34$), что указывает на отеочный синдром нефритического типа. Именно этот вариант отеочного синдрома сочетается с изменениями

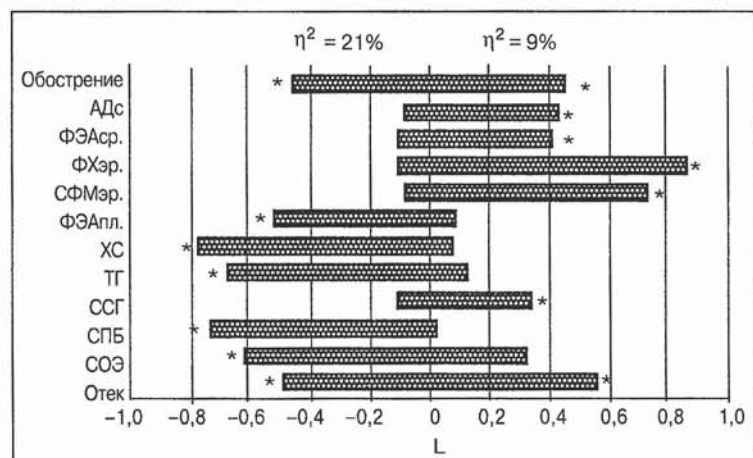


Рис. 1. Характер изменений фосфолипидов крови при отеочном синдроме (по результатам факторного анализа).

L — сила факторной нагрузки, звездочки — достоверно значимое участие признака.

мембранных ФЛ: ФЭА ($L = 0,42$), ФХ ($L = 0,84$), СФМ ($L = 0,74$) и демонстрирует, таким образом, дисфункцию фосфолипидного бислоя клеточных мембран.

Таким образом, клинико-лабораторные показатели, свидетельствующие о преобладании нефритического и нефротического синдрома, по-разному сочетаются с изменениями в составе ФЛ: если нефритический отек затрагивает структуру плазменных ФЛ (в основном входящих в состав ЛПОНП, так как основная часть ФЭА находится именно в них), то нефритический отек проявляется на молекулярном уровне как типичная мембраноклеточная патология.

В настоящее время при анализе биологических, физиологических и клинических явлений все более широко используется системный подход, позволяющий рассматривать многочисленные параметры состояния системы в их сложной взаимосвязи, обеспечивающей согласованное функционирование всех ее звеньев. Комплексное исследование липидных параметров плазмы и эритроцитов подтвердило наличие взаимодействия ФЛ внутреннего и наружного

слоев эритроцитарной мембраны с липидными компонентами плазмы крови. Так, уровень ФХ эритроцитов находится в зависимости от концентрации α -ХС и ТГ плазмы. Причем, если между α -ХС и ФХ имеется положительная корреляционная связь ($p < 0,001$, $t = 2,61$), то между ТГ и ФХ — отрицательная ($p < 0,01$, $t = -3,77$, $R^2 = 0,2$). Поскольку α -ХС отражает уровень ЛПВП в плазме, а ТГ — в основном содержание ЛПОНП, то можно заключить, что между ЛП этих классов и ФХ эритроцитов происходит обмен. С одной стороны, источником ФХ для эритроцитов являются ЛПВП, с другой, деструкция мембран приводит к тому, что фрагменты, содержащие ФХ, могут использоваться в ЛПОНП. Зависимость концентрации ФХ эритроцитов от уровней α -ХС и ТГ представлена следующим математическим выражением:

$$\text{ФХ}_{\text{эр.}} = 68,75 + 6,90 \cdot (\alpha\text{-ХС})^3 - 5,68 \cdot \lg(\text{ТГ});$$

$$R^2 = 0,44; \quad F = 7,09; \quad p < 0,002.$$

На основании этого уравнения, составлена номограмма, по которой можно вычислить уровень ФХ эритроцитов в зависимости от концентрации α -ХС и ТГ плазмы (рис. 2). Помимо этого, установлено, что уровень ТГ может быть положен в основу метода расчета суммы концентраций ФС и ФЭА эритроцитарной мембраны, составляющих внутренний липидный слой. Получено соответствующее уравнение линейной регрессии:

$$\text{ФЛ}_{\text{вн.сл.эр.}} = 96,5 - 6,27 \cdot \text{ТГ};$$

$$R^2 = 0,24; \quad F = 20,98; \quad p < 0,001.$$

На основании этого выражения, построена номограмма, используемая для расчета суммы ФС и ФЭА эритроцитов в зависимости от уровня ТГ плазмы крови (рис. 3). Практическая значимость этих расчетов заключается в том, что, исходя из показателей обычной липидограммы, можно рассчитать концентрацию основных ФЛ мембран и, таким образом, получить представление о степени дезинтеграции мембранных структур.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенные исследования ФЛ спектра плазмы крови и мембран эритроцитов у больных с ХГН продемонстрировали дестабилизацию клеточных мембран и изменения в липидном (в том числе и фосфолипидном) составе плазмы крови. Как уже указывалось, изменения ФЛ в эритроцитарной мембране у больных с ИМС носят адаптационно-компенсаторный характер. В дальнейшем при присоединении вторичной гипертензии и отеков эти изменения усугубля-

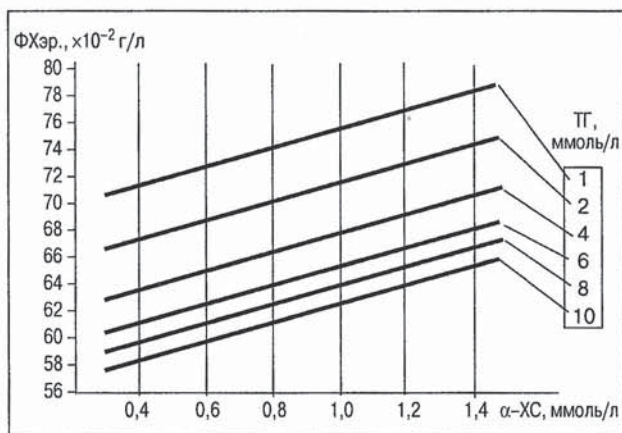


Рис. 2. Номограмма для определения содержания фосфатидилохолина мембран эритроцитов.

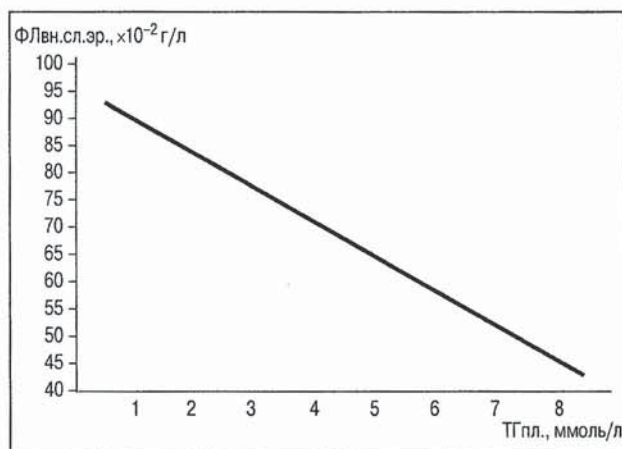


Рис. 3. Номограмма для определения содержания фосфолипидов внутреннего бислоя мембран эритроцитов.

ются и приобретают необратимый характер. Наличие корреляционной взаимосвязи наиболее важных фосфолипидных фракций (ФХ, СФМ) с лабораторными показателями, патогномичными для ХГН, свидетельствуют о важной роли нарушений обмена ФЛ в патогенезе ХГН.

Использование системного подхода, объединяющего клинико-лабораторное обследование с детальным анализом как различных фракций ФЛ, так и основных липидных показателей, одновременно в плазме крови и эритроцитах, а также проведение глубокого статистического анализа позволило выявить различия в участии отдельных фосфолипидных фракций при формировании отеков по нефритическому и нефротическому типам. Так, развитие отека по нефротическому типу не затрагивает мембранные структуры, тогда как развитие отека по нефритическому типу сочетается с глубокими мембранодеструктивными процессами, т. е. нефритический отек проявляется на молекулярном уровне как типичная мембраноклеточная патология. Важность такого подхода определяется тем, что, по-видимому, и подходы к лечебной коррекции в описанных вариантах должны различаться между собой. Так, истощение мембранных ФЛ при нефритическом типе отеков указывает на необходимость использования эссенциальных ФЛ и других мембраностабилизирующих средств, а существенная значимость легкоокисляемого ФЭА плазмы в патогенезе нефротического отека демонстрирует целесообразность применения антиоксидантной терапии.

Следовательно, определение отдельных фракций ФЛ у больных с ХГН имеет не только теоретическое, но и практическое значение. Однако, учитывая методические трудности при определении ФЛ спектра, нельзя ожидать широкого использования тонкослойной хроматографии в клинико-лабораторной практике. Вместе с тем, как показано в нашей работе, эти трудности можно преодолеть, используя специальные номограммы, в которых, на основании определения обычных показателей липидограм-

мы сыворотки крови, таких как общий ХС, α -холестерин и триглицериды, можно рассчитать уровень наружных и внутренних ФЛ липидного бислоя клеточных мембран.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные результаты об изменениях уровня как общих ФЛ, так и их отдельных фракций в крови больных с ХГН, а также выявление существенных корреляционных взаимосвязей этих сдвигов с ведущими клинико-лабораторными показателями свидетельствуют об участии нарушений фосфолипидного обмена в процессе развития и прогрессирования ХГН. Наши исследования показали важную роль сдвигов уровня мембранных ФЛ в развитии отеков нефритического типа, что позволяет трактовать эти отеки как мембраноклеточную патологию. Выявленная математическая зависимость между показателями стандартной липидограммы крови и количеством ФЛ внутренней и наружной частей липидного бислоя эритроцитарных мембран позволяет количественно оценивать деструкцию клеточных структур у больных с ХГН и проводить терапевтическую коррекцию этих нарушений, способствуя тем самым замедлению прогрессирования ХГН.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бурлакова Е.Б. Роль липидов в процессе передачи информации в клетке // Биохимия липидов и их роль в обмене веществ.—М.: Наука, 1981.—С. 24—25.
2. Бурова В.Я. Ультраструктурные изменения и критерии состояния почечного эпителия при токсическом и иммунном воздействии // Автореф. дис... канд. мед. наук.—1981.
3. Вельтищев Ю.Е. Проблемы мембранной патологии в педиатрии // Вопр. охр. мат.—1981.—№ 4.—С. 3—9.
4. Вельтищев Ю.Е. Фосфолипазы человека в норме и при патологии // Вопр. мед. химии.—1981.—№ 4.—С. 441—449.
5. Проблемы мембранной патологии в педиатрии / Ред. Ю.Е. Вельтищев, А.И. Клембовский.—М., 1984.—183 с.
6. Sawada S. Plasma phospholipids in terminal renal insufficiency // J. Jap. Soc. Dialysis Ter.—1984.—Vol. 17, № 4.—P. 235—241.

© Коллектив авторов, 1998
УДК 616.12-008.331.1:618.2:616.61

А.Г.Гадаев, М.Э.Рахимова, М.Р.Елисеева

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ И БЕРЕМЕННОСТЬ

A. G. Gadaev, M. E. Rakhimova, M. R. Eliseeva

ARTERIAL HYPERTENSION AND PREGNANCY

Кафедра по подготовке врача общей практики Первого Ташкентского медицинского института, Республика Узбекистан

РЕФЕРАТ

Проведен анализ клинико-лабораторных параметров умерших больных в зависимости от числа беременностей. Нами изучены средние значения систолического артериального давления (САД), диастолического артериального давления (ДАД), гемоглобина (Hb), эритроцитов, лейкоцитов крови, СОЭ, тромбоцитов, фибриногена, протромбинового индекса (ПТИ), мочевины, креатинина, остаточного азота, общего белка, белка в моче и проведен корреляционный анализ.

Анализ относительных значений изученных параметров показал, что у больных с артериальной гипертензией (АГ), обусловленной хроническим пиелонефритом (ХП) и хроническим гломерулонефритом (ХГН), с увеличением числа беременностей достоверно нарастают САД, ДАД, степень лейкоцитоза, СОЭ, количество тромбоцитов, уровень фибриногена, мочевины, креатинина, остаточного азота в крови, белка мочи, лейкоцитов в моче. В то же время достоверно снижаются значения гемоглобина и эритроцитов крови.

Изучение корреляционных взаимосвязей выявило тенденцию к нарастанию количества достоверных корреляций с увеличением числа беременностей в анамнезе.

Таким образом, частые беременности у женщин, страдающих АГ, способствуют существенно-му усугублению основного почечного заболевания, трансформации изолированного мочевого в прогностически тяжелый гипертонический синдром ХНГ, прогрессирование ХП, что выражается нарастанием степени АГ, ухудшением функции почек, увеличением риска летальности. С целью снижения риска развития осложнений и профилактики материнской смертности женщинам фертильного возраста, страдающим паренхиматозными заболеваниями почек (ХП, ХГН) с АГ, не рекомендуется беременеть до наступления стойкой ремиссии, определяемой по клинико-лабораторным критериям.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, беременность, почки.

ABSTRACT

The clinico-laboratory parameters were analyzed in dead patients in correlation with the amount of pregnancies. Under investigation were the average values of systolic arterial pressure (SAP), diastolic arterial pressure (DAP), hemoglobin (Hb), erythrocytes, blood leukocytes, ESR, thrombocytes, fibrinogen, prothrombin consumption index, urea, creatinin, residual nitrogen, total protein, protein in urine. A correlation analysis has been made.

An analysis of relative values of the parameters under study has shown that in patients with arterial hypertension (AH) caused by chronic pyelonephritis (ChP) and chronic glomerulonephritis (ChGN) the more was the amount of pregnancies the asgnificantly higher were SAP, DAP, degree of leukocytosis, ESR, amount of thrombocytes, fibrinogen level, urea, creatinin, residual nitrogen in blood, urine protein, urine leukocytes. At the same time they had reliably lower hemoglobin and erythrocytes in blood.

The investigation of correlation interrelationships has shown a tendency to increased number of relative correlations with the number of pregnancies in their medical history.

So, frequent pregnancies in women with AH are responsible for substantial aggravation of the main renal disease, transformation of the isolated urinal syndrome into the prognostically severe hypertonic syndrome of ChGN, progression of ChP which manifests itself as higher degree of AH, disturbed function of the kidneys, higher risk of lethality. In order to decrease the risk of the development of complications and prevention of the mothers' death among fertile women having parenchymal diseases of the kidneys (ChP, ChGN) with AH they are recommended not to have pregnancies until stable remission is determined by clinico-laboratory criteria.

Key words: arterial hypertension, pregnancy, kidneys.

ВВЕДЕНИЕ

Проблема артериальной гипертензии (АГ) и беременности имеет важное значение в практической медицине. Ее следует рассматривать с учетом влияния беременности на течение и прогноз АГ, а также влияние АГ на исход беременности [4]. По мнению многих исследователей, гипертензия у беременных, каким заболеванием она не была бы обусловлена, является одной из причин материнской летальности [9]. АГ необходимо рассматривать как фактор риска циркуляторной плацентарной недостаточности, с которой связано до 80% всех осложнений беременности [6, 9]. Так, у беременных с АГ развитие позднего токсикоза отмечено в 35–70% случаев [4, 10], самопроизвольных выкидышей и мертворождений — в 35–80%, а преждевременных родов — в 11–50% случаев [4, 12]. Одной из причин плацентарной недостаточности, встречающейся у беременных с АГ в 7–10 раз чаще по сравнению со здоровыми женщинами [2, 5, 9], является дисфункция эндотелия при АГ, характеризующаяся увеличением продукции эндотелина, тромбоксана А₂, снижением — простациклина [3]. Необходимо отметить, что выявлена прямая корреляция между состоянием фетоплацентарной системы и функциональной способностью почек [5, 7, 8].

В последние 5 лет в Республике Узбекистан в рамках национальной программы проводится целенаправленная работа по выявлению и лечению экстрагенитальной патологии у беременных и женщин фертильного возраста, нацеленная на снижение перинатальной и материнской смертности.

Благодаря проведенной работе, за период 1993–1996 гг. в республике материнская смертность снизилась в 2,2 раза. Число беременных женщин и рожениц, умерших от экстрагенитальной патологии, за 1993 г. составило 289, за 1994 г. — 253, за 1995 г. — 219, а за 1996 г. — 132.

Целью настоящего исследования явилось изучение летальности среди беременных, страдающих АГ.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

За период 1993–1996 гг. в Республике Узбекистан умерли 149 беременных, страдающих АГ, средний возраст женщин составил $32 \pm 2,7$ лет, при этом средний возраст женщин, умерших с одной беременностью в анамнезе, — $28,5 \pm 1,9$ лет, с 2–4 беременностями — $31,6 \pm 2,4$ лет, с 5 беременностями и более — $35,5 \pm 2,9$ лет.

В структуре материнской смертности наибольший процент составил хронический пиелонефрит (ХП) — 86 (57,7%), на долю хрониче-

ского гломерулонефрита (ХГН) пришлось 54 (36,3%), а гипертоническая болезнь (ГБ) — 9 (6%).

Диагноз ХП, ХГН, ГБ верифицирован на основе анамнеза, клинико-лабораторных данных, в связи с этим необходимо отметить, что у беременных с ХГН с изначально изолированным мочевым синдромом, с развитием беременности и увеличением их числа наблюдалось развитие и прогрессирование АГ.

Проведен анализ клинико-лабораторных параметров среди умерших больных в зависимости от числа беременностей. Нами изучены средние значения систолического артериального давления (САД), диастолического артериального давления (ДАД), гемоглобина (Hb), эритроцитов, лейкоцитов крови, СОЭ, тромбоцитов, фибриногена, протромбинового индекса (ПТИ), мочевины, креатинина, остаточного азота, общего белка, белка в моче и проведен корреляционный анализ.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ относительных значений изученных параметров выявил, что у больных с АГ, обусловленной ХП, с увеличением числа беременностей достоверно нарастают САД, ДАД, степень лейкоцитоза, СОЭ, количество тромбоцитов, уровень фибриногена, мочевины, креатинина, остаточного азота в крови, белка мочи, лейкоцитов в моче. В то же время достоверно снижаются значения гемоглобина и эритроцитов крови (табл. 1).

Изучение корреляционных связей показало (рис. 1), что у больных с АГ с 1 беременностью имеет место одна значимая корреляционная зависимость между САД/ДАД — $r = +0,8$ ($p < 0,05$). В группе больных, имеющих в анамнезе 2–4 беременности, отмечается увеличение числа достоверных корреляций. Так, выявлены следующие положительные корреляции: САД/ДАД — $r = +0,8$; САД/уд.вес мочи — $r = +0,3$; отрицательные корреляции: эритроциты крови/мочевина — $r = -0,3$; эритроциты крови/креатинин — $r = -0,4$ и относительная плотность мочи/белок в моче — $r = -0,4$ (во всех случаях $p < 0,05$).

У больных с ХП, имеющих в анамнезе 5 беременностей и более, выявлено наибольшее число корреляций: положительные — САД/ДАД — $r = +0,6$; САД/ПТИ — $r = +0,6$; ДАД/мочевина — $r = +0,3$; СОЭ/креатинин — $r = +0,5$; ПТИ/креатинин — $r = +0,3$; САД/лейкоциты крови — $r = +0,7$. Отрицательные корреляции: эритроциты крови/мочевина — $r = -0,3$; эритроциты крови/креатинин — $r = -0,3$; относительная плотность мочи/белок в моче — $r = -0,4$ (во всех случаях $p < 0,05$).

Таблица 1

Клинико-лабораторные показатели ($X \pm m$) у беременных, страдающих хроническим пиелонефритом с артериальной гипертензией

Показатели	Группы обследованных					
	1-я	P_{1-2}	2-я	P_{2-3}	3-я	P_{1-3}
Число беременностей	1	—	2—4	5 и более	—	—
САД, мм рт. ст.	149±1,49	<0,02	150±1,52	<0,02	163±1,58	<0,001
ДАД, мм рт. ст.	87±0,81	<0,02	96,9±1,58	<0,01	102±1,02	>0,05
Гемоглобин, г/л	100±1,47	<0,01	92,5±1,31	<0,02	83,2±1,16	<0,001
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	3,35±0,32	<0,02	3,09±0,05	<0,02	2,78±0,09	<0,01
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	18,3±0,83	<0,02	22±0,61	<0,001	27,5±1,76	<0,02
СОЭ, мм/ч	25,7±0,83	<0,01	30,3±0,93	<0,01	41±2,31	<0,001
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	230±6,55	<0,001	227±4,05	<0,02	326±11,7	<0,001
Фибриноген, г%	335±7,61	<0,02	287±5,12	<0,02	374±8,24	>0,05
Мочевина, ммоль/л	8,8±0,17	<0,02	11±0,65	<0,02	14,5±0,99	<0,02
Креатинин, мкмоль/л	107±1,77	<0,02	119±3,37	>0,05	125±2,62	<0,01
Остаточный азот, ммоль/л	27,6±0,38	<0,02	30,8±0,91	<0,01	32,5±1,17	<0,02
Общий белок, г/л	64±0,62	<0,02	67,9±1,16	<0,01	65,8±1,79	>0,05
Белок в моче, ‰	0,22±0,33	<0,02	0,43±0,03	<0,02	0,40±0,01	<0,001
Лейкоциты в моче	27,4±0,96	<0,01	36,6±2,14	>0,05	48,4±2,37	<0,01
Эритроциты в моче	5,9±0,42	>0,05	6,72±0,43	<0,02	6,43±0,64	<0,001

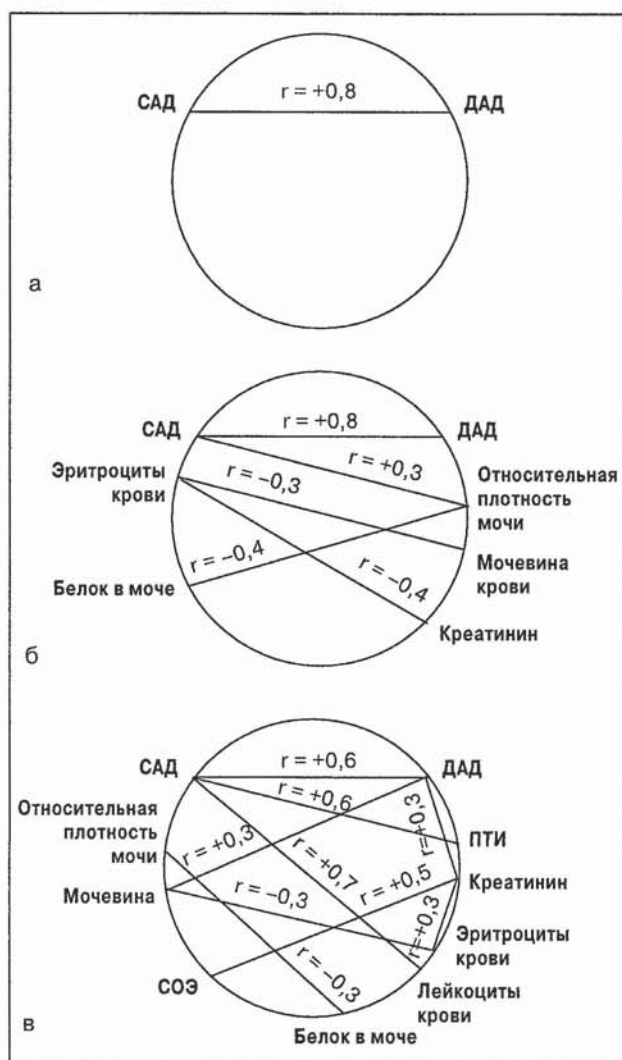


Рис. 1. Корреляционная структура хронического пиелонефрита с артериальной гипертензией.

а — 1 беременность; б — 2—4 беременности; в — 5 беременностей и более.

Анализ относительных значений в группе больных с ХГН также позволил выявить наличие существенных различий в связи с увеличением количества беременностей. Так, с увеличением числа беременностей достоверно нарастали САД, ДАД, тромбоциты крови, уровень фибриногена, креатинина, мочевины, остаточного азота, уровень белка и эритроцитов в моче. При этом достоверно снижались гемоглобин, эритроциты крови, общий белок крови (табл. 2).

Изучение корреляционных взаимосвязей выявило тенденцию к нарастанию числа достоверных корреляций с увеличением числа беременностей в анамнезе (рис. 2).

У больных с ХГН с 1 беременностью выявлены положительные корреляционные связи: САД/ДАД — $r=+0,6$; остаточный азот/белок в моче — $r=+0,5$ (во всех случаях $p<0,05$). В группе больных, имеющих в анамнезе 2—4 беременности, положительные корреляции имели место между САД/ДАД — $r=+0,9$; лейкоциты крови/лейкоциты в моче — $r=+0,4$; остаточный азот/белок в моче — $r=+0,3$. Отрицательные корреляции: эритроциты крови/мочевина — $r=-0,3$; гемоглобин/мочевина — $r=-0,4$; относительная плотность мочи/белок в моче — $r=-0,4$ (во всех случаях $p<0,05$).

В группе больных ХГН, имеющих 5 беременностей и более, положительные корреляции имели место между: САД/ДАД — $r=+0,8$; САД/ПТИ — $r=+0,5$; ДАД/мочевина — $r=+0,4$; остаточный азот/белок в моче — $r=+0,4$. Отрицательные корреляции: САД/относительная плотность мочи — $r=-0,6$; ДАД/относи-

Таблица 2

Клинико-лабораторные показатели ($X \pm m$) у беременных, страдающих хроническим гломерулонефритом с артериальной гипертензией

Показатели	Группы обследованных					
	1-я	P ₁₋₂	2-я	P ₂₋₃	3-я	P ₁₋₃
Число беременностей	1	—	2—4	—	—	—
САД, мм рт. ст.	149±1,68	<0,001	171±3,62	>0,05	178±5,37	<0,001
ДАД, мм рт. ст.	92,2±0,73	<0,001	101±1,38	<0,01	114±2,72	<0,01
Гемоглобин, г/л	76,3±1,59	<0,02	66,6±2,06	>0,05	61,8±2,66	<0,01
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	2,55±0,05	<0,01	2,20±0,14	>0,05	2,15±0,22	<0,01
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	7,29±0,22	>0,05	8,44±0,15	>0,05	8,65±0,69	>0,05
СОЭ, мм/ч	10,4±0,54	>0,05	12,2±0,61	>0,05	11±0,68	>0,05
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	209±5,86	<0,01	252±8,53	<0,001	232±11,8	<0,02
Фибриноген, г%	290±5,81	>0,05	320±9,77	<0,001	375±3,51	<0,01
Мочевина, ммоль/л	9,0±0,21	<0,01	13,4±0,88	>0,05	13,5±0,9	<0,02
Креатинин, мкмоль/л	119±2,83	>0,05	110±2,8	<0,01	147±7,49	<0,01
Остаточный азот, ммоль/л	23,2±0,77	<0,02	28,2±1,18	>0,05	30,0±1,59	<0,01
Общий белок, г/л	51,8±1,16	<0,02	43,8±1,78	>0,05	45,0±1,16	<0,01
Белок в моче, ‰	0,39±0,06	<0,02	0,76±0,02	<0,001	1,05±0,10	<0,001
Лейкоциты в моче	8,43±0,6	>0,05	7,43±0,65	>0,05	6,13±0,56	<0,02
Эритроциты в моче	26,7±0,96	<0,01	33,9±1,67	>0,05	39,9±2,91	<0,01

тельная плотность мочи — $r = -0,5$ (во всех случаях $p < 0,05$). Необходимо отметить, что в данной подгруппе больных выявляются сочетанные корреляции САД, ДАД с другими параметрами.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования свидетельствуют о том, что частые беременности у женщин, страдающих АГ, способствуют существенному усугублению основного почечного заболевания, трансформации изолированного мочевого в прогностически тяжелый гипертонический синдром ХНГ, прогрессированию ХП. Все это выражается нарастанием степени АГ, ухудшением функции почек, увеличением риска летальности. С целью снижения риска развития осложнений и профилактики материнской смертности женщинам фертильного возраста, страдающим паренхиматозными заболеваниями почек (ХП, ХГН) с АГ, не рекомендуется беременеть до наступления стойкой ремиссии, определяемой по клинико-лабораторным критериям.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные указывают на необходимость проведения дальнейших исследований, разработки программы ведения беременных, страдающих АГ, с учетом соблюдения необходимых интервалов между родами, с целью профилактики прогрессирования основного заболевания, осложнений беременности, снижения детской и материнской смертности.

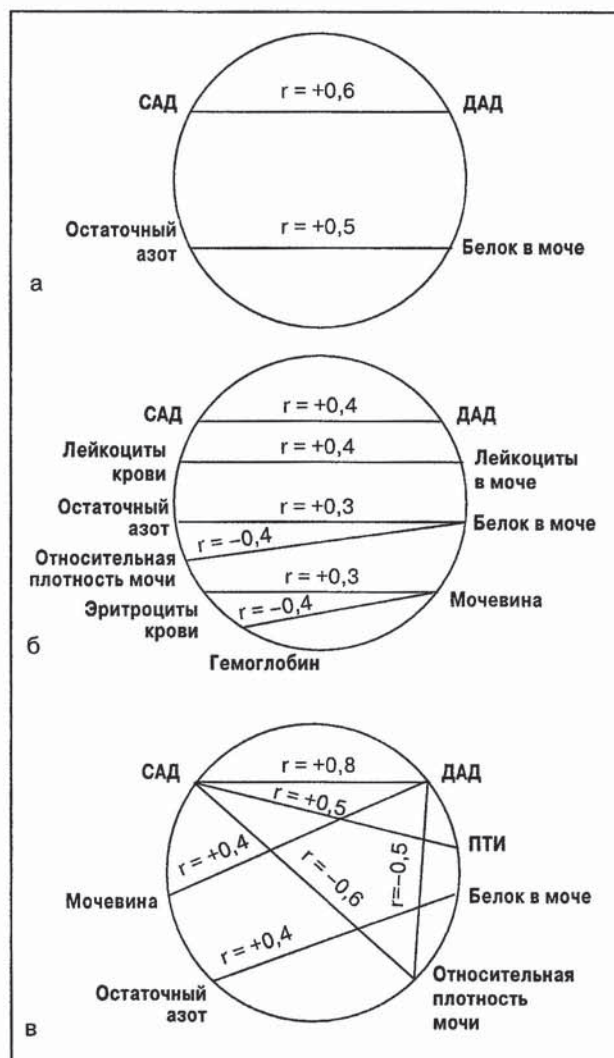


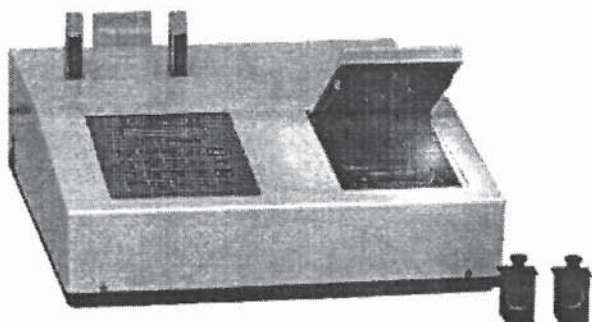
Рис. 2. Корреляционная структура хронического гломерулонефрита с артериальной гипертензией.

а — 1 беременность; б — 2—4 беременности; в — 5 беременностей и более.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белов Н.И., Оханкин С.В., Лилеев С.В. и др. Возможности тромбозаграфии в оценке системы гемостаза при гипертензии у беременных // Акуш. и гин.—1988.—N 10.—С. 59—61.
2. Близнюк У.А., Быстрицкая Т.С., Мостовая Т.А. Особенности беременности у женщин с нефрогенной гипертензией на фоне хронического пиелонефрита // Сб. тр. III ежегодного Санкт-Петербургского нефрологического семинара.—СПб.: ТНА, 1995.—С. 326—327.
3. Бурнхайм Ж. Беременность и артериальная гипертензия // Сб. тр. III ежегодного Санкт-Петербургского нефрологического семинара.—СПб.: ТНА, 1995.—С. 152—154.
4. Гадаев А.Г., Капкаев Т.С. Экстрагенитальная патология и беременность (методические рекомендации).—Ташкент, 1993.—18 с.
5. Дядык А.И., Василенко И.В., Багрий А.Э. и др. Гломерулонефрит и беременность // Тер. арх.—1989.—№ 10.—С. 76—81.
6. Коломийцева А.Г., Гутман Л.Б., Менькин Ю.В., Менькина И.М. Гипертоническая болезнь у беременных.—Киев: Здоровье, 1988.—189 с.
7. Мельман Н.Я., Пыргиг Л.А., Черноякова И.А., Таран Е.И. Течение хронического гломерулонефрита и пиелонефрита у беременных // Врач. дело.—1988.—№ 8.—С. 27—30.
8. Минкин Р.И. Состояние фетоплацентарного комплекса у беременных с гипертонической болезнью // Вопр. охр. мат.—1989.—№ 1.—С. 11—15.
9. Рогов В.А., Андросова С.О., Сидорова И.С. и др. Комплексное акушерско-нефрологическое обследование беременных с заболеваниями почек и артериальной гипертензией // Акуш. и гин.—1993.—№ 5.—С. 15—17.
10. Шехтман М.М. Заболевание почек и беременность.—М.: Медицина, 1980.—184 с.
11. Шехтман М.М. Экстрагенитальная патология и беременность.—Л., 1987.
12. Шехтман М.М., Закиров И.З., Глейзер Г.А. Артериальная гипертензия у беременных.—Ташкент: Медицина, 1982.—236 с.

БИОХИМИЧЕСКИЕ АНАЛИЗАТОРЫ «ФЛЮОРАТ-02»



Новое поколение полуавтоматических анализаторов для:
биохимических, гормональных
токсикологических и генетических
лабораторий.

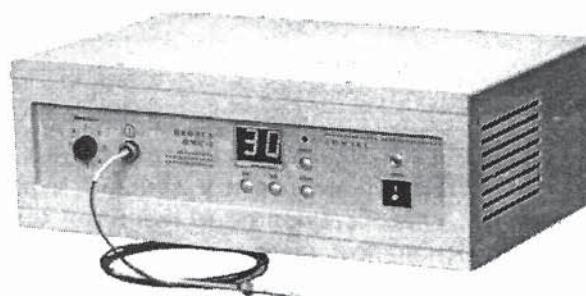
Широкий спектр анализируемых веществ:

- субстраты • гормоны • витамины
- аминокислоты • катехоламины
- тяжелые металлы • ферменты

Специализированные модификации:

- фотометр
- фотометр-флуориметр-хемилюминометр
- флуоридетектор жидкостной хроматографии

ФОТОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ОБЛУЧАТЕЛИ «ИВОЛГА»



Оригинальные высокоэффективные методики лечения,
основанные на сочетании
внутриполостного и чрескожного
воздействия инфракрасным, видимым
и ультрафиолетовым светом.

Области применения:

- стоматология
- гинекология
- урология
- оториноларингология
- дерматология
- проктология

*Широкий выбор гибких световодов
и стерилизуемых кварцевых зондов*



198005 С-Петербург, Московский пр., 19

тел.: (812) 315-11-37, 251-1044

факс.: (812) 316-6538, телетайп: 821788 ПАЛАТА,

e-mail: lumex@lumex.spb.ru, <http://www.lumex.spb.ru>

© Коллектив авторов. 1998
УДК 612.123:616.611-002-036.12-053.2/.5

Н.Н.Смирнова, К.М.Сергеева, М.Н.Маслова, М.А.Флеров

ВЗАИМОСВЯЗЬ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ БИОМЕМБРАН С ПАРЦИАЛЬНЫМИ ФУНКЦИЯМИ ПОЧЕК ПРИ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТЕ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

N.N.Smirnova, K.M.Sergeeva, M.N.Maslova, M.A.Flerov

A CORRELATION BETWEEN THE STRUCTURAL-FUNCTIONAL STATE OF BIOMEMBRANES AND PARTIAL FUNCTIONS OF THE KIDNEYS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH GLOMERULONEPHRITIS

Кафедра педиатрии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова;
Институт физиологии им. И.П.Павлова РАН;
Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М.Сеченова РАН, Санкт-Петербург, Россия

РЕФЕРАТ

Для установления взаимосвязей между фосфолипидным составом плазмы и эритроцитов, АТФазной активностью эритроцитов и парциальными функциями почек обследованы 18 пациентов в возрасте от 8 до 18 лет в динамике хронического гломерулонефрита (ХГН). Контрольная группа — 7 здоровых подростков. Показано, что фосфолипидный состав эритроцитарной мембраны не восстанавливается в стадии ремиссии ХГН. Изменения состава липидного слоя мембраны влияет на работу Na, K-АТФазы. Предполагается, что при ХГН энергозависимый трансмембранный транспорт электролитов снижается и гомеостаз поддерживается другими механизмами.

Ключевые слова: гломерулонефрит, дети, фосфолипиды, АТФаза.

ABSTRACT

In order to reveal a correlation between the plasma and erythrocyte phospholipids, ATPase activity of the erythrocytes and partial renal functions 18 patients aged from 8 to 18 years were examined in the dynamics of chronic glomerulonephritis (ChG). The control group included 7 healthy adolescents. It was shown that the red cell phospholipid formula is not restored at the remission stage. The altered lipid layer of the biomembrane influences the ATPase activity. It is supposed that in chronic glomerulonephritis the energy-dependent electrolyte transmembrane transport is reduced. Homeostasis is maintained by other mechanisms.

Key words: glomerulonephritis, children, phospholipids, ATPase.

ВВЕДЕНИЕ

Структурно-функциональное состояние клеточных мембран определяет все процессы по поддержанию гомеостаза. Большинство исследователей в качестве наиболее адекватной принимают «жидко-мозаичную» модель мембраны [17]. С помощью этой модели можно объяснить многие свойства клеточных мембран. Жидко-кристаллическое состояние липидов мембраны обеспечивает выполнение важнейших функций, таких как процессы пассивного транспорта, диффузии, работа мембранных ферментов, формирование ионных каналов [15]. Основную массу липидов мембраны со-

ставляют фосфолипиды (ФЛ), а наиболее представительную группу ФЛ — глицерофосфолипиды. Они, как правило, состоят из спирта глицерина, соединенного сложноэфирными связями с двумя остатками жирных кислот (ЖК) и имеющие в качестве азотистого основания холин (фосфатидилхолин, ФХ), этанол-амин (фосфатидилэтанол-амин, ФЭА), серин (фосфатидилсерин, ФС), а также инозитол в случае фосфатидилинозита (ФИ). Исключение составляют фосфатидные кислоты (ФК), не имеющие азотистого основания, являющиеся непосредственным предшественником биосинтеза глицерофосфолипидов (ГФЛ). В значительных количествах в мембранах содержится

сфингомиелин (СФМ), имеющий в качестве спиртового основания спирт сфингозин и холиновую группу. Фосфолипидные компоненты мембраны метаболически активны. Они постоянно подвергаются гидролизу системой специфических ферментов — фосфолипаз, синтезируются *de novo*, могут превращаться из одной фракции в другую. Избыточная активация фосфолипаз входит в широкий комплекс реакций воспаления [8], имеет место при гипоксии [2], наследуется как полигенный признак [12]. При анализе соотношения основных фосфолипидных фракций биомембраны при различных состояниях важно учесть возможность быстрого восполнения основной фракции — ФХ — за счет метилирования ФЭА как один из способов регуляции функциональной активности мембран [11]. Дело в том, что уменьшение содержания ФХ и увеличение доли холестерина приводит к увеличению текучести и уменьшению стабильности мембран, что рассматривается как признак старения и функциональной декомпенсации организма [16]. Напротив, повышение концентрации в мембране, в частности, в мембране эритроцитов, общего количества ФЛ и особенно фракций ФС, ФХ и ФЭА может отражать адаптационную направленность в организации клеточных мембран, обуславливающую высокий уровень их антиокислительной активности [6].

Барьерная функция мембраны осуществляется благодаря механизмам активного транспорта. Основу различного рода «ионных насосов» составляют ферменты, гидролизующие АТФ и использующие высвобождающуюся энергию для активного переноса ионов. Среди АТФаз наиболее полно изучена убаин-чувствительная Na, K-АТФаза (КФ 3.6.1.37) — один из общепризнанных индикаторов структурно-функционального состояния плазматических мембран. Этот фермент представляет собой сложный белково-липидный комплекс, существующий в двух основных конформационных формах — E1 и E2. Конформация E1 характеризуется высоким сродством к ионам натрия, а конформация E2 — к ионам калия. Соотношение этих конформаций определяется концентрациями в среде ионов натрия, калия, магния, АТФ. Кроме того, это соотношение зависит от состояния мембраны: при повышении ее текучести преобладает конформация E1, а при снижении вязкости — E2 [18].

Цель данного исследования — попытка установить взаимосвязи между фосфолипидным составом плазмы и эритроцитов, АТФазной активностью эритроцитов периферической крови и парциальными функциями почек у здоровых индивидуумов и при гломерулонефрите.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 25 детей и подростков от 8 до 18 лет. Из них 7 человек от 12 до 18 лет составили контрольную группу относительно здоровых лиц (без гломерулярных поражений, без признаков пиелонефрита и других активных очагов воспаления). 13 больных обследованы в активной фазе хронического гломерулонефрита (ХГН). Признаки ХПН IIА степени отмечены лишь у одного подростка. В момент обследования у 4 были выражены отеки, у 6 — артериальная гипертензия, у 4 — их комбинация. Гематурия, превышавшая 10 эритроцитов в поле зрения, отмечена у 10 детей. О «макрогематурии», т. е. более 80 эритроцитов в поле зрения, можно было говорить в 3 случаях. Средняя длительность ХГН в этой подгруппе составила 3,7 года, среднее число активных эпизодов — 2,85. В момент обследования преднизолон получали 6 человек. 5 подростков обследованы вне обострения. Средняя длительность заболевания в этой подгруппе — 8,8 лет, число активных эпизодов в анамнезе — 2,8.

Из 18 больных с ХГН прижизненная биопсия выполнена в 8 случаях: минимальный гломерулит — 1, мезангиально-пролиферативный ГН — 5, мембранозно-пролиферативный ГН — 2. Никаких зависимостей изученных показателей от морфологического типа нефрита не выявлено.

ФЛ в эритроцитах и в плазме определяли методом тонкослойной хроматографии (ТСХ). Экстракцию липидов проводили по методу Фолча [14]. Разделение ФЛ эритроцитов проводили в системе растворителей хлороформ:метанол: 7N аммиак в соотношении 60 : 35 : 5. Идентификацию ФЛ проводили с помощью величин R_f [3], их количественное определение — по методу Барлетта [13].

Исследование активности АТФаз в эритроцитах проводили методом, описанным А.М.Казенным и др. [4]. Преимуществом данного метода является использование для предварительной обработки цельных эритроцитов неионного детергента твина-20, существенно упрощающего ход исследования и позволяющего выявить максимальную активность АТФаз. Инкубация проводилась при 44 °С в течение 60 мин в среде, где конечная концентрация составляла: твина-20 — 0,5 мг/мл, ЭДТА — 0,5 ммоль, хлорида магния — 3 ммоль, хлорида натрия — 100 ммоль, хлорида калия — 10 ммоль, трис-HCl — 50 ммоль при pH 7,0. Реакцию останавливали добавлением в пробу 0,2 мл 20% трихлоруксусной кислоты (ТХУ). Активность АТФаз определяли по приросту неорганического фосфора (Р), причем активность Na, K-АТФазы рассчитывали по разнице между активностью энзима в от-

сутствии (общая АТФаза) и в присутствии 0.2 ммоль уабаина (Mg-АТФаза). Активность ферментов выражали в мкмоль Р/ч на 1 мл суспензии цельных эритроцитов. Содержание Р определяли по методике, ранее предложенной той же группой авторов [4] в присутствии хлорного олова и аскорбиновой кислоты.

Оценку функции почек проводили в условиях обычного двигательного, питьевого и пищевого режима. В пробах крови и мочи определяли концентрации креатинина, мочевины, натрия, калия, хлора, кальция, фосфора, а также концентрацию в моче ионов аммония, титруемых кислот и суточную экскрецию белка по общепринятым методикам. На основе исходных данных, рассчитывали концентрационные индексы, клиренсы и экскретируемые фракции креатинина, мочевины и электролитов по стандартным формулам [7]. Все расчеты корректировали на стандартную поверхность тела (1,73 м²).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Содержание ФЛ в эритроцитах и в плазме представлено в табл. 1. Надо признать, что по абсолютным значениям общих ФЛ достоверных различий между подгруппами нет. Можно говорить о тенденции к снижению общих ФЛ эритроцитов в активную стадию ХГН. Отмечено достоверное снижение ЛФХ в эритроцитах в период ремиссии по сравнению с контрольной группой. В то же время снижение содержания ЛФХ эритроцитов в активную стадию ХГН по сравнению с нормой не достоверно. Уменьшение содержания ФХ в эритроцитах больных с ХГН также имеет место, но из-за больших индивидуальных колебаний и малого числа наблюдений это снижение статистически не достовер-

но. Вопреки представлению об активации фосфолипаз и накоплении ЛФХ как о проявлении активности воспаления в данном исследовании в активную стадию ХГН происходит достоверное увеличение коэффициента ФХ/ЛФХ со снижением его у больных в стадии ремиссии до уровня контрольной группы. Пополнение запасов ФХ в эритроцитах, возможно, происходит за счет его предшественника — ФЭА, содержание которого в активной стадии ХГН имеет тенденцию к снижению, а в ремиссии возрастает. Это предположение подтверждается и динамикой изменения коэффициента ФЛ/ФЭА.

Наряду с метаболическими реакциями в самой мембране эритроцитов на фосфолипидный состав последних могут существенно влиять процессы обмена отдельных ФЛ между эритроцитами и плазмой. В табл. 2 представлены достоверные ($p < 0,05$) коэффициенты парной корреляции между отдельными фракциями ФЛ в эритроцитах, в плазме, а также между эритроцитами и плазмой. Если принять во внимание представление о том, что холинсодержащие ФЛ (ФХ, СФМ, ЛФХ) располагаются преимущественно в наружном слое эритроцитарной мембраны, объясним активный обмен именно этих ФЛ между клетками и плазмой.

Активность Na, K-АТФазы в контрольной группе составила $3,13 \pm 0,35$ мкмоль Р/(ч · мл) эритроцитарной массы. В активную стадию ХГН отмечено статистически недостоверное снижение активности фермента — $2,67 \pm 0,31$ мкмоль Р/(ч · мл) с восстановлением в стадии ремиссии до $3,15 \pm 0,48$ мкмоль Р/(ч · мл).

Сопоставляя фосфолипидный состав и активность транспортных АТФаз эритроцитов при ХГН без признаков азотемии, можно отметить, что практически не наблюдается разницы

Таблица 1

Содержание фосфолипидов в эритроцитах и в плазме крови у больных с хроническим гломерулонефритом ($\bar{X} \pm m$)

Показатель, мкг/мл	Контроль, n=7		ХГН			
			Активная стадия, n=13		Ремиссия, n=5	
	Эритроциты	Плазма	Эритроциты	Плазма	Эритроциты	Плазма
Общие ФЛ	402,6±43,3	642,9±33,6	354,0±30,9	639,3±85,9	370,2±40,2	494,0±0,0
ЛФХ	17,7±1,5	77,1±5,2	10,2±2,0*	96,9±14,8	9,4±0,45*	82,0±27,5
СФМ	157,0±14,6	191,4±21,6	136,1±20,1	122,6±28,5	138,0±16,1	150,0±27,7
ФХ	112,9±19,9	304,3±51,2	81,9±10,5	286,0±71,3	84,0±13,8	202,0±30,2
ФИ	44,3±7,4	38,5±9,8	34,2±6,9	45,0±6,2	46,0±12,2	36,0±12,7
ФС	25,7±8,1	32,2±5,3	27,1±4,8	31,6±3,8	31,8±10,7	23,4±3,4
ФЭА	28,6±3,4	73,5±8,6	22,2±3,7	54,7±7,7	36,0±9,8	49,4±5,3
ФК	16,9±4,4	53,3±5,3	17,5±4,1	46,5±7,0	25,0±5,9	55,8±7,5
ФХ/ЛФХ	7,3±1,6	4,4±0,8	13,8±2,9*	4,2±0,6	8,8±1,2	2,7±1,0
ФХ/ФЭА	3,9±0,4	4,1±0,6	5,9±1,1	5,2±0,9	2,8±0,8	4,1±0,6

* Достоверное отличие от значения в контрольной группе, $p < 0,05$

Таблица 2

Коэффициенты корреляции между отдельными фосфолипидами в эритроцитах, в плазме крови, между эритроцитами и плазмой у детей с хроническим гломерулонефритом

Объект исследования	Контрольная группа, n=7, p<0,05, (R)>0,75	ХГН		
		Активная стадия, n=13, p<0,05, (R)>0,56	Стадия ремиссии, n=5, p<0,05, (R)>0,88	Вся группа больных, n=18, p<0,05, (R)>0,444
Эритроциты	Общие ФЛ–ФХ=0,875 Общие ФЛ–СФМ=0,777 СФМ–ФХ=0,59	Общие ФЛ–ФХ=0,774 Общие ФЛ–СФМ=0,857 ЛФХ–СФМ=0,64	Общие ФЛ–ЛФХ=0,851	ЛФХ–СФМ=0,57
Плазма	Общие ФЛ–ФХ=0,79	ЛФХ–СФМ=0,57	ЛФХ–СФМ=0,936	Общие ФЛ–ФХ=0,852 Общие ФЛ–СФМ=0,48
Плазма	Общие ФЛ–ФХ=0,79	ЛФХ–СФМ=0,57	ЛФХ–СФМ=0,936	Общие ФЛ–ФХ=0,852 Общие ФЛ–СФМ=0,48
Эритроциты/плазма	СФМэр.–ФХпл.=–0,78 ФХэр.–ЛФХпл.=–0,70	Общие ФЛэр.–СФМпл.=0,522 СФМэр.–СФМпл.=0,57	СФМэр.–общие ФЛпл.=–0,896	ЛФХэр.–СФМпл.=0,48

между активной стадией ХГН и клинико-лабораторной ремиссией. Из этого следует, что мембранные нарушения сохраняются значительно дольше, чем клинические и общепризнанные биохимические симптомы активности ХГН. Основные отклонения в фосфолипидном составе эритроцитов сводятся к снижению как абсолютного, так и относительного содержания ЛФХ, что подтверждается коэффициентом ФХ/ЛФХ. Причем складывается впечатление, что активная стадия ХГН связана с большим напряжением биохимических реакций, направленных на поддержание необходимой концентрации основной фракции, обеспечивающей стабильность биомембраны, — ФХ, на что указывает и коэффициент ФХ/ФЭА. Активность Na, К-АТФазы эритроцитов в активную стадию ХГН имеет лишь тенденцию к снижению, тогда как в первые недели острого ГН угнетение активности этого фермента весьма значительно, что было показано нами ранее [19]. Можно полагать, что длительное течение нефрита без присоединения ХПН способствует восстановлению АТФазной активности, возможно, за счет синтеза новых единиц мембранного фермента [1]. Это предположение подтверждается и наличием прямой связи между активностью Na, К-АТФазы и длительностью ХГН ($r = 0,74$), корреляцией активности фермента с числом активных эпизодов ($r = 0,58$). Число активных эпизодов положительно коррелирует и с количеством ФЛ в эритроцитах ($r = 0,57$), что также можно отнести к своеобразной приспособительной реакции мембраны к длительно существующей патологии.

Корреляционный анализ между активностью Na, К-АТФазы и содержанием ФЛ в эритроцитах выявил следующее. В контрольной группе существует прямая связь между активностью фермента и концентрацией СФМ

($r = 0,82$). В активную стадию ХГН прямая связь установлена с ЛФХ ($r = 0,68$) и с ФИ ($r = 0,64$) и обратная — с ФЭА ($r = -0,57$). У больных в стадии ремиссии достоверна обратная зависимость между Na, К-АТФазой и ФК эритроцитов ($r = -0,90$). Однозначную трактовку этим данным дать пока невозможно. Однако возникновение при ХГН достоверных сильных зависимостей между активностью АТФазы и минорными фракциями ФЛ (ФИ, ФК), располагающимися во внутреннем слое биомембраны, заставляет предполагать глубокие мембранодестабилизирующие процессы при ХГН.

Нас интересовало, существует ли связь между показателями состояния мембраны эритроцитов и парциальными функциями почек и как эти величины взаимодействуют в норме и патологии. В контрольной группе выявлены достоверные связи между активностью Na, К-АТФазы и величинами экскретируемых фракций натрия, калия и хлора: $r = 0,88$, $r = 0,82$ и $r = 0,86$ соответственно. При построении нелинейной модели зависимости активности Na, К-АТФаз от величин экскретируемых фракций натрия (EFNa) и калия (EFK) в контрольной группе может быть описана уравнением:

$$\text{Na, К-АТФаза} = 1,82 + 4,0(\text{EFNa})^3 + 0,07(\text{EFK})^2, \\ F = 96,9; \quad p < 0,001.$$

В обеих подгруппах ХГН (ремиссия и обострение) достоверных связей Na, К-АТФазы с EFNa и EFK не существует. Это позволяет предполагать, что механизм обработки электролитов в нефроне, связанный с Na, К-АТФазой, угнетается при ХГН. Для достижения гомеостаза, очевидно, активизируются другие механизмы, не связанные с энергозависимыми транспортными АТФазами.

ОБСУЖДЕНИЕ

Попытка связать воедино данные по фосфолипидному составу эритроцитов и плазмы, активности Na, К-АТФазы эритроцитов и функциям нефрона весьма затруднительна. Однако корреляционный анализ позволяет высказать некоторые предположения об их взаимоотношениях в норме и при ХГН. В контрольной группе как в эритроцитах, так и в плазме существует прямая сильная связь между общим количеством ФЛ и одной из основных их фракций, определяющих стабильность бислоя мембраны, — ФХ: соответственно $r = 0,87$ и $r = 0,79$. В эритроцитах почти такой же силы прямая связь общих ФЛ выявлена с другой мажорной фракцией — СФМ ($r = 0,78$). А вот в плазме эта связь приобретает отрицательное значение ($r = -0,79$). Обратная связь выявлена между СФМ эритроцитов и ФХ плазмы ($r = 0,78$). Можно думать, что в физиологических условиях существует механизм поддержания равновесия между ФХ и СФМ в липидном слое мембраны. Можно говорить и об определенной реципрокности обмена этих двух основных холинсодержащих фракций между эритроцитами и плазмой. Очевидно, роль ФХ и СФМ в обеспечении функции плазматической мембраны в целом организме различна. Принимая во внимание достаточно тесную связь СФМ и Na, К-АТФазы эритроцитов ($r = 0,82$), столь же тесную связь СФМ эритроцитов с экскретируемой фракцией калия ($r = 0,88$) и Na, К-АТФазы с ЕФК ($r = 0,82$), можно предполагать, что именно СФМ как представитель липидной части мембранного матрикса в физиологических условиях обеспечивает деятельность Na, К-АТФазы. Отрицательная связь между ФХ и ЛФХ плазмы ($r = 0,78$) в здоровом организме представляется показателем естественного обновления липидного слоя мембраны эритроцитов с выходом лизоформы его наружного слоя, т. е. ФХ, в плазму.

У больных с ХГН, очевидно, меняется как соотношение основных ФЛ в липидном слое мембраны эритроцита, так и характер обмена отдельных ФЛ между эритроцитами и плазмой. Значительно большая роль, чем в норме, принадлежит ЛФХ. Это единственная фракция ФЛ, абсолютная концентрация и процентное содержание которой в эритроцитах больных с ХГН как в активной стадии, так и в ремиссии, достоверно ниже, чем в контрольной группе. Благодаря этому, соотношение ФХ/ЛФХ эритроцитов в активную стадию ХГН достоверно увеличено, в ремиссии оно снижается почти до нормы. В плазме в активную стадию ХГН содержание ЛФХ имеет лишь тенденцию к увеличению. Нам не встретилось работ, посвященных путям

элиминации отдельных фракций ФЛ, и в частности — ЛФХ — из плазмы крови в норме и при нефрите. Можно лишь упомянуть, что ЛФХ является одной из основных транспортных форм холина, участвующего в многочисленных реакциях [11]. Поэтому не исключена положительная роль интенсивного выхода ЛФХ в плазму при патологии с последующим усиленным потреблением холина для осуществления реакций адаптации на уровне организма.

В эритроцитах и в плазме больных с ХГН на первый план выступают связи с ЛФХ. В активную стадию ЛФХ имеет прямую связь средней силы со СФМ в эритроцитах ($r = 0,64$) и в плазме ($r = 0,57$). Такая же связь существует между ЛФХ эритроцитов и СФМ плазмы ($r = 0,59$). Связь между ФХ эритроцитов и ЛФХ плазмы исчезает. О роли ЛФХ в осуществлении транспорта электролитов через мембрану в активную стадию ХГН говорят связи ЛФХ эритроцитов с активностью Na, К-АТФазы ($r = 0,68$) и с ЕФNa ($r = 0,68$). Очевидно, не случайна для этой подгруппы больных прямая связь активности Na, К-АТФазы с ФИ ($r = 0,64$). ФИ — минорная фракция ФЛ, располагающаяся во внутренней части липидного слоя плазматической мембраны и во внутренних мембранах клетки. Несмотря на малую долю в общем фосфолипидном пуле, ФИ играет важнейшую роль во внутриклеточных процессах, в том числе — в ионном транспорте. Полное отсутствие достоверных связей транспортной АТФазы и показателей электролитного баланса с ФИ в контрольной группе и появление таковых в активной стадии ХГН (связь ФИ с клиренсом «безнатриевой воды», $r = 0,79$), с концентрационным индексом хлора ($r = 0,71$) позволяет предполагать достаточно глубокие нарушения в структуре мембраны либо говорить о включении внутриклеточных механизмов адаптации для поддержания гомеостаза в активную стадию ХГН на доазотемическом этапе.

Несмотря на малое число обследованных в группе ХГН в неактивной стадии, можно предполагать, что физико-химические свойства мембраны в периоде ремиссии не соответствуют физиологическому состоянию. На это указывает отрицательная связь ЛФХ эритроцитов с рядом функциональных характеристик нефрона: с клиренсом креатинина ($r = -0,89$), с концентрацией натрия в плазме ($r = -0,92$), с концентрацией калия в моче ($r = -0,96$), с концентрационным индексом калия ($r = -0,94$). Известно, что колебания в содержании ЛФХ сдвигают точку плавления жидкокристаллических структур, меняя микровязкость бислоя, что, очевидно, сказывается на трансмембранном транспорте электролитов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные продемонстрировали изменения липидного слоя плазматической мембраны эритроцитов и фосфолипидного состава плазмы крови у больных с ХГН. Эти изменения зависят от активности нефрита, однако сохраняются значительно дольше, чем клиничко-лабораторные проявления активного воспаления. Изменение состава липидного слоя мембраны сказывается на работе мембрановстроенных энергозависимых ферментов, таких как Na, K-АТФаза. Складывается впечатление, что при ХГН энергозависимый трансмембранный транспорт электролитов снижается и гомеостаз поддерживается другими механизмами. Ранее нами было показано, что мембрана эритроцита отражает функциональную активность Na, K-АТФазы в ткани почки животных с экспериментальным нефритом [5].

Разумеется, предположения, высказанные при обсуждении результатов данной работы, не претендуют на категоричность. Они лишь позволяют ориентироваться в многочисленных структурно-функциональных характеристиках клеточных мембран, определяющих работу органа — почки — и гомеостаз организма в целом.

ЛИТЕРАТУРА

- Болдырев А.А. Транспортные АТФазы // Серия «Биофизика» (Итоги науки и техники ВИНТИ АН СССР).—М., 1985.—241 с.
- Грибанов Г.А. Особенности структуры и биологическая роль лизофосфолипидов // *Вопр. мед. химии*.—1991.—Т. 37, № 4.—С. 2—10.
- Зубер В.Л. Интенсивность обмена отдельных фракций фосфолипидов головного мозга растущих и взрослых животных // *Автореф. дис. ... канд. биол. наук*.—Л., 1971.
- Казеннов А.М., Маслова М.Н., Шалабодов А.Д. Исследование активности Na, K-АТФазы в эритроцитах млекопитающих // *Биохимия*.—1984.—Т. 49, вып. 7.—С. 1089—1094.
- Казеннов А.М., Сергеева К.М., Смирнова Н.Н. и др. Активность Na, K-АТФазы в почечной ткани крыс в динамике экспериментального нефрита // *Пат. физиол.*—1991.—№ 5.—С. 37—39.
- Крылов В.И., Жмуров В.А., Морозова А.К. Особенности структуры и функции мембран эритроцитов у здоровых детей, проживающих в приполярных районах Севера // *Вопр. охр. мат.*—1981.—№ 2.—С. 38—41.
- Наточин Ю.В. Физиология почки: формулы и расчеты.—Л.: Наука, 1974.—57 с.
- Серов В.В., Пауков В.С. Воспаление. Руководство для врачей.—М.: Медицина, 1995.—640 с.
- Смирнова Н.Н., Маслова М.Н., Казеннов А.М., Сергеева К.М. Активность Na, K-АТФазы в эритроцитах у детей при остром гломерулонефрите // *Статья деп. в ВИНТИ*. № 8013-84.—11 с.
- Соколова Г.П. Метилирование липидов как один из способов регуляции функциональной активности мембран // *Доминантные механизмы поведенческих адаптаций*.—Л., 1990.—С. 50—51.
- Флеров М.А. Особенности метаболизма фосфолипидов нейронов и нейроглии при различных функциональных состояниях центральной нервной системы // *Автореф. дис. ... докт. биол. наук*.—СПб., 1992.
- Baggio B., Cambaro Y., Marcini F. Anomaliedi transport erythrocytaire de membrane de l oxalate dans la lithogenese oxalo-calcique // *Nephrologie*.—1984.—Т. 5.—P. 173—174.
- Bartlett J. Phosphorus assay in column chromatography // *Biol. Chem.*—1959.—Vol. 234.—P. 466—473.
- Folch J., Zees M., Stanley S. A simple method for the isolation and purification of total lipids from animal tissues // *J. Biol. Chem.*—1957.—Vol. 226.—P. 497—506.
- Fourcaus B., Jain N.K. Role of phospholipids in transport and enzyme reactions // *Adv. Lipid Res.*—1974.—Vol. 12.—P. 147—215.
- Malone M., Szoke M. Neurochemical studies in aging brain. 1. Structural changes in myelin lipids // *J. Gerontol.*—1982.—Vol. 37, № 3.—P. 262—267.
- Singer S. Structure of biological membranes / Ed. S.Abrahamson, J.Pascher.— Nobel Foundation Symposium.—N.Y., London: Plenum Press.—1976.—P. 443—461.
- Swann J. Free fatty acids and Na, K-ATPase: effects on cation regulation enzyme conformation and interaction with ethanol // *Arch. Biochem. Biophys.*—1984.—Vol. 233, № 2.—P. 354—361.

© Коллектив авторов, 1998
УДК 616.61-003.821-07-037

А.Н.Шишкин, Д.Е.Янченко, Т.Н.Варягина

РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА И ПРОГНОЗ У БОЛЬНЫХ АМИЛОИДОЗОМ ПОЧЕК

A.N.Shishkin, D.E.Yanchenko, T.N.Varyasina

EARLY DIAGNOSIS AND PROGNOSIS IN PATIENTS WITH RENAL AMYLOIDOSIS

Кафедра терапии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета им. акад. И.П.Павлова; кафедры внутренних болезней № 2, нормальной анатомии и морфологический отдел ЦНИЛ Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И.Мечникова, Россия

РЕФЕРАТ

Выполнено комплексное клинико-морфологическое обследование 67 больных (40 мужчин и 27 женщин) с морфологически подтверждённым диагнозом амилоидоза (средний возраст 47,1 года). Всем больным проводилось комплексное клинико-функциональное обследование, включая исследование $\beta 2$ -микроглобулина в крови и моче. Артериальная гипертензия наблюдалась в 32,8% случаев. Нефротический синдром носил полный, развёрнутый характер и определялся у 74,7% больных. Хроническая почечная недостаточность выявлена у 26 пациентов (38,6%). Гиперхолестеринемия была у 80% больных. Поражение амилоидом почечных клубочков сочеталось с его отложением в канальцах в 46% наблюдений. При клинико-морфологическом сопоставлении выявлена корреляция между протеинурией нефротического уровня и степенью атрофии канальцев, а также тяжестью интерстициального склероза. Было выявлено повышение уровня $\beta 2$ -микроглобулина в моче до $1,92 \pm 0,40$ мг/л по сравнению с контролем ($0,12 \pm 0,03$ мг/л), что коррелировало с величиной суточной протеинурии. Прогноз был связан с состоянием функций почек, особенностями течения заболеваний, лежащих в основе амилоидоза, наличием сопутствующих заболеваний, сосудистых и инфекционных осложнений. Приведены наблюдения.

Ключевые слова: амилоидоз, нефротический синдром, $\beta 2$ -микроглобулин, прогноз.

ABSTRACT

The authors investigated 67 patients (mean age 47.1 years) with biopsy-proved renal amyloidosis. The arterial hypertension was marked in 32.8% of cases, renal insufficiency — in 38.6%. A correlation between proteinuria of nephrotic level and urinary $\beta 2$ -microglobuline, tubular atrophy and interstitial fibrosis was revealed. No marked dependencies between a degree of amyloid deposits at glomeruli and signs of nephrotic syndrome were noted. The five-year survival from a nephrotic syndrome development was at 42% level.

Key words: amyloidosis, nephrotic syndrome, $\beta 2$ -microglobuline, prognosis.

ВВЕДЕНИЕ

Амилоидоз (А) представляет собой системный патологический процесс, связанный с накоплением и отложением в тканях эозинофильных аморфных масс, названных амилоидом — сложным веществом — гликопротеидом, в котором фибриллярные и глобулярные белки тесно связаны с полисахаридами. А — это не только осложнение многих болезней инфекционной, воспалительной или опухолевой природы, а также самостоятельная нозологическая единица генетической (наследственный, семей-

ный А) или неизвестной (идиопатический, первичный) природы. Кроме того, выделяют старческий, локальный опухолевидный и в последние годы описан диализный А [5, 13, 17, 20].

Наиболее часто амилоидоз осложнял туберкулёз, хронические неспецифические заболевания лёгких, хронические нагноения, ревматоидный артрит [19].

Начальные отложения амилоида наблюдаются в зоне пирамид на фоне интерстициального отёка и очагового склероза. Выделяют 5 стадий отложения амилоида в клубочках [14]: отложение амилоида в мезангии или субэндоте-

лиальной зоне отдельных петель; обнаружение амилоида в 50% петель во всех клубочках; диффузное отложение в 70% петель; диффузное глобальное отложение; превращение клубочков в гиалиноподобные сферы, потеря ими ядер. Были выявлены амилоидные отложения на эпителиальной стороне гломерулярной базальной мембраны (ГБМ), которые выглядели в виде шипов. Кроме того, депозиты амилоида могут откладываться в самой ГБМ, а также в базальной мембране канальцев. Изменения интерстиция заключаются в отложении амилоида, обычно перитубулярном и периваскулярном, сопровождающегося интерстициальным фиброзом [18]. При электронно-микроскопическом исследовании наиболее ранние отложения амилоидных фибрилл наблюдаются в мезангии. В дальнейшем возможны точечные отложения амилоида на эпителиальной стороне базальной мембраны и постепенное распространение на все слои капилляра клубочка. Нефротический синдром (НС) развивается у 52—93% больных амилоидозом, причём частота его при вторичном А мало зависит от характера основного заболевания. НС при наследственном А не отличается какими-либо особенностями, длится от 2 мес до 6 лет, может протекать волнообразно с ремиссиями и рецидивами, но чаще всего заканчивается развитием ХПН [1]. Для НС при А характерны постепенное его развитие, смена нефротической стадией длительного периода протеинурии. Возможно, правда, развитие НС и без предшествующих изменений мочи. Такое раннее и нередко внезапное появление НС, иногда даже в виде нефротического криза, может быть спровоцировано не только обострением основного заболевания, но и различным воздействием (инфекцией, травмой, лекарством или оперативным вмешательством) [7]. Вызывает определённые дискуссии соответствие между распространённостью амилоидных отложений в почке и развитием экстраренальных проявлений заболевания [10]. НС при А характеризуется тяжестью. Отеки большей частью значительно выражены, отличаются упорством и рефрактерностью к диуретикам [2]. В то же время в ряде работ не отмечено достоверной связи между характером исходного заболевания, вызвавшего А, и особенностями клинического течения [7, 10, 19]. По мнению большинства авторов, появление НС значительно ухудшает прогноз, не только ускоряя развитие ХПН, но и способствуя целому ряду инфекционных осложнений и развитию сердечной недостаточности. 5-летняя выживаемость больных с А составляет не более 70%, а 10-летняя — 34—22% [8, 15]. При наличии НС у больных с А 5-летняя выживаемость не превышает 50%, а

через 10 лет в живых остаются единицы [9, 13]. Правда, существуют отдельные описания спонтанных ремиссий НС при А, а также указания на возможность регрессии этого синдрома на фоне устранения инфекционного очага, удаления опухоли или отдельных медикаментозных воздействий, что не меняет общей серьёзной картины прогноза [4]. По данным Л.Н.Кочубей и соавт. [1], прогноз вторичного А не зависит от пола больных, наличия или отсутствия НС и АГ, но резко ухудшается при появлении первых клинических симптомов А в возрасте старше 30 лет. Отдалённый прогноз, по данным этих авторов, определяется прежде всего характером подлежащего заболевания, существенно улучшаясь при возможности его активной терапии и особенно излечения.

Прогрессирование почечного поражения при А, уровень протеинурии, развитие НС в последние годы связывают не только с клубочковым отложением амилоидных масс, но и с изменениями интерстиция [11]. Подчёркивается значительное утяжеление прогноза при сочетании нефропатии с диареей и/или гипотонией, когда выживаемость от момента выявления постоянной протеинурии составила 4,6 года [1]. В целом, следует отметить единичность работ по изучению клинико-морфологических соотношений и прогноза у больных амилоидозом, а также противоречивость этих сведений по данным разных авторов.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Нами наблюдались 67 больных (40 мужчин и 27 женщин) с морфологически подтверждённым диагнозом амилоидоза. Больных в возрасте до 20 лет было 2 (2,9%), в возрасте 21—40 лет — 19 (28,4%), в интервале от 41 до 60 — 29 (43,3%), свыше 60 лет — 17 (25,4%). Средний возраст составил 47,1 года. Контрольную группу составили 15 практически здоровых лиц в возрасте $21,4 \pm 1,2$ года.

Кроме общепринятого клинико-функционального обследования для нефрологических больных у всех пациентов, исследовали уровень общего холестерина, триглицеридов (набор фирмы «Лаксма»), перекисного окисления — ПОЛ (диеновые конъюгаты спектрофотометрическим методом), а также β_2 -микроглобулин (β_2 -МГ) в крови и моче (радиоиммунологическим методом с помощью коммерческих КИТ-наборов фирмы «Pharmacia Diagnostics»). Всем пациентам проводили прижизненное морфологическое исследование почек с использованием световой и у 18 пациентов — электронной микроскопии. Для гистологической диагностики амилоидоза использовали окраску кон-

го красным с одновременным просмотром препарата в поляризованном свете для выявления двойколучевого преломления. Для электронной микроскопии кусочки почек фиксировали в 2,5% растворе глутаральдегида на 0,1М фосфатном буфере с pH 7,4 и последующей дофиксацией в 1% растворе четырёхоксида осмия на том же буфере, дальнейшую обработку проводили по общепринятой методике с заливкой в аралдит. Ультратонкие срезы получали на ультрамикротоме LKB-III, контрастировали цитратом свинца и уранилацетатом. Использовали электронный микроскоп JEM-7A.

Анализ выживаемости был выполнен согласно методу S.J.Cutler, F.Ederer [12].

РЕЗУЛЬТАТЫ

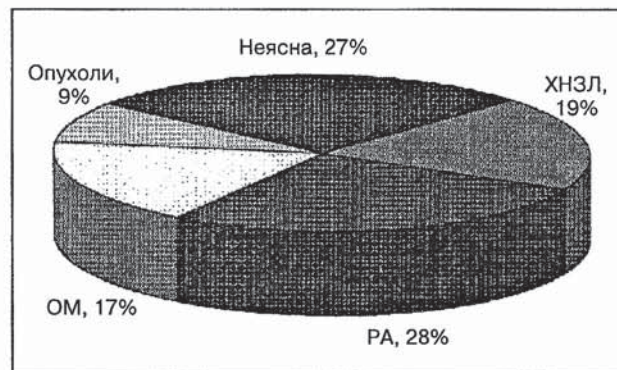
Чаще всего амилоидоз развивался на фоне хронических неспецифических заболеваний лёгких — ХНЗЛ (20%), ревматоидного артрита — РА (28%), остеомиелита — ОМ (15%), опухолевых поражений (9%). У значительного числа больных (28%), причина амилоидоза не была установлена (рисунок).

Период развития амилоидного поражения почек до возникновения НС составил $3,4 \pm 0,5$ года. Давность НС до 1 года была у 27 (40,3%) больных, от 1 до 3 лет — у 18 (26,9%), от 3 до 5 лет — у 9 (13,4%) и более 5 лет — у 13 (19,4%). У большинства больных НС при амилоидозе развивался довольно быстро на фоне респираторной вирусной инфекции, рецидива основной болезни, после переохлаждения. У 27% больных каких-либо причин быстрого развития НС мы не установили. У большинства больных (74,7%) отмечен полный, развёрнутый НС. У 45,5% больных суточная протеинурия носила селективный характер, у 18,2% — средней степени селективности, у 36,3% — неселективная. Артериальная гипертензия наблюдалась у 22 больных (32,8%). Хроническая почечная недостаточность выявлена у 26 пациентов (38,6%). Обращало на себя внимание сохранение и даже усугубление всех признаков НС при развитии функциональной недостаточности почек.

При исследовании липидного обмена отмечено наиболее значительное и стабильное повышение уровня триглицеридов — $2,89 \pm 0,63$ ммоль/л по сравнению с контролем ($1,66 \pm 0,04$). Гиперхолестеринемия наблюдалась у 80 % больных. Наличие нормального или даже пониженного уровня общего холестерина свидетельствовало о тяжёлом и распространённом амилоидозе, как правило, с признаками вовлечения в процесс печени. В целом, уровень холестерина и липидных фракций не отличался от уровня этих показателей при НС другой этиологии (гломеруло-

нефрит, диабетическая нефропатия). У 24 пациентов был изучен уровень диеновых конъюгатов, который составил $3,5 \pm 0,36$ мкмоль/л против $1,3 \pm 0,5$ мкмоль/л в контрольной группе. Наиболее высокий их уровень отмечался при сочетании НС с артериальной гипертензией и при развитии азотемической стадии почечной недостаточности — соответственно $4,6 \pm 0,54$ мкмоль/л и $5,9 \pm 0,75$ мкмоль/л. Клинико-лабораторная характеристика больных представлена в табл. 1. Морфологическая картина ткани почки характеризовалась отложением амилоидных масс и воспалительными изменениями интерстициальной ткани. Характер гистологических изменений у больных амилоидозом представлен в табл. 2.

Поражение амилоидом клубочков сочеталось с его отложением в канальцах в 46,0% наблюдений. Дистрофические поражения канальцев различной степени выраженности выявлялись у всех пациентов. Значительная атрофия



Этиология больных амилоидозом почек.

Таблица 1

Клинико-лабораторная характеристика больных амилоидозом почек (АП)

Показатели	АП (n=67)
Средний возраст	47,1
Средняя продолжительность болезни	3,4
Острое начало:	
абс.	6
%	8,9
Отеки:	
абс.	50
%	74,7
Селективность протеинурии, %:	
селективная	45,5
средней селективности	18,2
неселективная	36,3
Гематурия:	
абс.	19
%	28,3
Средний уровень альбуминов	28±6,0
Артериальная гипертензия:	
абс.	22
%	32,8
Клубочковая фильтрация, <60 мл/мин:	
абс.	26
%	38,6

Таблица 2
Гистологические изменения при амилоидозе

Гистологические изменения	Амилоидоз	
	Абс.	%
Распространенность поражения:		
диффузное	61	91,1
очаговое	6	8,9
Отложение амилоида:		
в клубочках	36	54,0
в клубочках и канальцах	31	36,0
Характер поражения клубочков:		
глобальный	25	37,3
сегментарный	42	62,7
Сморщивание клубочков, %:		
менее 15	14	20,9
от 16 до 45	4	6,0
более 45	7	10,4
Характер поражения канальцев:		
дистрофия	67	100,0
атрофия	46	68,6
Корковый склероз	42	62,7
Мозговой склероз	32	47,7
Отек интерстиция	14	20,9
Сосудистые изменения:		
начальные	26	38,8
умеренные	20	29,8
выраженные	5	7,5

эпителия канальцев определялась у 68,6% больных; в 86,0% — отмечались различной величины лимфогистиоцитарные инфильтраты, в 20,9% — отёк интерстиция, в 62,7% случаев наблюдался корковый и 47,7% — мозговой интерстициальный склероз. Явления гиалиноза или фиброэластоза артериол отмечены у 68,0 % пациентов; периваскулярный склероз — у 36,5%.

При клинико-морфологическом сопоставлении выявлена корреляция между протеинурией нефротического уровня и степенью атрофии канальцев, а также тяжестью интерстициального склероза. Тубулоинтерстициальные изменения различной степени выраженности определялись в 97,0% случаев. Большую частоту тубулоинтерстициального компонента у больных амилоидозом подтверждали данные исследования β 2-МГ. Было выявлено повышение уровня β 2-МГ в моче до $1,92 \pm 0,40$ мг/л по сравнению

Таблица 3
 β 2-микроглобулин у больных амилоидозом почек ($\bar{X} \pm m$)

Нозологические формы	Количество наблюдений	β 2-микроглобулин, мг/л	
		крови	мочи
АП	58	$9,8 \pm 1,2^{**}$	$1,9 \pm 0,4^*$
Контроль	15	$2,3 \pm 0,6^{**}$	$0,12 \pm 0,03^{**}$

* Достоверность различий по сравнению с контролем на уровне $p < 0,01$.

** Достоверность различий по сравнению с контролем на уровне $p < 0,001$.

с контролем ($0,12 \pm 0,03$ мг/л), что коррелировало с величиной суточной протеинурии (табл. 3).

На возможное нарушение перитубулярного кровотока, приводящее к ишемии клубочков, указывали данные электронно-микроскопического исследования, свидетельствовавшие о сдавлении коллагеновыми волокнами канальцев, расширении цистерн зернистой эндоплазматической сети с потерей рибосом, появлении вакуолей с содержанием вещества средней электронной плотности, по-видимому, белковой природы. Базальные мембраны клубочков в большинстве случаев были неизменёнными, но иногда отмечалось их некоторое утолщение. Во всех случаях мы наблюдали различной степени деструкцию малых отростков подоцитов: от их повышенной функциональной активности до сегментарного или тотального слипания педикул. Выявлялись отложения амилоида и в мезангиальной области. О достаточно выраженных и стойких нарушениях микроциркуляции свидетельствовали изменения лимфатических капилляров. При электронной микроскопии биоптатов почек у 10 пациентов с амилоидозом и НС во всех случаях в эндотелиоцитах лимфатических капилляров было резкое расширение цистерн эндоплазматической сети, заполненных фибриллами амилоида. Встречались разрушающиеся эндотелиоциты. Отдельные лимфатические капилляры были коллабированы и сдавлены прорастающими коллагеновыми волокнами.

Не было отмечено корреляций между степенью отложения амилоида в клубочке и полнотой развития НС. По-видимому, в ряде случаев имел место преимущественно подоцитарный механизм развития массивной протеинурии, о чём свидетельствует и достаточно высокий процент селективной протеинурии — 40%.

В 9 случаях оценка морфологических изменений проводилась в динамике. Повышение уровня креатинина коррелировало с увеличением амилоидно-сморщенных клубочков и выраженностью интерстициального фиброза. У 2 больных не отмечалось прогрессирования амилоидных отложений. Клинически у них наблюдалась ремиссия НС. Пятилетняя выживаемость от момента морфологической верификации диагноза составила 42%, 10-летняя — 0%. Прогноз был связан с состоянием функций почек, особенностями течения заболеваний, лежащих в основе амилоидоза (при вторичном амилоидозе), наличием сопутствующих заболеваний, сосудистых и инфекционных осложнений. Классически течение амилоидоза почек предполагает постепенное нарастание протеинурии и развитие НС через несколько лет после появления мочевого синдрома. Вместе с тем, у значительной части больных (22 человека) НС

развился в дебюте болезни, что значительно затрудняло диагностику.

Приводим следующее наблюдение.

Больная Н., 35 лет, поступила в клинику с жалобами на общую слабость, тошноту, одышку при ходьбе, снижение аппетита. С 30-летнего возраста болевает хроническим obstructивным бронхитом с частыми обострениями. В течение последних двух лет отмечала периодическое повышение уровня АД до 260/100 мм рт. ст. После ангины в связи с ухудшением состояния находилась на лечении в поселковой, затем в областной больнице с диагнозом: «хронический пиелонефрит, вторичная артериальная гипертензия». При обследовании в клинике отмечено повышение СОЭ до 64 мм/ч, снижение содержания общего белка в крови до 55 г/л, альбуминов — до 37%, уменьшение уровня клубочковой фильтрации — до 48 мл/мин. Уровень холестерина составил 6,8 ммоль/л, β -липопротеидов — 85 ед., суточная потеря белка — 7,9 г. Функциональные пробы печени не изменены. При экскреторной урографии патологии не выявлено. Биопсия печени: структура органа не нарушена, реакция на амилоид — отрицательная. Биопсия почки: амилоидоз с глобальным и диффузным поражением клубочков, умеренной атрофией канальцев, одиночными крупными лимфогистиоцитарными инфильтратами в интерстициальной ткани.

Особенностями данного наблюдения были достаточно молодой возраст больной, развитие заболевания после ангины, сочетание с АГ, что создавало диагностические трудности при дифференциальном диагнозе с гломерулонефритом. Следует отметить, что у половины наблюдаемых нами больных клинический диагноз был изменён после получения данных нефробиопсии. Определённые трудности в верификации амилоидного поражения почек возникали при развитии поражений других органов.

Приводим ещё одно наблюдение.

Больная Б., 41 года, поступила в клинику с жалобами на общую слабость, одышку, сердцебиение, отёк лица и нижних конечностей. Из анамнеза известно, что 12 лет назад при лечении по поводу хронического холецистита впервые была выявлена протеинурия — 0,66—1,0 г/л. Лечение не проводилось. В дальнейшем анализы мочи не контролировались. После респираторного заболевания появились выраженные отёки лица, ног, туловища, а также протеинурия до 6,6 г/л. При обследовании определялось наличие у больной анасарки, пониженного артериального давления, пальпировалась плотная, значительно увеличенная печень. Было выявлено повышение уровня креатинина до 0,18 ммоль/л и мочевины до 15 ммоль/л, снижение содержания общего белка в крови до 40 г/л, альбуминов до 22%, увеличение уровня α 2-глобулинов до 28 %, β -глобулинов до 30%. Отмечалось нарушение функциональных проб печени: АлАТ — 2,8 ммоль/(л·ч), АсАТ — 3,5 ммоль/(л·ч). Общий холестерин был повышен до 17,5 ммоль/л; β -липопротеиды — до 180 ммоль/л; СОЭ — до 65 мм/ч. Суточная потеря белка составила 22 г/л. При сканировании печени получены данные, указывающие на значительные диффузные изменения. Результаты исследования биоптата печени: отложение амилоида по ходу синусоидов, лимфогистиоцитарная инфильтрация портальных трактов, атрофия гепатоцитов. Биопсия почки: реакция на амилоид — отрицательная, клубочки не изменены, дистрофические и атрофические изменения канальцев. Через 5 мес, несмотря на проводимую терапию, больная умерла при развитии нефротического

го криза на фоне сердечно-сосудистой и почечной недостаточности. Данные гистологического исследования: надпочечников — амилоидные массы в жировой клетчатке, сосудах, периневральном пространстве; языка — амилоидные массы в стенках кровеносных, лимфатических сосудов, периневральном пространстве; щитовидной железы — амилоидные массы; селезёнки — амилоидные массы по всей пульпе; почек — амилоидные массы в единичных сохранившихся клубочках, строме, стенках сосудов, под эпителием канальцев (размер 13×7×6 см, масса — 350 г); сердца — амилоидные массы в стенках мелких артерий и межмышечных прослойках, септический миокардит; поджелудочной железы — амилоидные массы; печени — диффузное отложение амилоидных масс. Патогистологический диагноз: идиопатический (первичный) амилоидоз с поражением щитовидной железы, сердца, печени, селезёнки, поджелудочной железы, почек, осложнённый хронической почечной недостаточностью.

Особенностью данного случая было отсутствие амилоида в биоптате почки, что может быть связано с недостаточным количеством почечной ткани, полученной при биопсии. Следует также отметить сложность прижизненной верификации амилоидоза, и прежде всего его первичного варианта.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты показали определённые трудности ранней клинической диагностики амилоидоза. Традиционное представление о амилоидозе, как о заболевании со стадийным течением, не всегда подтверждалось нашими исследованиями. Важным являлась возможность триггерного действия респираторно-вирусных и бактериальных (в том числе стрептококковой) инфекций, что указывает на необходимость углублённого исследования противoinфекционного иммунитета при амилоидозе.

Как правило, клинико-функциональная характеристика дополняет морфологическую. При этом, с нашей точки зрения, достаточно информативными при амилоидозе являются исследования β 2-микроглобулина в крови и моче. Эти исследования при сопоставлении с морфологическими данными показывают важную роль тубулоинтерстициальных изменений при амилоидном поражении. Прогрессирование интерстициальных повреждений часто опережает клубочковые поражения и, возможно, при амилоидозе является главным фактором эволюции НС в почечную недостаточность, так как были выявлены корреляции между протеинурией и тяжестью тубулоинтерстициального компонента.

Более частый, чем при гломерулонефрите, полный, распространённый характер НС при амилоидозе, сохранение и даже нарастание его проявлений по мере развития почечной недостаточности может указывать не только на тотальный характер поражения почечных струк-

тур, но и частое поражение печени, сводящее к минимуму возможности компенсации обменных нарушений. Характер липидных нарушений практически не отличался от этих показателей при НС другой этиологии и больше зависел от функциональной способности почек и уровня альбуминов в крови [6]. Кроме того, полученные нами данные о микроциркуляторном нарушении лимфатического звена, отложении амилоида в лимфатических капиллярах указывают на дополнительные механизмы нарушений перитубулярного кровотока, что также, на наш взгляд, может усиливать склеротические процессы в нефроне. Не исключено, что перегрузка вакуольного аппарата эпителия канальцев белком и амилоидными массами, как и в случае гломерулонефрита [3], может вызвать дополнительное проникновение белков с антигенными свойствами в интерстиций, стимулируя там воспаление и последующий склероз [16].

Проведённые исследования не подтверждают наличия корреляций между распространённостью амилоидных отложений в почке и выраженностью экстраренальных проявлений заболевания, а также каких-либо особенностей течения НС, связи с характером подлежащего заболевания, вызвавшего амилоидоз. Отмечена низкая 5-летняя выживаемость — 42,0%, несколько ниже, чем в других исследованиях [8, 11, 15], что, вероятно, было связано с наличием в группе обследованных достаточно большого числа пациентов с нефротическим синдромом и почечной недостаточностью.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, полученные нами данные указывают на определённые сложности прижизненной верификации амилоидоза. Наиболее информативным и достоверным методом диагностики амилоидоза следует считать результаты нефробиопсии.

При амилоидозе достаточно часто выявлялось наличие отягощённого по некоторым хроническим заболеваниям анамнеза, развитие и обострение заболевания после респираторных инфекций; возраст — в основном старше 40 лет; частое наличие распространённого, полного НС с селективным характером протеинурии почти у половины обследуемых; сохранение и даже нарастание проявлений НС по мере развития почечной недостаточности; высокий уровень перекисного окисления липидов; отсутствие корреляции между степенью отложения амилоида и полнотой развития НС; значительная выраженность тубулоинтерстициальных изменений и нарушений микроциркуляции,

выявленных на ультраструктурном уровне, коррелирующих с тяжестью протеинурии; а также низкая 5- и 10-летняя выживаемость.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кочубей Л.Н., Виноградова О.М., Серов В.В., Васильева Н.А. Прогноз и выживаемость больных вторичным амилоидозом (анализ 146 случаев) // Тер. арх.—1993.—№ 6.—С. 48—54.
2. Мухин Н. А. Клинические проблемы амилоидоза почек // Клин. мед.—1983.—№ 10.—С. 12—17.
3. Плоткин В. Я. Механизмы протеинурии при нефротическом синдроме // Нефротический синдром / Ред. С.И. Рябов.—СПб., 1992.—С. 268—296.
4. Полянцева Л.Р., Тареева И.Е. Протеинурия и нефротический синдром // Нефротический синдром / Ред. И.Е. Тареева.—М., 1995.—Т. 1.—С. 241—249.
5. Смирнов А.В. Амилоидоз у больных с хронической почечной недостаточностью, получающих лечение гемодиализом // Нефрология.—1997.—№ 2.—С. 32—36.
6. Сринивас К.В., Неверов Н.И., Колоидзи Н.В. Липиды крови при амилоидозе почек // Урол. и нефрол.—1993.—№ 1.—С. 28—31.
7. Ставская В. В. Особенности вторичного нефротического синдрома при некоторых заболеваниях // Нефротический синдром / Ред. С.И. Рябов.—1992.—С. 165—181.
8. Цыкин Д. Б., Шулуто Б. И., Зусь Б. А. Морфогенез и течение амилоидоза // Тер. арх.—1985.—№ 6.—С. 53—56.
9. Шишкин А.Н. Нефротический синдром (этиология, патогенез, клинко-морфологические особенности, течение, прогноз, лечение) // Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.—СПб., 1995.—32 с.
10. Шулуто Б.И. Вторичные нефропатии. Клинико-морфологическое исследование.—Л.: Медицина, 1987.—208 с.
11. Browning M. J., Banks R.A., Tribe C.R. Ten years' experience of amyloid clinic. A clinicopathological survey // Quart. J. Med.—1985.—Vol. 54.—P. 213—227.
12. Cutler S. J., Ederer F. Maximum utilization of the life table in analyzing survival // J. chron. Dis.—1958.—Vol. 30.—№ 5.—P. 239—247.
13. Gertz M.A., Kyle R.A. Familial amyloidosis // Mayo Clin. Proc.—1992.—Vol. 67.—P. 428.
14. Glenner G. G. Amyloid and Amyloidosis.—New York, Excerpta Medica, 1980.—P. 141—144.
15. Grimm H. R., Jr., Kenneth H. S., Kasiske B., Keane F. W. Proteinuria as a risk factor for mortality over 10 years of follow-up // Kidney Int., 1997.—Vol. 52, Suppl. 63.—P. S7—S10.
16. Gubler M. C. Renal amyloidosis in children: an ultrastructural study // Appl. Pathol.—1987.—Vol. 5.—P. 116—120.
17. Koch K.M. Dialysis-related amyloidosis // Kidney Int.—1992.—Vol. 41.—P. 1416—1429.
18. Kutkuhn B., Heering P., Grabensee B. Diagnostik der Amyloidosen // Dtsch. med. Wschr.—1988.—Bd. 113, № 23.—S. 948—950.
19. Sarkar B., Singh S., Suri M., Kumar L. Secondary amyloidosis following juvenile chronic arthritis // Indian-Pediatr.—1996.—Vol. 33, № 2.—P. 125—127.
20. Shwalbe S., Holzhauser M., Schaeffer J., Galanski M. β 2-Microglobulin associated amyloidosis: A vanishing complication of long term hemodialysis? // Kidney Int.—1997.—Vol.—52, № 4.—P. 1077—1084.

© Н.Н.Петрова, Н.П.Ванчакова, 1998
УДК 615.214.32:616.61-008.64-036.12-088.38

Н.Н.Петрова, Н.П.Ванчакова

ЛЕРИВОН В ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ, ПОЛУЧАЮЩИХ ЛЕЧЕНИЕ МЕТОДОМ ПЕРМАНЕНТНОГО ГЕМОДИАЛИЗА

N.N.Petrova, N.P.Vanchakova

LERIVON IN TREATMENT OF PATIENTS WITH THE END-STAGE RENAL DISEASE UNDER CHRONIC HAEMODIALYSIS

Научно-исследовательский институт нефрологии, кафедра психиатрии с курсом психосоматики
Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова, Россия

РЕФЕРАТ

Болевой синдром у больных, получающих лечение хроническим гемодиализом, сопряжен со значительным ограничением их функционирования, психическими расстройствами и особенностями личности, существенно снижает качество их жизни. Использование в терапии психофармакологических средств, в частности антидепрессанта леривон, может способствовать повышению эффективности лечения болевого синдрома и улучшению психосоциальной и физической реабилитации больных.

Ключевые слова: гемодиализ, адаптация, боль.

ABSTRACT

Pain in renal patients treated by chronic haemodialysis is associated with significantly lower functioning, mental disorders and personal traits and diminishes their quality of life. Psychopharmacological treatment and Lerivon, in particular, can increase the effectiveness of psychosocial and physical rehabilitation of the patients.

Key words: haemodialysis, adaptation, pain.

ВВЕДЕНИЕ

Лечение терминальной стадии хронической почечной недостаточности (ХПН) методом перманентного гемодиализа (ГД) сопряжено с целым рядом психотравмирующих воздействий, выраженными метаболическими, иммунологическими, биохимическими изменениями в организме. ГД представляется возможным рассматривать не только как уникальный метод лечения, но и как новую искусственную форму жизни, сопряженную с постоянной витальной угрозой. В связи с совершенствованием техники ГД и увеличением на этом фоне продолжительности жизни больных актуализируется проблема их психической адаптации к специфической жизненной ситуации. Назрела необходимость мультидисциплинарного подхода, который бы обеспечил нивелировку факторов, препятствующих успешной адаптации к болезни.

Борьба с болью до настоящего времени — одна из актуальных проблем медицины. Боль определяется как неприятный чувственный опыт, ассоциируемый с реальным или потенциальным повреждением. Боль представляет собой сложный психофизиологический феномен, включающий не только гуморальные, гемодинамические, но и психические проявления [5—7]. Синдром боли — многоуровневая патологическая система, формирование и клиническое выражение которой является результатом патологической интеграции соматической и психической составляющих [10, 12]. Наличие боли сопряжено с появлением особенностей поведения и изменений личности больных, психосоциальным стрессом в связи со снижением возможностей функционирования, что не может не отражаться на успешности адаптации к болезни и лечению, качестве их жизни [1, 2, 8, 15, 16]. Отмечен прямой па-

раллелизм между уровнем боли и выраженностью тревожно-депрессивных расстройств, снижением самооценки и поведенческими нарушениями [14, 17]. С другой стороны, особенности психического реагирования на боль могут служить фактором ее хронификации [13]. В последнее время разрабатывается мультидисциплинарный подход к решению проблемы боли, говорят о необходимости включения в рутинные методы психиатрического лечения болевых расстройств [3, 4, 9, 11]. В литературе имеются указания, что мультимодальная реабилитация с учетом психологических аспектов способствует увеличению свободных от боли часов, уменьшению лекарственной зависимости и уровня боли [18].

Боль, продолжающаяся непрерывно более 3–6 мес, квалифицируется как хроническая. Больные, получающие лечение перманентным ГД, испытывают хронический болевой синдром, обусловленный систематической пункцией артериовенозной фистулы во время сеанса ГД, в большинстве случаев имеет место боль, обусловленная костными изменениями вследствие гиперпаратиреоза, сердечно-сосудистой и другой сопутствующей патологией и осложнениями ХПН и ГД. Тем не менее, проблема боли на ГД остается не достаточно исследованной.

Целью исследования явилось улучшение психической адаптации больных в ситуации хронической витальной угрозы, обусловленной ХПН и лечением ГД. В связи с этим в задачи исследования входила, в частности, оценка болевого синдрома у больных, получающих ГД, и его динамики на фоне включения в обычные методы курации этих больных психофармакологической коррекции.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 12 больных, которые получали лечение в отделении хронического гемодиализа СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. Средний возраст — $36 \pm 1,2$ года. Заболеванием, приводившим к ХПН, являлся гломерулонефрит. ГД был начат при ХПН IIIA ст. Отмечена значительная длительность хронического заболевания почек в целом ($14,9 \pm 9,0$ года) и гипертензии ($8,6 \pm 5,4$ года). Давность ХПН составила $4,3 \pm 0,4$ года. Возраст начала болезни — $24,7 \pm 1,3$ года, промежуток времени от начала заболевания до лечения ГД — $9,9 \pm 0,8$ года. Пациенты были на этапе стабильного ГД (длительность — $45,2 \pm 17,6$ мес). Адекватный ГД с продолжительностью сеанса 5–6 ч проводился с частотой 3 раза в неделю на аппаратах «искусственная почка» фирм «Althin»,

«Gambro-AK10» с применением капиллярных диализаторов, бикарбонатного диализующего раствора и системы очистки воды.

Показанием для назначения леривона явились жалобы на наличие боли, которая не купировалась стандартной медикаментозной терапией, включавшей, в частности, сосудорасширяющие препараты, средства, улучшающие метаболизм, коррекцию анемии и артериальной гипертензии, препараты кальция, при развитии костных изменений — препараты витамина D₃. Леривон (Lerivon—Mianserin) — антидепрессант с седативным компонентом действия, относится к пиперазино-адепиновым соединениям, что отличает его от трициклических антидепрессантов. Следствием этого является отсутствие холинолитического эффекта. По силе воздействия сопоставим с другими современными антидепрессантами, максимальная концентрация может быть достигнута при однократном в течение суток приеме препарата. Выбор этого препарата для больных, получающих ГД, представлялся целесообразным в связи с его анксиолитическим и снотворным действием, так как данному контингенту больных свойственны повышенная частота и выраженность тревожных и сомнических расстройств. Учитывалось, что показаниями для леривона могут быть различные варианты депрессивных расстройств: эндогенная, психогенная и соматогенная депрессии. Особенностью депрессивных расстройств, развивающихся в условиях лечения ГД, как показали наши предыдущие исследования, является взаимодействие психогенных, соматогенных и эндогенных факторов в развитии аффективных расстройств, а также выраженный тревожный компонент депрессии. Для больных, находящихся на гемодиализной терапии, актуальна возможность сочетания препарата с гипотензивными средствами ввиду наличия вторичной, некорректируемой в ходе ГД гипертензии. Леривон применялся в средних терапевтических дозах (30–60 мг/сут), как правило, на ночь, хорошо переносился больными. Из побочных эффектов наблюдалась невыраженная заторможенность. Длительность терапии — 4 нед.

Больные были обследованы с помощью теста реактивной и личностной тревожности Спилберга—Ханина и шкалы самооценки депрессии Зунга. Для оценки болевого синдрома применялась модификация Дартмутской анкеты боли, которая считается высокочувствительным и адекватным методом исследования боли и включает определение локализации, продолжительности и интенсивности боли, ее качественные характеристики, субъективную оценку больными своего состояния с учетом влияния

боли на настроение и поведение. Опросник был разработан на основе Мак — Гилловского болевого опросника, включающего 3 категории слов дескрипторов боли: сенсорную, аффективную и оценочную. Анализ позволяет дать трехмерную характеристику болевых ощущений: ранговый индекс боли, число дескрипторов и показатель интенсивности.

В исследовании была использована экспериментально-психологическая методика для оценки качества жизни SF-36 Health Status Survey, которая позволяет оценить удовлетворенность больных своим физическим, психическим состоянием, социальным функционированием и отражает субъективную характеристику степени выраженности болевого синдрома.

Методика содержит ряд шкал, составленных таким образом, что более высокая оценка (в баллах) указывает на лучшее состояние здоровья. Например, высокий балл по шкале боли свидетельствует об отсутствии болевого синдрома: чем выше оценка по этой шкале, тем меньше выраженность боли.

Полученные данные обработаны статистически с помощью критерия Стьюдента и линейного корреляционного анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Личностная тревожность обследованных больных была заметно повышена по сравнению с нормой ($52,8 \pm 13,1$ балла). Реактивная тревожность также была высокой — $48,3 \pm 12,1$ балла, что свидетельствовало о наличии тревожных расстройств.

Во всех случаях объективно наблюдалась клинически очерченная депрессия, уровень депрессии, согласно самооценке больных, составил $58,5 \pm 12,5$ балла. Фон настроения был снижен, но без выраженной подавленности, отмечались психическая напряженность, пессимизм в оценке перспектив. Двигательные расстройства как заторможенность, так и ажитация не были выражены. Наблюдалась диссомния, преимущественно в виде инсомнии и интрасомнических нарушений (поверхностный сон с пробуждениями).

Результаты обследования по методике SF-36 выявили значительную интенсивность болевого синдрома. Общее состояние физического здоровья было снижено по сравнению со здоровыми в 2 раза: заметно снижены активность, способность к выполнению различных видов повседневной деятельности. Исключение составили показатели общего психического здоровья и влияния эмоционального состояния на ролевое функционирование (табл. 1).

Индекс боли как интегральный показатель болевых ощущений по Дартмутской шкале колебался от 0,61 до 0,93 баллов и составил $0,69 \pm 0,2$ балла.

Характеристика боли продемонстрировала, что в описании болевого синдрома обследованные больные используют чаще среднее количество слов, от 4 до 17 (минимум — 0, максимум — 20). Для ее качественной характеристики нередко использовались такие определения, как «долбящая, сверлящая, стискивающая, жгучая, пронизывающая, выкручивающая, зудящая, грызущая, ледяная, угнетающая, изматывающая, ужасающая» боль. Больные с акцентуацией характера по истероидному типу воспринимали боль «как пытку», как «невыносимую» (2 случая).

Интенсивность боли колебалась от 4 до 7 баллов (максимальная степень — 10 баллов).

Снижена количественная оценка по разделу активной деятельности: показатель колеблется от 0 до 7 баллов и у обследованных больных находится в пределах 0—3 балла. Необходимость принимать лекарства и обращаться к врачу не выходила за пределы средних показателей: минимум — 0, максимум — 6 баллов по данным методики.

Позитивная оценка боли включала показатели самовосприятия больных (минимальное значение показателя — 7, максимальное — 35). У гемодиализных пациентов этот показатель ниже среднего.

Количество часов на протяжении суток, проведенных без боли, колебалось у обследованных больных от 0 до 20 и составило $12,8 \pm 8,6$ ч.

Результаты исследования показали, что, чем выше личностная тревожность больных и уро-

Таблица 1
Качество жизни больных при лечении перманентным гемодиализом

Показатель качества жизни	Гемодиализ		Достоверность различий, р	Здоровые	
	$\bar{X}$	m		$\bar{X}$	m
PF	65,6	21,3	< 0,01	96,0	21,2
RP	59,8	17,4	< 0,01	90,0	19,8
BP	36,9	22,2	< 0,001	89,7	19,1
GH	64,6	10,5	< 0,01	73,2	17,6
VT	54,0	7,9	—	62,2	14,2
SF	45,2	10,0	< 0,001	85,0	18,8
RE	67,9	40,5	—	65,0	15,0
MN	66,9	9,5	—	63,3	14,5

Примечание. PF — способность к физическим нагрузкам; RP — влияние физического состояния на ролевое функционирование; BP — болевой синдром; GH — общее состояние здоровья; VT — физическая активность, энергичность; SF — социальное функционирование; RE — влияние эмоционального состояния на ролевое функционирование; MN — психическое здоровье.

Таблица 2

Характеристика психического состояния и болевого синдрома в динамике лечения леривоном у больных, получающих перманентный гемодиализ

Показатель	До лечения, $\bar{X} \pm m$	После лечения, $\bar{X} \pm m$	Достоверность различий, p
Уровень депрессии по шкале Зунга (баллы)	58,5±12,5	46,7±11,7	<0,05
Уровень тревожности по шкале Спилбергера—Ханина (баллы): личностной реактивной	52,8±13,1 48,3±12,1	49,8±12,9 38,7±10,2	<0,05
Данные Дартмутского болевого опросника:			
негативные показатели			
количество слов, характеризующих боль (0—20)	10,8±5,7	6,4±2,1	<0,05
наивысший уровень боли за последние 24 ч (0—10 баллов)	5,5±1,4	3,5±1,1	<0,05
пассивное поведение, ч	2,4±0,7	1,9±0,3	
общее количество принятых медикаментов	4,3±1,2	3,1±1,1	
позитивные показатели			
самовосприятие на фоне боли, 7—35 баллов	15,7±7,1	20,2±9,8	<0,05
количество часов без боли	12,8±8,6	18,7±8,9	<0,05
активное поведение, ч	6,0±1,8	7,1±2,1	
удовлетворение, 0—7 баллов	1,5±0,2	2,0±0,3	
Индекс боли	0,69±0,2	0,46±0,2	<0,05

вень депрессии, тем выраженнее алгические феномены при лечении ГД ($r = 0,52$ и $0,46$; $p < 0,05$).

На фоне терапии леривоном отмечалась положительная динамика психического состояния больных (табл. 2). Субъективно больные обнаруживали повышение настроения, уменьшение чувства беспокойства, тревожного ожидания, отчетливую нормализацию сна. Выявлена тенденция к уменьшению выраженности тревоги и депрессии по данным экспериментально-психологических методик. Положительная динамика наблюдалась в отношении болевого синдрома. Наиболее заметное улучшение наступило по показателям интенсивности боли, свободы от боли, влияния боли на психическое состояние. Изменилась качественная характеристика боли, она стала восприниматься как более терпимая.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные данные свидетельствуют о значительной длительности болевого синдрома у больных, получающих ГД, в течение дня, что не может не отражаться на функционировании больных, ограничивает их жизнедеятельность. У больных с болевым синдромом отчетливо преобладает пассивное поведение над деятельностью, связанной с физической активностью

($p < 0,05$). Очевидно страдает сфера деятельности, сопряженная с получением удовольствия: развлечения, любимая работа, секс. Переживание боли во всех случаях ярко эмоционально окрашено. Наличие боли в значительной степени вызывает чувство беспомощности, напряженность, встревоженность, подавленность, раздражительность больных, нарушает способность к концентрации внимания и повышает утомляемость. Потребность в медицинской помощи, зависимость от лекарственной коррекции боли у обследованных больных представляется возможным расценить как умеренно выраженную. Отсутствие статистически значимых положительных изменений по показателю активности на фоне терапии, в том числе психотропной, обусловлено, возможно, влиянием соматогенных факторов, связанных непосредственно с лечением ГД, например наличие астенического синдрома вследствие ане-

мии, что является типичным для этих пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У больных, получающих лечение ГД, значительное влияние на психическую адаптацию и психо-социальную реабилитацию оказывает, в силу своей выраженности, болевой синдром. Боль, возникающая в условиях ГД, обнаруживает взаимосвязь с аффективными расстройствами и с личностными особенностями больных. Психофармакологическая коррекция психического состояния больных с помощью антидепрессанта леривона способствует не только улучшению их эмоционального состояния, но и снижению выраженности болевых ощущений, что может содействовать повышению качества их жизни. Использование леривона может быть эффективным и целесообразным у больных с тяжелой соматической патологией и депрессивными расстройствами смешанной этиологии, с выраженным тревожным компонентом, а также с болевым синдромом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Anderson K.O., Dowds B.N., Pelletz R.E. et al. Development and initial validation of a scale to measure self-

efficacy beliefs in patients with chronic pain // *Pain*.—1995.—Vol. 63, № 1.—P. 77—84.

2. Bachanas P.J., Blount R.L. The behavioral approach—avoidance and distress scale: an investigation of reliability and validity during painful medical procedures // *J. Pediatr. Psychol.*—1996.—Vol. 21, № 5.—P. 671—681.

3. Barkin R.L., Lubenow T.R., Bruehl S. et al. Management of chronic pain. Part II. [Review] // *Disease-A-Month*.—1996.—Vol. 42, № 8.—P. 457—507.

4. Budde H.G. Psychologische Schmerztherapie // *Z. Gastroent.*—1996.—Vol. 34, Suppl. 2.—P. 85—88.

5. DeGood D.E., Kiernan B. Perception of fault in patients with chronic pain // *Pain*.—1996.—Vol. 64, № 1.—P. 153—159.

6. Erdal K.J., Zautra A.J. Psychological impact of illness downturns: a comparison of new and chronic conditions // *Psychol. Aging*.—1995.—Vol. 10, № 4.—P. 570—577.

7. Honore J., Henon H., Naveteur J. Influence of eye orientation on pain as a function of anxiety // *Pain*.—1995.—Vol. 63, № 2.—P. 213—218.

8. Karoly P., Ruehlman L.S. Motivational implications of pain: chronicity, psychological distress, and work goal construal in a national sample of adults // *Health Psychol.*—1996.—Vol. 15, № 5.—P. 383—390.

9. Koenig T.W., Clark M.R. Advances in comprehensive pain management // *Psychiatr. Clinics North Amer.*—1996.—Vol. 19, № 3.—P. 589—611.

10. Large R.G. Psychological aspects of pain // *Ann. rheumat. Dis.*—1996.—Vol. 55, № 6.—P. 340—345.

11. Lynch R.T., Agre J., Powers J.M., Sherman J. Long-term follow-up of outpatient interdisciplinary pain management with a no-treatment comparison group // *Amer J. Physic. Med. Rehabilitation*.—1996.—Vol. 75, № 3.—P. 213—222.

12. Logan H.L., Risner A., Muller P. Anticipatory stress reduction among chronic pain patients // *Special Care in Dentistry*.—1996.—Vol. 16, № 1.—P. 8—14.

13. Main C.J., Watson P.J. What harm-pain behavior? Psychological and physical factors in the development of chronicity // *Bulletin — Hospital Joint Dis.*—1996.—Vol. 55, № 4.—P. 210—212.

14. Nelson D.V., Novy D.M., Averill P.M., Berry L.A. Ethnic comparability of the MMPI in pain patients // *J. clin. Psychol.*—1996.—Vol. 52, № 5.—P. 485—497.

15. Toomey T.C., Seville J.L., Mann J.D. et al. Relationship of sexual and physical abuse to pain description, coping, psychological distress, and health-care utilization in a chronic pain sample // *Clin. J. Pain*.—1995.—Vol. 11, № 4.—P. 307—315.

16. Toomey T.C., Seville J.L., Mann J.D. et al. Relationship of learned resourcefulness to measures of pain description, psychopathology and health behavior in a sample of chronic pain patients // *Clin. J. Pain*.—1995.—Vol. 11, № 4.—P. 259—266.

17. Varni J.W., Rapoff M.A., Waldron S.A. et al. Chronic pain and emotional distress in children and adolescents // *J. Develop. Behav. Pediatr.*—1996.—Vol. 17, № 3.—P. 61.

18. Vines SW, Cox A, Nicoll L, Garrett S. Effects of a multimodal pain rehabilitation program: a pilot study // *Rehabil. Nurs.*—1996.—Vol. 21, № 1.—P. 25—30, 40.

Уважаемые господа!

Издательство «Эскулап» регулярно выпускает научно-практические медицинские журналы
«Вестник хирургии им. И.И.Грекова»,
«Морфология», «Вопросы онкологии», «Нефрология»,
«Успехи геронтологии» и «Аллергология»

Подписные индексы:

«Вестник хирургии им. И.И.Грекова»	70128
«Морфология»	70020
«Вопросы онкологии»	70152
«Нефрология»	45860
«Аллергология»	86970

Во всех журналах публикуются сообщения о последних и новейших достижениях в соответствующих областях медицины, информация о научных съездах, конгрессах и конференциях, реклама медицинских препаратов, инструментария и аппаратуры.

Издательство «Эскулап» и соответствующие редакции надеются на Ваше активное участие в очередных выпусках журналов. Мы ждем Ваши оригинальные статьи и сообщения. Сроки публикации в журналах по сравнению с периодом до 1995 г. сокращены.

Наш адрес: **197110, Санкт-Петербург, ул. Большая Зеленина, 43а,**
издательство «Эскулап»

Телефон: **(812) 235-3009**

Телефакс: **(812) 235-0986**

E-mail: **aesculap@mail.wplus.net**



© Коллектив авторов, 1998
УДК 616.611-002-036.65-07

В.В.Ставская, Ю.А.Никогосян, В.А.Титова, И.Б. Варшавская

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ОБОСТРЕНИЙ ХРОНИЧЕСКОГО ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА С ТРАНЗИТОРНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ ФУНКЦИЙ ПОЧЕК

V.V.Stavskaya, Yu.A.Nikogosyan, V.A.Titova, I.B.Varshavskaya

CLINICAL AND MORPHOLOGICAL FEATURES OF EXACERBATED CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS WITH TRANSITORY DECLINE OF RENAL FUNCTION

Кафедра пропедевтики внутренних болезней, Научно-исследовательский институт нефрологии
Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова, Россия

РЕФЕРАТ

Изучены клинические проявления, результаты морфологических и проводившихся в динамике функциональных исследований у 51 больного (23 — с преходящим, 13 — со стабильным снижением азотовыделительной функции почек и 15, составивших контрольную группу с отсутствием ее изменений). Основным признаком транзиторного ухудшения функции почек (ТУФ) было уменьшение клиренса креатинина, увеличение его содержания в крови возникало почти в 2 раза реже (соответственно у 95,6 и 56,6% этих пациентов).

Клиренс кальция был снижен почти у всех наблюдавшихся больных, клиренсы натрия, хлора и неорганического фосфора — у 35—63% пациентов каждой группы. Параллелизма между этими дисфункциями канальцев и величинами клиренса креатинина не было.

У больных с ТУФ все определявшиеся признаки поражения клубочков, канальцев и интерстиция были найдены значительно реже, чем у пациентов с начинавшейся ХПН. Частота отдельных гломерулярных изменений была при ТУФ такой же, как и в контрольной группе, однако мононуклеарная инфильтрация в интерстиции встречалась у этих больных достоверно чаще. Сопоставление индивидуальных результатов функционального и морфологического исследования выявило определенную корреляцию ТУФ с вызывающими уменьшение клубочкового кровотока анатомическими изменениями (сужением просвета артериол и мелких артерий, мононуклеарной инфильтрацией интерстиция и его фиброзом с атрофией канальцев).

Ключевые слова: гломерулонефрит, транзиторное ухудшение функции почек.

ABSTRACT

Clinical, functional and morphologic features of chronic glomerulonephritis were studied in 51 patients. 23 of them had transient, 13 irreversible deterioration of the renal function, 15 made up a control group. The main pattern of transitory decline of the renal function (TDRF) was reduction of the glomerular filtration rate. The elevation of serum creatinine was detected less frequently (in 95.6 and 56.6% of patients respectively). The diminished calcium clearance was found almost in all the patients, sodium chloride and inorganic phosphorus in 35—53% of patients in each group and did not correspond to the value of creatinine clearance. In patients with TDRF all the determined morphological features of glomerular, tubular and interstitial changes were significantly less frequent than in those with irreversible renal failure. The severity of glomerular changes in patients with normal and transitory reduced creatinine clearance and/or increased blood creatinine did not differ, but interstitial fibrosis in the latter was more frequent.

An analysis of individual functional and morphologic findings revealed that TDRF correlated with histopathological features, which could influence the glomerular blood flow (narrower lumen of arterioles or small arterial vessels, mononuclear infiltration and/or fibrosis of interstitium of the renal cortex).

Key words: glomerulonephritis, transitory decline of renal function.

ВВЕДЕНИЕ

Учащение в последние годы эпизодов обратимого ухудшения почечных функций во время обострений хронического гломерулонефрита (ХГН) и острых нефропатий вызывает необходимость в более детальном изучении этих нарушений.

Преходящее увеличение содержания в крови креатинина и/или снижение его клиренса расценивают как неолугоурическую острую почечную недостаточность (ОПН) [6, 8–10, 30] либо выделяют в самостоятельный синдром, который называют *transient decline* [9, 15], *deterioration of renal function* [20, 22], *impaired renal function* [19, 26], в отечественной литературе — транзиторное ухудшение функций почек (ТУФ) [4]. Сведения об одновременно возникающих канальцевых дисфункциях ограничены упоминанием об уменьшении осмолярности мочи [7].

Важной особенностью ТУФ является полное восстановление функциональных нарушений, что отличает его от неоднократно описанного обнаруженного уже при первом обращении больных с ХГН уменьшения клиренса креатинина и увеличения его содержания в крови [18, 22, 26, 27]. Подобное раннее развитие ХПН возможно даже при остром гломерулонефрите [5]. Уменьшение числа пациентов с ХГН и обнаруженными при первом обследовании креатининемией и сниженной фильтрацией с 24% в 1970–1979 гг. до 12% в 1980–1989 гг. объясняют применением более эффективного лечения [12].

У больных с ХГН ТУФ может быть вызвано разными причинами — наиболее часто активацией процесса, реже неблагоприятным влиянием жаркого климата или сауны во время пребывания в санаториях, токсическим действием цитостатиков и других медикаментов [4]. Клинические данные о частом сочетании возникающих во время обострений ХГН эпизодов ТУФ с нефротическим синдромом (НС), а также появляющихся при лечении цитостатиками или пребывании на курорте с гипертензией или большой длительностью болезни [4] позволяют предполагать несколько механизмов развития обратимого ухудшения функций почек.

Вместе с тем, сведения о зависимости функциональных нарушений от особенностей морфологических изменений были получены, главным образом, при изучении закономерностей прогрессирования ХПН. При этом было показано неблагоприятное влияние на азотовыделительную функцию почек как изменений в клубочках, вызывающих ухудшение микроциркуляции и процесса фильтрации [3, 24], так и поражения эпителия канальцев и интерстиция,

особенно протекающих с увеличением его объема [2, 10, 14, 16, 20, 21, 23, 24, 28].

В то же время данные литературы об особенностях морфологических изменений при протекающих с ТУФ обострениях ХГН весьма невелики. В целенаправленных исследованиях зависимости частоты эпизодов обратимого нарушения функции от морфологической формы ХГН найдено не было [4, 26, 27]. В нескольких исследованиях, выполненных группой немецких авторов, описано закономерное сочетание ТУФ с отеком интерстиция и с набуханием цитоплазмы эпителия канальцев без признаков их некроза [7, 10, 21, 30].

В связи с ограниченностью этих сведений и данных о дисфункции канальцев при эпизодах обратимого ухудшения функций почек, в задачи настоящего исследования входило изучение клинических, функциональных и морфологических особенностей протекающих с ТУФ обострений ХГН.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 51 больной, отобранные из числа пациентов, обследованных в морфологической лаборатории Института нефрологии в период с января 1994 до февраля 1996 г. по следующим критериям: наличие результатов комплексного функционального обследования почек (КФО) в динамике, достаточно полные данные о проявлениях ХГН за весь известный период болезни, небольшая длительность заболевания или развитие последнего после полной ремиссии. Мезангиально-пролиферативным гломерулонефритом (МезПГН) страдали 35,3%, мембранозно-пролиферативным (МПГН) — 51,6%, мембранозным и острым гломерулонефритом (МГН и ОГН) соответственно 5,9 и 7,8% наблюдавшихся пациентов. Мужчин было в 2 раза больше, чем женщин (68,6 и 32,4% от всех больных). Средний возраст пациентов составлял $43,1 \pm 1,62$ года. У 90,3% больных заболевание возникло или было выявлено менее чем за год до госпитализации. Благодаря этому биопсия была выполнена в первые 2 мес болезни у 55,1%, на 3–6-м и 7–12-м ее месяце — у 27,4% и 7,8% пациентов. Только у 5 больных нефробиопсия была произведена при 2–4-м обострениях на 2–7-м годе болезни. При оценке окончания обострения полной ремиссией считали СПБ менее 0,3 г/сут, исчезновение белка в разовых анализах мочи, наличие в ее осадке не более 3–4 эритроцитов в поле зрения.

О функциях клубочков судили по клиренсу креатинина и его содержанию в сыворотке крови, причем учитывали результаты всех прове-

денных за известное время болезни определенных величин этих показателей. Признаками ТУФ считали увеличение креатинина крови свыше 0,135 ммоль/л и/или выявление величин его клиренса, не достигавшие 65 мл/мин. Для оценки функций канальцев определяли коэффициенты очищения от кальция, натрия, хлора и неорганического фосфора, проводили пробу Зимницкого.

При исследовании биоптатов была использована световая микроскопия с полуколичественной оценкой изменений и электронная микроскопия с качественной оценкой. Особое внимание было обращено на показатели, которые могли влиять на ухудшение функции почек. Для суждения о состоянии микроциркуляции в клубочках оценивали наличие сужения просветов капилляров в результате отека и пролиферации эндотелия, сдавление петель за счет расширения мезангия, пролиферации мезангиальных клеток, значительной гипертрофии подоцитов, образования полулуний. Рассчитывали процент клубочков с сегментарным склерозом и полностью склерозированных. В канальцах оценивали выраженность дистрофии эпителия, наличие эритроцитов в их просветах. В интерстиции определяли площадь его фиброза с атрофией канальцев и мононуклеарного инфильтрата. Степени сужения просветов мелких артерий и артериол оценивали по соотношению ширины просвета с толщиной стенки [25].

При статистической обработке материала использовали точный метод Фишера, обычный и парный критерии Стьюдента, а также коэффициент корреляции.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При оценке индивидуальной динамики показателей азотовыделительной функции почек выявили 3 варианта их изменений. У 15 больных (1-я группа — контрольная) она оставалась

сохранной, у 23 перед биопсией имелись нормализовавшиеся в последующем уменьшение клиренса креатинина и/или креатининемия (2-я группа — с ТУФ) и у 13 пациентов подобные изменения этих показателей полностью не исчезли (3-я группа — с переходом в ХПН) (табл. 1). У трех подобных больных почечная недостаточность быстро прогрессировала и закончилась их смертью через 3, 4,5 и 10 мес после начала болезни. У остальных пациентов, входивших в 3-ю группу, имевшиеся при выписке нарушения азотовыделительной функции почек при последующем наблюдении (до 1 года 4 мес) сохранялись и соответствовали у 7 из них IB и у 3 — IIA степени ХПН.

Особо следует отметить, что ТУФ почек проявлялось снижением клиренса креатинина почти в 2 раза чаще, чем увеличением его содержания в крови (см. табл. 1). Изолированное изменение каждого из этих показателей имелось соответственно у 43,3% и 4,3%, одновременно — лишь у 52,2% входивших в эту группу пациентов.

Параллелизма между описанными изменениями показателей азотовыделительной функции почек и величинами клиренсов электролитов не было. Наиболее постоянно одинаково часто у больных каждой группы снижался коэффициент очищения от кальция. В разгаре обострения ХГН его средние величины у больных с сохранной и измененной азотовыделительной функцией существенно не различались. Только в конце наблюдения клиренс кальция у пациентов с ХПН стал значимо меньшим, чем у больных контрольной группы (см. табл. 1).

Перед биопсией величины коэффициентов очищения натрия, хлора и неорганического фосфора были снижены достоверно реже, чем клиренс кальция ($p < 0,01$ и $p < 0,001$), причем частота подобных нарушений была у пациентов отдельных групп сходна. Вместе с тем, последующая динамика описанных нарушений была у

Таблица 1

Частота и характер изменений показателей комплексного функционального обследования

Группа	Время исследования	Увеличение креатинина в крови		Уменьшение клиренса						
				Креатинина		Кальция		Натрия	Хлора	Фосфора
		Частота, %	$\bar{X} \pm m$	Частота, %	$\bar{X} \pm m$	Частота, %	$\bar{X} \pm m$	Частота, %	Частота, %	Частота, %
1-я	А	—	0,093±0,05	—	85,3±3,82	83,3	0,48±0,11	46,1	33,3	33,3
	Б	—	0,089±0,64	—	95,2±5,86	83,3	0,60±0,11	25,0	33,3	31,2
2-я	А	56,6	0,158±0,017**	95,6	47,4±2,46**	90,9	0,47±0,47	34,7	30,4	43,4
	Б	—	0,109±0,05	—	88,5±3,94	90,9	0,56±0,08	8,7	13,6	13,6
3-я	А	92,3	0,197±0,01**	100,0	33,3±3,98**	100,0	0,33±0,07	53,8	30,7	53,9
	Б	92,3	0,30±0,01**	100,0	39,9±4,78**	92,3	0,33±0,07*	69,2	30,7	38,4

Примечание. А — перед биопсией; Б — в конце наблюдения. Достоверность различий с группой 1: * $p < 0,01$; ** $p < 0,001$.

них не одинакова. Частота снижения клиренса хлора за время наблюдения не изменилась, фосфора и особенно натрия возросла у пациентов 3-й группы и уменьшилась у больных с сохранной или с транзиторно сниженной функцией почек (см. табл. 1).

Концентрационная способность почек была уменьшена в разгаре обострения у 41,6% больных 1-й, 39,3% 2-й и 75,0% пациентов 3-й группы (различия не достоверны). Поскольку почти все больные еще продолжали получать в это время диуретики, судить о суточном, дневном и ночном диурезе представлялось не правомерным.

В отличие от канальцевых дисфункций клинические проявления заболевания имели у пациентов каждой группы некоторые особенности. Обострения ХГН протекали несколько легче у больных с сохранной функцией почек, с более частым повышением АД и полостными отеками при ТУФ и наиболее тяжело в случаях необратимого снижения функций почек. У пациентов с начинающейся ХПН гипертензия, в том числе стабильная, НС, массивные и полостные отеки, выраженная эритроцитурия наблюдались достоверно чаще, чем у пациентов контрольной группы. Кроме того, отличительной особенностью больных 3-й группы был также более пожилой их возраст (табл. 2) и отсутствие полных ремиссий, наступивших у 26,6% пациентов с сохранной функцией и 34,8% с ТУФ. Выявленные различия в частоте отдельных клинических проявлений обострений ХГН и их исходов позволяли предполагать неодинаковую тяжесть почечного поражения у больных сформированных групп.

Частота отдельных морфологических форм ХГН была у больных разных групп сходна. У пациентов с ТУФ МезПГН и МПГН были обнаружены одинаково часто (соответственно у 43,5% и 38,2% больных). У больных 1-й и 3-й группы МПГН встречался несколько чаще (у 60,0 и 61,5% входивших в них пациентов), нежели МезПГН, однако эти различия были не достоверны.

Частота признаков, которые могут быть расценены как проявление активности ХГН, — выраженная пролиферация мезангиальных клеток и расширение мезангия с сужением просвета капилляров клубочков, моноклеарная инфильтрация интерстиция — была у больных контрольной и остальных двух групп сходной, а необратимых изменений (сегментарного склероза более, чем в 30% клубочков в препарате, фиброза интерстиция с атрофией канальцев, сужения просвета мелких артерий и артериол) существенно меньшей, чем при уже стабильном нарушении функции почек (табл. 3). У пациентов с ТУФ значимо чаще, чем у больных с со-

хранной функцией, выявлялся только фиброз интерстиция с атрофией канальцев. В то же время все приведенные в табл. 3 морфологические изменения определялись при обратимом ухудшении функции достоверно реже, нежели при уже начавшейся ХПН.

Подобные соотношения позволяют предполагать, что снижение клиренса креатинина и увеличение его содержания в крови могут в зна-

Таблица 2

**Частота клинических проявлений ХГН
в период биопсии (%)**

Признаки	Группы больных		
	1-я, n=15	2-я, n=23	3-я, n=13
НС	40,0	47,8	69,2*
Гипертензия,	40,0	78,3**	100,0***
в том числе стабильная	20,0	21,7	69,3***
Отеки	60,0	73,8	84,6
в том числе массивные	6,7	30,4*	53,8**
Эритроцитурия,	80,0	78,2	100,0
в том числе более 70	6,7	26,1	38,5*
в поле зрения			
Достигнута ремиссия,	60,0	56,6	84,9
в том числе полная	26,6	8,7	0
Возраст 51—60 лет	13,4	34,8*	69,3***

Примечание. Достоверность различий с 1-й группой:
* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

Таблица 3

**Частота отдельных морфологических изменений
у больных с разной функцией почек**

Признаки	Группы больных		
	1-я, n=15	2-я, n=23	3-я, n=13
Сужение просветов клубочковых капилляров	11	13	11**
Выраженное расширение мезангия	11	15	13*
Выраженная пролиферация мезангиальных клеток	11	16	13*
Небольшие полулуния менее чем в 50% клубочков в препарате	2	1	4*
Сегментарный склероз более чем в 30% клубочков в препарате	2	1	8*,***
Моноклеарный инфильтрат в интерстиции, 30—70% препарата	1	0	4*
Эритроциты в просветах канальцев	4	14	1*
Фиброз интерстиция с атрофией канальцев, >30% площади препарата	1	11*	12***
Сужение просветов мелких артерий и артериол	3	7	10***

Примечание. Достоверность отличий (точный метод Фишера): • $p < 0,05$; •• $p < 0,01$ группы 2 и 3 от группы 1; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ группы 3 от группы 2.

чительной мере зависеть от возникающего вследствие поражения гломерул и интерстиция нарушения почечного кровотока, а обратимость этих функциональных нарушений — от степени возможного восстановления почечных структур при затихании обострения. Более частое, нежели у больных контрольной группы наличие у пациентов с ТУФ фиброза интерстиция не позволяет исключить, что уменьшению клиренса креатинина могут способствовать ранее имевшиеся изменения почечной ткани.

Поскольку лишь у трех пациентов 2-й группы с фиброзом интерстиция известная длительность болезни превышала 4 мес, объяснить его развитие длительностью процесса трудно. Определенное значение в развитии предшествующего повреждения почечной ткани могли иметь и возрастные различия больных. К приведенным в табл. 2 данным следует добавить, что большинство больных 2-й и 3-й группы с фиброзом интерстиция были старше 51 года.

Более полно о соотношении отдельных морфологических изменений и результатов функционального обследования позволило судить сопоставление этих показателей у каждого больного. При суммации полученных данных численно достаточно представительные группы могли быть сформированы только при объединении всех пациентов. Даже при такой их группировке число больных с неизменным коэффициентом очищения кальция (всего 4 из 51) оказалось слишком мало для каких-либо выводов.

Параллелизма между морфологическими изменениями и нарушениями функций каналь-

цев не было. Частота уменьшения клиренсов натрия, хлора, неорганического фосфора (за исключением большей частоты последней при сегментарном склерозе клубочков) была при каждом приведенном в табл. 4 изменении отдельных почечных структур такой же или даже меньшей, чем при их отсутствии. В то же время увеличение в крови креатинина, в меньшей мере снижение его клиренса выявлялись у больных с уменьшением просвета мелких артерий и артериол, сегментарным гломерулосклерозом, мононуклеарными инфильтратами в интерстиции, его фиброзе и атрофии канальцев значимо чаще, чем у пациентов, не имевших подобных изменений (см. табл. 4)

Необходимо также указать, что анализ зависимости отдельных функциональных расстройств от каждого из упомянутых в табл. 4 морфологических изменений затрудняло частое их сочетание. У всех больных не только с начинающейся ХПН, но и с неизменной или временно ухудшившейся функцией при поражении интерстиция (его фиброзе и/или наличии мононуклеарной инфильтрации) одновременно имела атрофия, реже дистрофия эпителия канальцев. Подобные тубулоинтерстициальные изменения (ТИИ) имелись и у всех больных с уменьшением просвета артериол и мелких артерий (у 20,0% пациентов 1-й, 30,7% — 2-й и 76,9% — 3-й группы). Вместе с тем, у 44,4% больных с ТИИ изменений просвета мелких сосудов найдено не было. При этих сопоставлениях еще раз подтвердилось, что при каждом из упомянутых анатомических поражений содер-

Таблица 4

Соотношение отдельных морфологических изменений и функциональных нарушений (%)

Морфологические признаки	Наличие признака	n	Частота				
			увеличения креатинина в крови	уменьшения клиренса			
				креатинина	натрия	хлора	фосфора
Изменение эндотелия капилляров	+	28	53,6	60,7	39,2	60,7	39,3
	—	10	70,0	60,0	100,0	100,0	90,0
Изменение просвета капилляров	+	37	54,0	70,2	37,8	27,0	27,0
	—	14	35,7	64,3	50,0	57,1	57,1
Уменьшение просвета мелких артерий и артериол	+	20	70,0**	85,0**	40,0	35,0	40,0
	—	31	35,5	54,8	42,0	25,8	29,0
Сегментарный гломерулосклероз	+	28	67,8**	82,1**	46,4	32,1	53,6*
	—	23	26,0	47,8	34,8	26,0	26,0
Дистрофия эпителия канальцев	+	28	50,0	64,3	35,7	21,4	32,1
	—	23	47,8	69,5	47,8	39,1	52,2
Атрофия эпителия канальцев	+	36	61,1**	77,8**	38,9	22,2	32,1
	—	15	20,0	40,0	46,7	33,3	52,6
Мононуклеарная инфильтрация интерстиция	+	30	66,7***	83,3**	40,0	26,7	43,0
	—	21	19,0	42,8	42,8	33,3	38,0
Фиброз интерстиция и атрофия канальцев	+	35	62,8***	77,1**	28,5	17,1	37,1
	—	16	18,7	43,7	31,2	31,2	50,0

Примечание. Достоверность различий в частоте функциональных нарушений в зависимости от наличия анатомического признака: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

жание в крови креатинина и его клиренс могут быть как в пределах нормальных величин, так и измененными. В связи с неполным совпадением изменений показателей азотовыделительной функции с морфологическими особенностями поражения были рассчитаны коэффициенты корреляции индивидуальных величин процента клубочков с сегментарным склерозом с уровнем креатинина в крови и с его клиренсом. Величины их оказались весьма низкими, особенно для клубочковой фильтрации. У пациентов 1-й группы они составляли соответственно $-0,02$ и $0,08$, 2-й — $0,24$ и $0,008$ и у больных 3-й группы — $0,24$ и $-0,01$.

Полученные данные вызывают сомнение в существовании прямой зависимости найденных функциональных нарушений от отдельных обнаруженных в клубочках, канальцах и/или интерстиции изменений и нуждаются поэтому в специальном обсуждении.

Результаты дополнительно проведенных клинико-морфологических сопоставлений также оказались информативными только при объединении всех больных в одну группу. Сравнение частоты некоторых клинических симптомов у пациентов с наличием или отсутствием отдельных морфологических проявлений ХГН выявило развитие НС преимущественно при изменениях отдельных структур клубочков (подцитов, эндотелия капилляров, сужении их просвета), а гипертензии — при уменьшении просвета артериол и мелких артерий, сегментарном гломерулосклерозе, фиброзе интерстиция и наличии в нем мононуклеарных инфильтратов (табл. 5). Подобные клинико-морфологические соотношения в значительной мере соответствуют современным представлениям о генезе массивной протеинурии и о факторах, способствующих повышению АД.

Обнаруженное при биопсии большое количество эритроцитов в просветах канальцев достоверно коррелировало только со значительным их числом в анализах мочи (100 и более в поле зрения) или эпизодами макрогематурии ($p < 0,001$). У больных с меньшим числом эритроцитов в поле зрения в анализах мочи наличие и отсутствие их в канальцах встречалось одинаково часто.

Несомненный интерес для предсказания исхода обострения может предста-

вить обнаруженная зависимость частоты полных ремиссий от состояния кровотока в клубочках. У пациентов с уменьшением просвета капилляров и/или артериол и мелких артерий, в меньшей степени с сегментарным гломерулосклерозом, нормализация мочи происходила после наступления ремиссии достоверно реже, чем при отсутствии этих изменений (см. табл. 5).

ОБСУЖДЕНИЕ

Как следует из сказанного, снижение функции почек может возникать уже при первых проявлениях ХГН, исчезать при затихании обострения или сохраняться и переходить в ХПН. Необратимые нарушения функции у впервые обратившихся больных с ХГН описаны неоднократно [24, 29] и заметно участились в последнее время.

При морфологическом исследовании различия по наибольшему числу признаков выявлены между 2-й (ТУФ) и 3-й (переход в ХПН) группой. Среди этих признаков были как необратимые изменения — сегментарный склероз клубочков, фиброз интерстиция с атрофией канальцев, сужение просветов мелких артерий и артериол, так и признаки, которые могут быть расценены как показатели активности процесса — выраженная пролиферация мезангиальных клеток и расширение мезангия с сужением просветов клубочковых капилляров, мононуклеарная инфильтрация интерстиция. 3-я группа (переход в ХПН) отличалась от 1-й (без ухудшения функции) тем, что у больных этой группы чаще встречались необратимые изменения. Интересно, что 2-я группа (ТУФ) отличалась от 1-й (без

Таблица 5
Связи некоторых клинических и морфологических проявлений ХГН (%)

Морфологические признаки	Наличие признака	n	Частота		
			НС	гипертензии	полной ремиссии
Изменения эндотелия капилляров	+	28	75,0*	75,5	25,0
	—	12	41,7	75,0	16,6
Изменения ножек подоцитов	+	38	60,5	68,5	21,0
	—	2	—	—	—
Изменение просвета капилляров клубочков	+	37	75,8***	72,9	10,8***
	—	14	14,3	71,4	57,1
Уменьшение просвета артериол и мелких артерий	+	20	70,0*	95,0***	5,0**
	—	31	38,7	58,0	35,5
Сегментарный гломерулосклероз	+	28	21,7	42,8**	10,7*
	—	23	67,8	13,0	39,1
Мононуклеарная инфильтрация в интерстиции	+	30	60,0	83,3***	13,3
	—	21	38,0	38,0	38,0
Фиброз интерстиция и атрофия канальцев	+	35	60,2*	77,1**	17,1
	—	16	31,2	31,2	37,5

Примечание. Достоверность различий при наличии и отсутствии морфологического признака: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

ухудшения функции) только по одному признаку — частоте умеренно выраженного и выраженного фиброза интерстиция с атрофией канальцев, что дает основание предположить, что ТУФ возникает чаще на фоне уже имеющихся необратимых тубулоинтерстициальных изменений. Убедительных данных о большей частоте «активных», обратимых морфологических изменений, т. е. признаков обострения, у больных с ТУФ по сравнению с больными без ухудшения функции почек не выявлено.

Основным признаком ТУФ было у наших больных уменьшение клиренса креатинина, увеличение его уровня в крови происходило почти в 2 раза реже. Аналогичное соотношение частоты изменения этих показателей находили и при этом синдроме, вызванном приемом цитостатиков или пребыванием в санаториях [4]. Подобные данные свидетельствуют, что для диагностики ТУФ определение содержания в крови креатинина, повышение которого некоторые авторы описывают как единственное проявление этого синдрома [7—9, 11, 29, 30], должно быть обязательно дополнено оценкой клубочковой фильтрации.

Каких-либо характерных для ТУФ канальцевых дисфункций с помощью использованных методов исследования мы не нашли, частота уменьшения коэффициентов очищения натрия, хлора и фосфора оказалась при разной азотовыделительной функции почек сходной. Обнаруженное почти у всех больных не только 2-й или 3-й, но и контрольной группы снижение клиренса кальция совпадает с описанием большой частоты этого нарушения при ХГН [2].

Наиболее сложен вопрос о корреляции функциональных и морфологических изменений. Хотя нарушение реабсорбции натрия связывают с поражением эпителия, уменьшением просвета канальцев [3, 10] и отеком мозгового слоя [2], у наших больных частота уменьшения клиренса этого электролита, хлора и фосфора была при наличии и отсутствии отдельных анатомических изменений практически одинакова. Возможно, что эти различия зависят от особенностей использованных в разных исследованиях методик. В то же время выявленный четкий параллелизм между снижением фильтрации либо увеличением содержания в крови креатинина и некоторыми морфологическими изменениями совпадает с данными литературы.

Так, уменьшение клиренса креатинина связывают с пролиферацией эндотелия капилляров клубочков, их сдавлением при увеличении числа мезангиальных клеток или фибропластической трансформацией гломерул [3, 24]. Результаты многочисленных исследований с использованием морфометрии и многофакторного

анализа свидетельствуют о тесной корреляции величин креатинина со степенью дистрофических и атрофических изменений канальцев и увеличением объема интерстиция [2, 7, 8, 10, 14, 17, 23]. С помощью иммунологических методов исследования была установлена зависимость величин клубочковой фильтрации от распространенности поражения щеточной каймы эпителия проксимальных канальцев [20]. Весьма убедительны данные о сочетании транзиторной креатининемии с отеком или фиброзными изменениями интерстиция [11, 16, 21] или с набуханием цитоплазмы эпителия канальцев [29, 30]. Показана также отрицательная корреляция содержания в крови креатинина с общей площадью проксимальных канальцев [21].

В свете этих данных весьма вероятно, что нарушения азотовыделительной функции у наших больных с ТУФ были обусловлены сочетанием нескольких влияющих на характеризующие ее показатели морфологических изменений. В пользу подобного предположения свидетельствует показанный определенный параллелизм между наличием сужения просвета артериол и мелких артерий и ТИИ (мононуклеарными инфильтратами в интерстиции, его фиброзом, дистрофией и атрофией канальцев). В зависимости от тяжести и обратимости каждого из этих морфологических поражений фильтрация и содержание в крови креатинина могли оставаться нормальными, временно или стабильно изменяться.

Сочетанным неблагоприятным влиянием на функциональные показатели нескольких обнаруженных при биопсии морфологических изменений почечной ткани может, вероятно, быть объяснен весьма низкий коэффициент корреляции процента клубочков с сегментарным склерозом с содержанием в крови креатинина и особенно с его клиренсом. Хотя известно, что у больных с тяжелым анатомическим поражением клубочков фильтрация может оставаться неизменной [11], трудно предположить, чтобы такое редкое сочетание имелось у всех наших больных.

Более четкой была корреляция морфологических и клинических проявлений ХГН, свидетельствовавшая о роли изменения подоцитов и капилляров клубочков в развитии НС, уменьшения просвета артериол и мелких артерий и ТИИ в повышении АД. Неожиданной оказалась выявленная зависимость развития полных ремиссий от просвета капилляров, артериол и мелких артерий и сегментарного гломеруло-склероза. Весьма вероятно, что она отражает важное значение вызванного подобными изменениями нарушения микроциркуляции для степени регрессии морфологических проявлений активности процесса.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Целенаправленное изучение функциональной способности почек у больных с ХГН с эпизодами ТУФ показало, что наиболее частым его признаком является снижение клиренса креатинина, а увеличение его содержания в сыворотке крови происходит почти в 2 раза реже. Сходная частота уменьшения коэффициентов очищения кальция, натрия, хлора и неорганического фосфора у пациентов с сохранной, временно или уже стабильно нарушенной азотовыделительной функцией почек не позволяет использовать эти показатели для диагностики ТУФ.

Отсутствие четкого параллелизма между отдельными функциональными расстройствами и особенностями морфологического поражения почечной ткани позволяют предполагать, что на величины клиренса креатинина и его уровня в крови могут оказывать влияние свойственные ХГН морфологические изменения гломерул, поражение эпителия канальцев и увеличение интерстициального давления вследствие фиброза интерстиция и/или появления в нем мононуклеарных инфильтратов.

ЛИТЕРАТУРА

- Ермаков Ю.А., Каюков И.Г., Никогосян Ю.А., Клемина И.К. Оценка связей между ионо- и осмолыделительной способностью почек и отеком интерстиция мозгового вещества у больных хроническим гломерулонефритом // Тер. арх.—1994.—Т. 66, № 6.—С. 23—26.
- Каюков И.Г., Хадикова Н.Г., Ермаков Ю.А. и др. Прогностическое и патогенетическое значение нарушений почечного транспорта кальция при хроническом гломерулонефрите // Нефрология.—1997.—Т. 1, № 2.—С. 66—72.
- Ратнер М.Я. Хронический гломерулонефрит. Функциональное состояние почек // Ренальные дисфункции / М.Я.Ратнер, В.В.Серов, Н.А.Томилина.—М.: Медицина, 1977.—С. 167—180.
- Рябов С.И., Ставская В.В. Варианты транзиторного ухудшения функций почек при хроническом гломерулонефрите // Тер. арх.—1996.—Т. 68, № 11.—С. 62—68.
- Серов В.В., Варшавский В.А. Хронический гломерулонефрит. Морфологические варианты // Ренальные дисфункции / М.Я.Ратнер, В.В.Серов, Н.А.Томилина.—М.: Медицина, 1977.—С. 116—167.
- Тареева И.Е., Мухин Н.А., Потапова А.В. Тубулоинтерстициальные поражения почек в нефрологической клинике // Клини. мед.—1994.—Т. 72, № 1.—С. 64—67.
- Bohle A., Bader R., Grund K.E. et al. Serum creatinin concentration and renal interstitial volume: analysis of correlation in endocapillary (acute) glomerulonephritis and moderately severe mesangioproliferative glomerulonephritis // Virchows Arch., A. Path. Anat. Histol.—1977.—Vol. 188, № 2.—P. 87—96.
- Bohle A., Gise H., Mackensen-Haen S., Stark-Jakob B. Über die Verodung der postglomerularen Kapillaren und deren Einfluss auf die Funktion von Glomerula und Tubuli. Funktionelle Interpretation morphologischer Befunde // Klin. Wschr.—1981.—Bd. 59.—S. 1043—1051.
- Bohle A. Die Bedeutung des Niereninterstitium für die Nierenfunktion // Klin. Wschr. 1982.—Bd. 60.—S. 1186—1190.
- Bohle A., Mackensen-Haen S., Gise H. Significance of tubulointerstitial changes in the renal cortex for the excretory function and concentration ability of the kidney: a morphometric contribution // Amer. J. Nephrol.—1987.—Vol. 7.—P. 421—433.
- Bohle A., Wehrmann M., Bogenschütz O. et al. The long-term prognosis of the primary glomerulonephritis. A morphological and clinical analysis of 1747 cases // Path. Res. Pract.—1992.—Vol. 188, № 7.—P. 908—924.
- Bohomini V., Frasca G.M., Raimondi C. et al. Long-term follow-up of acute renal failure // Nephrol. Dial. Transplant.—1994.—Vol. 9, Suppl. 4.—P. 1—8.
- Chan M.K., Chan K.W., Chan P.C.K. et al. Adult-onset mesangiocapillary glomerulonephritis: a disease with a poor prognosis // Quart. J. Med.—1989.—Vol. 72.—P. 599—607.
- D'Amico G., Minetti L., Ponticelli C. et al. Prognostic indicator in idiopathic IgA mesangial nephropathy // Quart. J. Med.—1986.—Vol. 59.—P. 363—378.
- Glasscock R.J., Alder Sh.G., Ward H.J., Cohen A.H. Primary glomerular diseases // The kidney/ Ed. B.M.Brenner, F.C.Rector.—Philadelphia, 1991.—Vol. 1.—P. 1180—1270.
- Grund K.E., Mackensen S., Gruhner J. et al. Renal insufficiency in nephrosclerosis (transition from benign to secondary malignant nephrosclerosis), correlation between morphological and functional parameters // Klin. Wschr.—1978.—Bd. 56.—S. 1147—1154.
- Hocke D.H., Atkins R.C. Quantitation of the interstitial leukocyte infiltrate in human glomerulonephritis and interstitial nephritis and its functional correlation // Intern. Congress Nephrol., 9-th, Abstracts.—Los Angeles, 1984.—P. 283.
- Holley K.E., Donadio J.V. Membranoproliferative glomerulonephritis // Renal Pathology / Ed C.G. Tischer, B.M. Brenner.—Philadelphia, 1994.—P. 294—329.
- Honcanen E. Survival in idiopathic membranous glomerulonephritis // Clin. Nephrol.—1986.—Vol. 25, № 3.—P. 122—128.
- Howie A.J. Morphometric studies of acute renal failure using anti-brush-border and other antisera // Nephrol. Dial. Transplant.—1994.—Vol. 9, Suppl. 4.—P. 37—39.
- Mackensen-Haen S., Bader R., Grund K.E., Bohle A. Correlations between renal cortical interstitial fibrosis, atrophy of proximal tubulus and impairment of the glomerular filtration rate // Clin. Nephrol.—1981.—Vol. 23, № 15.—P. 167—176.
- Murphy B.F., Tairly K.F., Kincaid-Smith P.S. Idiopathic membranous glomerulonephritis: long-term follow-up in 139 cases // Clin. Nephrol.—1988.—Vol. 30, № 4.—P. 175—188.
- Nicholas J., Stonier C., Davil S.Y. Assessment of tubulointerstitial scarring in human renal biopsy samples: a stereological analysis // Nephrol. Dial. Transplant.—1996.—Vol. 11, № 6.—P. A 109.
- Pankewycz O.G., Sturgill B.C., Bolton W.K. Proliferative glomerulonephritis: postinfectious, noninfectious and crescentic forms // Renal Pathology/ Ed. B.M.Brenner, C.G.Tischer.—Philadelphia, 1994.—Vol. 1.—P. 222—276.
- Pirani C.L. Evaluation of kidney biopsy specimens // Renal Pathology / Ed. B.M.Brenner, C.G.Tischer.—Philadelphia, 1994.—Vol. 1.
- Rosen D., Tornroth T., Bernard D.B. Membranous glomerulonephritis // Renal Pathology/ Ed. B.M.Brenner, C.G.Tischer.—Philadelphia, 1994.—Vol. 1.—P. 258—293.
- Schondorf D.O., Dendorfer U., Brumberg V., Keuneke Ch. Limitations of therapeutic approaches to glomerular disease // Kidney Int.—1995.—Vol. 48, Suppl. 50.—P. 19—22.
- Swainson C.P., Robson J.S., Thomson D., Mac Donald M.K. Mesangiocapillary glomerulonephritis: a long-term study of 40 cases // J. Pathol.—1989.—Vol. 141.—P. 449—468.
- Wehrmann M., Bohle A., Bogenschütz O. et al. Long-term prognosis of chronic idiopathic membranous glomerulonephritis // Clin. Nephrol.—1989.—Vol. 31, № 2.—P. 67—76.
- Wehrmann M., Bohle A., Held H. et al. Long-term prognosis of focal sclerosing glomerulonephritis. An analysis of 250 cases with particular regard to tubulointerstitial changes // Clin. Nephrol.—1990.—Vol. 33, № 3.—P. 115—122.

© А.В.Смирнов, В.В.Козлов, 1998
УДК 616.611-002-036.12-072.5-037

А.В. Смирнов, В.В. Козлов

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ КЛИНИКО-БИОХИМИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В ОЦЕНКЕ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ПРИЗНАКОВ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ МЕЗАНГИАЛЬНО-ПРОЛИФЕРАТИВНОГО ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА

A.V. Smirnov, V.V. Kozlov

PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF CLINICO-BIOCHEMICAL FACTORS IN THE EVALUATION OF MORPHOLOGICAL SIGNS OF PROGRESSING MESANGIAL-PROLIFERATIVE GLOMERULONEPHRITIS

Кафедра пропедевтики внутренних болезней Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова

РЕФЕРАТ

Обследованы 106 больных (55 мужчин и 51 женщина) в возрасте $23,3 \pm 1,0$ лет с гистологически подтвержденным диагнозом мезангиально-пролиферативного гломерулонефрита (МезПГН). На основании клинико-морфологических сопоставлений, было установлено, что в отношении развития склеротических процессов в почечной паренхиме имеют значение возраст пациентов (гломерулосклероз, понефронное запустевание), наличие и характер артериальной гипертензии — транзиторная или постоянная (гломерулосклероз, корковый и мозговой интерстициальный склероз), значения диастолического АД (понефронное запустевание). Степень выраженности сосудистого компонента определялась возрастом больных (эластофиброз артерий среднего калибра), длительностью течения гломерулонефрита и значениями систолического АД (эластофиброз артерий среднего калибра, гиалиноз артериол). Морфологические изменения эпителия проксимальных канальцев определялись в основном ведущим клиническим синдромом на момент проведения биопсии. Наиболее выраженные изменения встречались при НС.

При изучении взаимоотношений между биохимическими и морфологическими показателями отчетливо прослеживалась положительная связь склеротических изменений (гломерулосклероз, корковый и мозговой интерстициальный склероз) и дистрофии эпителия проксимальных канальцев со значениями суточной потери белка с мочой.

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что наибольшее прогностическое значение в оценке степени выраженности склеротических изменений почечной паренхимы или дистрофических изменений эпителия проксимальных канальцев у больных с МезПГН имеют значение: возраст пациентов, артериальная гипертензия, выраженность протеинурии.

Ключевые слова: гломерулонефрит, прогрессирование, возраст, артериальная гипертензия, протеинурия.

ABSTRACT

An examination of 106 patients (55 male and 51 female) at the age of 23.3 ± 1.0 years with histologically proved mesangial-proliferative glomerulonephritis (MesPGN) was carried out. On the basis of clinico-morphological correlations it was established that the intensity of sclerotic processes in the renal tissue (glomerulosclerosis) was associated with the patient's age, the presence and character of arterial hypertension — transient or constant — (glomerulosclerotic, cortical and medullary interstitial sclerosis), the level of diastolic blood pressure (BP) (glomerulosclerosis). The intensity of the vascular component correlates with the patient's age (elastofibrosis of the middle size arteries), duration of glomerulonephritis and the level of systolic BP (elastofibrosis of the middle size arteries, hyalinosis of arterioles).

The morphological changes of the proximal tubules epithelium were mainly determined by the clinical syndrome at the moment of renal biopsy. The most pronounced morphological changes were observed in the nephrotic syndrome.

When studying the correlations between the biochemical and morphological signs it was established that sclerotic processes (glomerulosclerosis, cortical and medullary interstitial sclerosis) and dystrophic changes of the proximal tubules epithelium were connected with the level of proteinuria per 24 hs.

The data obtained suggest that the intensity of the sclerotic processes in the renal tissue and dystrophic changes in the proximal tubules epithelium in patients with MesPGN depend on the patients' age, arterial hypertension and the proteinuria intensity.

Key words: glomerulonephritis, progression, age, arterial hypertension, proteinuria.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время основным инструментом в оценке прогноза течения той или иной морфологической формы хронического гломерулонефрита (ХГН) является 10-летняя выживаемость больных. Однако даже в рамках одной морфологической формы ХГН 10-летняя выживаемость может варьировать в широких пределах, что ряд авторов связывают с активностью воспалительного процесса [5, 8] или с частотой его обострений [10, 11].

М. Я. Ратнер и соавт. (1987) различают нефритические и нефротические типы ХГН [6]. В первой группе выделяют максимально активный, активный и неактивный нефритические типы. В качестве эталона активности служит острый нефритический синдром. Во второй группе различают нефротический и нефротически-гипертонический типы ХГН [6]. Скорость прогрессирования гломерулонефрита (10-летняя выживаемость) вне зависимости от морфологической формы заболевания наиболее выраженной была при активно-нефритическом и нефротически-гипертоническом типах ХГН [8].

С. И. Рябовым и В.В. Ставской (1996), на основании систематического учета частоты обострений ХГН, в условиях диспансерного наблюдения за больными были предложены 4 типа течения заболевания [11]. При первом типе отмечались редкие, развивающиеся через 8 лет и более обострения ХГН, при втором — умеренно-выраженные обострения отмечались каждые 4—7 лет, при третьем — обострения регистрировались ежегодно или течение заболевания было непрерывно-рецидивирующим в течение 2 лет и более. О четвертом типе течения свидетельствовал благоприятный характер ХГН на протяжении 13—27 лет, после чего отмечались 1—2 обострения и формировалась хроническая почечная недостаточность (ХПН). Учитывая, что четвертый тип течения может быть распознан только после развития азотемии, авторы рекомендуют в практической работе выделять 3 типа течения [11]. Результаты исследований показали, что 10-летняя выживаемость больных с различными морфологическими формами ХГН оказалась идентичной при одинаковых типах течения заболевания [11].

Схожесть двух приведенных точек зрения очевидна, так как в обоих случаях речь идет об активности основного воспалительного процесса (или его рецидивах) в почечной паренхиме, под которым, как известно, понимается активация гуморальных и тканевых иммунных реакций, закономерно ведущих к развитию склероза [4, 19]. Иначе говоря, чем выраженнее активность воспалительного процесса и чем чаще

отмечаются его обострения, тем быстрее формируется склероз. Данное утверждение находится в полном согласии с традиционной логикой клинициста. Однако из-за отсутствия единой клинической классификации ХГН и общепринятых признаков активности воспалительного процесса (или его обострения) в практической работе не всегда возможно ориентироваться на предложенные критерии. Так, по данным И.Е. Тареевой и соавт. (1981), придерживающихся классификации ХГН Е. М. Тареева, различия в 10-летней выживаемости больных с латентным и нефротическим вариантами течения мезангиально-пролиферативного гломерулонефрита отсутствуют [18] и это несмотря на то, что НС всегда является признаком активности воспалительного процесса при данной морфологической форме нефрита [26]. В случае оценки частоты обострений мы вынуждены прибегать к ретроспективному анализу течения ХГН (за исключением третьего типа), что полностью оправдывает себя в научных целях, но не удобно в практической работе. Кроме того, в соответствии с современными представлениями, в прогрессировании ХГН и формировании ХПН участвуют не только иммунновоспалительные, но и неиммунные механизмы [19, 31]. К последним относят целый ряд факторов, среди которых, учитывая тематику исследования, следует выделить системную артериальную гипертензию и протеинурию [29, 30]. При анализе прогноза у больного с конкретной морфологической формой гломерулонефрита с достаточной функцией почек практический врач обычно ориентируется на ряд общедоступных клинических и биохимических показателей. Среди них: возраст больного, наличие нефротического синдрома и его длительность, в отсутствии НС — величина протеинурии и ее динамика, степень выраженности и длительность артериальной гипертензии.

Задачей настоящего исследования явилось изучение клинико- и биохимико-морфологических параллелей у больных с мезангиально-пролиферативным гломерулонефритом с целью оценки их прогностического значения в отношении формирования склеротических изменений в почечной паренхиме.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 106 больных (55 мужчин и 51 женщина) с мезангиально-пролиферативным гломерулонефритом (МезПГН), у которых функция почек была абсолютно нормальной. Средний возраст больных равнялся $23,3 \pm 1,0$ лет. Длительность заболевания на момент проведения биопсии составляла в среднем 54 ± 8 мес. Ведущий клинический синдром у 52 человек был

представлен изолированным мочевым синдромом (ИМС), у 41 пациента, помимо мочевого синдрома, отмечалась вторичная артериальная гипертензия (ВГ) и у 13 больных имелся нефротический синдром (НС). Среди больных с ВГ у 15 человек (37%) гипертензия носила постоянный характер (систолическое АД — 165 ± 2 мм Нг; диастолическое АД — 95 ± 3 мм Нг), а у 26 пациентов была преходящей (транзиторной) (систолическое АД — 155 ± 3 мм Нг; диастолическое АД — 89 ± 4 мм Нг). Длительность ВГ, в среднем, составляла $3,5 \pm 1,1$ лет. Основные биохимические показатели в группе больных с МезПГН имели следующие значения: фибриноген — $3,0 \pm 0,1$ г/л; общий белок крови — $70,8 \pm 1,0$ г/л; альбумин крови — $37,1 \pm 0,8$ г/л; креатинин крови — $0,102 \pm 0,002$ ммоль/л; мочевины крови — $6,3 \pm 0,18$ ммоль/л. Скорость клубочковой фильтрации равнялась $95,8 \pm 3,2$ мл/мин, суточная потеря белка с мочой — $1,99 \pm 0,26$ г/сут. Те же показатели в зависимости от клинического варианта течения заболевания представлены в табл. 1. Данные анамнеза указывали, что у 32 человек (30%) заболевание началось остро (острый нефритический синдром), а у 74 человек (70%) гломерулонефрит характеризовался постепенным развитием и выявлялся случайно при профилактических осмотрах. Из 13 пациентов с НС у 5 человек данный симптомокомплекс отмечался в дебюте гломерулонефрита, а у 8 пациентов сформировался в более поздние сроки (от 2 мес до 3 лет).

При светооптическом исследовании биоптатов почек полуколичественно оценивали степень выраженности отдельных морфологических признаков. Гломерулосклероз (ГСК) и почечное запускание (ПЗ) считали незначительными, если было склерозировано менее 15% клубочков в срезах, умеренным — при склерозе от 15 до 30% клубочков, выражен-

ным — при склерозе более чем 31% всех клубочков в срезах. Кортикальный и мозговой интерстициальный склероз (КИС, МИС), дистрофию, субатрофию и атрофию эпителия проксимальных канальцев, а также периваскулярный склероз (ПВС) оценивали в баллах: 0 — отсутствие изменений, 1 — незначительные изменения (менее 30% структур), 2 — умеренные изменения (от 30 до 70 %) и 3 — выраженные изменения (более 71% структур). В отношении эластофиброза артерий среднего калибра (ЭФ) и гиалиноза артериол (ГА) учитывали наличие или отсутствие морфологического признака.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты полуколичественного анализа степени выраженности морфологических изменений при МезПГН суммированы в табл. 2. К данным, указанным в таблице, следует добавить, что пролиферация мезангиальных клеток в 80% случаев была умеренной, в 10% — выраженной и у 10% больных — незначительной. Взаимосвязь основных морфологических признаков с клиническими и биохимическими данными была изучена с помощью различных статистических методов. Группу клинических факторов составили: возраст пациентов, длительность гломерулонефрита, ведущий клинический синдром на момент проведения биопсии, длительность НС, наличие и длительность артериальной гипертензии, абсолютные значения среднего систолического и диастолического АД (табл. 3).

Ведущий клинический синдром на момент проведения биопсии, не оказывая заметного влияния на склеротические и сосудистые изменения, имел значение в развитии морфологических изменений эпителия проксимальных канальцев. Так, вакуольная дистрофия была связана с ведущим синдромом на момент про-

Таблица 1

Основные лабораторные показатели у больных с МезПГН в зависимости от клинического варианта течения заболевания

Клинический вариант	Лабораторный показатель, $\bar{X} \pm m$							
	Ф, г/л	ОБ, г/л	А, г/л	Кр., ммоль/л	Моч., ммоль/л	СКФ, мл/мин	%Реабс. воды	СПБ, г/сут
1 ИМС (n=52)	$3,02 \pm 1,17$	$72,5 \pm 1,4$	$38,6 \pm 1,0$	$0,10 \pm 0,004$	$6,6 \pm 0,3$	$97,6 \pm 4,7$	$98,9 \pm 0,07$	$1,42 \pm 0,40$
2 ВГ (n=41)	$3,02 \pm 0,17$	$72,5 \pm 1,4$	$38,6 \pm 1,03$	$0,10 \pm 0,004$	$6,7 \pm 0,4$	$93,0 \pm 4,0$	$98,8 \pm 0,09$	$1,68 \pm 0,30$
3 НС (n=13)	$3,33 \pm 0,45$	$53,9 \pm 2,5$	$25,6 \pm 2,0$	$0,08 \pm 0,004$	$5,4 \pm 0,3$	$100,7 \pm 10,0$	$99,1 \pm 0,2$	$5,1 \pm 0,6$
Достоверность различий, $p \leq$								
1—2	—	—	—	—	—	—	—	—
1—3	—	0,001	0,001	—	—	—	—	0,001
2—3	—	0,001	0,001	—	—	—	—	0,001

Примечание. Ф — фибриноген; ОБ — общий белок; А — альбумин; Кр. — креатинин; Моч. — мочевины; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; % Реабс. — процент реабсорбции воды по пробе Реберга—Тареева; СПБ — суточная потеря белка с мочой.

Таблица 2

Результаты полуколичественного анализа степени выраженности основных морфологических изменений в биоптате у больных с мезангиально-пролиферативным гломерулонефритом (n = 106), по данным световой микроскопии

Морфологический признак	Степень выраженности морфологических изменений			
	Отсутствуют	Незначительные	Умеренные	Выраженные
ГСК (n=105)	32/30	25/24	20/19	28/27
КИС (n=104)	64/61	10/10	18/17	12/12
МИС	62/58	13/13	16/15	15/14
ВД	81/76	15/14	6/6	4/4
ЗД	16/15	21/20	43/41	26/24
ГКД	77/72	22/21	5/5	2/2
СА	78/75	9/8	10/9	9/8
АП	86/81	4/4	9/8	7/7
ПЗ	53/50	17/16	17/16	19/18
ПВС	48/45	22/21	22/21	14/13

Примечание. Через косую черту: слева — абсолютное число наблюдений; справа — процент от общего числа больных с данной морфологической формой.

ведения биопсии ($\chi^2=13,45$; $p=0,04$; $r_s=0,21$; $p=0,03$), потому что более выраженные степени ее развития чаще встречались при ВГ и НС, чем при ИМС. Очевидно, вследствие этого наблюдалась связь ВД с артериальной гипертензией ($r_s=0,23$; $p=0,02$). Похожая ситуация отмечалась и в отношении зернистой дистрофии эпителия проксимальных канальцев. Выраженная степень ЗД при ИМС обнаруживалась в 11,8% случаев (6 больных из 51), при ВГ — в 30% случаев (у 12 человек из 40), а при НС она регистрировалась у 83% больных (10 пациентов из 12). Все это определяло достаточно прочную связь ЗД с ведущим клиническим синдромом на момент проведения биопсии ($\chi^2=30,0$; $p<0,001$; $r_s=0,33$; $p<0,001$). Ни у одного больного с МезПГН с ИМС (51 человек) не было выявлено признаков умеренной или выраженной гиалиново-капельной дистрофии эпителия проксимальных канальцев, тогда как при ВГ ее признаки выявлялись в 10%, а при НС — в 16,7% случаев. По-ви-

димому, этим была обусловлена связь ГКД с клиническим вариантом течения заболевания на момент биопсии ($\chi^2=28,17$; $p<0,001$; $r_s=0,32$; $p=0,001$) и длительностью НС. Значимость других клинико-морфологических параллелей приведена в табл. 3.

Для оценки степени выраженности склеротических изменений (ГСК, КИС, МИС, ПЗ) имели значение возраст пациентов, наличие и характер артериальной гипертензии (транзиторная или постоянная), значения систолического и диастолического АД. Длительность заболевания и артериальной гипертензии, значения систолического и диастолического АД играли определенную роль в оценке сосудистого компонента. Из всей совокупности клинических факторов, указанных в табл. 3, на выраженность ГСК в большей степени влияли возраст пациентов на момент проведения биопсии и наличие артериальной гипертензии:

$$\text{ГСК} = 0,02 + 0,05 \cdot (\text{В}) + 0,28 \cdot (\text{АГ}) \quad (1) \\ (R^2=0,27; F=19,84; p<0,001),$$

где ГСК — степень выраженности гломерулосклероза; В — возраст пациента; АГ — наличие артериальной гипертензии.

Мозговой интерстициальный склероз в основном зависел ($R^2=0,06$; $F=6,45$; $p<0,002$) от наличия артериальной гипертензии ($t=2,54$; $p<0,01$), а понефронное запустевание определялось ($R^2=0,12$; $F=7,72$; $p<0,001$) возрастом пациентов ($t=2,61$; $p<0,01$) и уровнем диастолического АД ($t=2,18$; $p=0,01$). Наличие положительной корреляционной зависимости между

Таблица 3
Зависимости между некоторыми клиническими показателями и основными морфологическими признаками у больных с МезПГН (n = 103)

Морфологический признак	Коэффициент корреляции						
	А	Б	В	Г	Д	Е	Ж
ГСК	0,50***	—	—	0,27*	—	0,32**	0,27**
КИС	0,22*	—	—	0,26*	0,22**	0,26*	0,27*
МИС	0,21*	—	—	0,24*	—	0,27*	0,20*
ВД	—	—	—	—	—	—	—
ЗД	—	—	0,28**	—	—	—	—
ГКД	—	—	0,22**	—	—	—	—
СА	—	—	—	0,36***	0,20**	0,20**	0,26*
АП	—	—	—	0,27*	—	—	0,24*
ПЗ	0,30**	—	—	—	—	0,25*	0,27*
ПВС	—	—	—	—	—	0,25*	0,25*
ЭФ	0,33**	0,23**	—	0,36***	0,27*	0,30**	0,28*
ГА	—	0,24*	—	0,37***	0,25*	0,22**	0,21*

Примечание. А — возраст больных на момент проведения биопсии; Б — длительность заболевания; В — длительность НС; Г — наличие и характер артериальной гипертензии (транзиторная, постоянная); Д — длительность артериальной гипертензии на момент проведения биопсии; Е — средние значения систолического АД; Ж — средние значения диастолического АД. Указаны только статистически значимые коэффициенты корреляции: * $p<0,01$; ** $p<0,004$; *** $p<0,0001$; + $p<0,05$; ++ $p<0,02$.

Таблица 4

Взаимосвязи между биохимическими и морфологическими показателями у больных с МезПГН (n=103), по данным линейного корреляционного анализа

Морфологический признак	Линейный коэффициент корреляции					
	Кр.	Моч.	Макс.ОПМ	Мин.ОПМ	ОБ	Альб.
ГСК	0,25 ⁺⁺	0,28*	-0,25 ⁺⁺	—	0,23 ⁺	—
КИС	—	0,23 ⁺	—	—	—	—
МИС	0,26*	—	—	—	0,21 ⁺	—
ВД	—	—	—	—	—	—
ЗД	—	—	—	—	-0,33 ^{***}	-0,35 ^{***}
ГКД	—	—	—	—	-0,38 ^{***}	-0,36 ^{***}
СА	—	0,29*	—	-0,32 ^{**}	—	—
АП	—	0,40 ^{***}	—	—	—	—
ПЗ	0,25 ⁺⁺	0,30 ^{**}	—	—	—	—
ПВС	—	—	—	—	—	—
ЭФ	0,25 ⁺⁺	—	—	—	—	—
ГА	0,24 ⁺	—	—	-0,24 ⁺	—	—

Примечание. Кр., Моч. — соответственно, концентрации креатинина и мочевины в сыворотке крови (ммоль/л); макс. и мин. ОПМ — соответственно, максимальное и минимальное значения относительной плотности мочи по пробе Зимницкого; ОБ — концентрация общего белка сыворотки крови (г/л); Альб. — концентрация альбумина сыворотки крови (г/л). Указаны только значимые значения коэффициента корреляции: * $p \leq 0,01$; ** $p \leq 0,004$; *** $p \leq 0,001$; + $p < 0,05$; ++ $p \leq 0,02$.

степенью выраженности периваскулярного склероза и цифрами АД подтвердилось при проведении множественного регрессионного анализа. Оказалось, что ПВС в основном определялся ($R^2=0,06$; $F=6,75$; $p<0,01$) значениями систолического АД ($t=2,60$; $p=0,01$):

$$\text{ПВС} = -1,43 + 0,02 \cdot (\text{АДс}), \quad (2)$$

где ПВС — степень выраженности периваскулярного склероза, АДс — значения систолического АД.

Наиболее многочисленными были линейные корреляционные зависимости клинических факторов с эластофиброзом артерий среднего калибра (см. табл. 3), при этом наиболее значимым ($R^2=0,22$; $F=14,32$; $p<0,001$) оказалось сочетание двух факторов: возраста пациентов на момент биопсии ($t=4,64$; $p<0,001$) и длительности заболевания ($t=3,84$; $p<0,001$).

$$\text{ЭФ} = -0,27 + 0,018 \cdot (В) + 0,002 \cdot (\text{ДЛз}), \quad (3)$$

где ЭФ — наличие эластофиброза артерий среднего калибра; В — возраст пациентов; ДЛз — длительность заболевания.

Результаты проведенных исследований по оценке влияния клинических факторов на степень выраженности различных морфологических признаков при МезПГН можно резюмировать следующим образом. В отношении развития склеротических процессов имеют значение возраст пациентов (гломерулосклероз, понефронное запустевание), наличие и характер арте-

риальной гипертензии — транзиторная или постоянная (гломерулосклероз, мозговой и интерстициальный склероз), значения диастолического АД (понефронное запустевание). Степень выраженности сосудистого компонента определяется возрастом больных (эластофиброз артерий среднего калибра), длительностью течения гломерулонефрита (эластофиброз артерий среднего калибра, гиалиноз артериол), значениями систолического АД (периваскулярный склероз). Морфологические изменения эпителия проксимальных канальцев определяются в основном ведущим клиническим синдромом на момент проведения биопсии. Наиболее выраженные изменения встречаются при НС.

При изучении взаимоотношений между биохимическими и морфологическими показателя-

ми отчетливо прослеживалась связь склеротических изменений (ГСК, КИС, МИС, ПЗ) с содержанием креатинина и мочевины в сыворотке крови (табл. 4). Кроме указанных в таблице зависимостей, гломерулосклероз положительно коррелировал с суточной потерей белка с мочой ($r_s=0,39$; $p<0,001$) и отрицательно — со скоростью клубочковой фильтрации и процентом реабсорбции воды по данным пробы Реберга—Тареева (соответственно: $r_s=-0,24$; $p=0,01$; $r_s=-0,29$; $p<0,002$). Из всей совокупности биохимических и функциональных показателей наибольшее значение в отношении степени выраженности ГСК имели концентрации креатинина и уровень суточной потери белка с мочой:

$$\text{ГСК} = 0,37 + 6,97 \cdot (\text{Кр.}) + 0,06 \cdot (\text{СПБ}) \quad (4)$$

($R^2=0,09$; $F=6,54$; $p<0,002$),

где ГСК — степень выраженности гломерулосклероза; Кр. — концентрация креатинина в сыворотке крови; СПБ — значение суточной потери белка с мочой.

Степень выраженности коркового интерстициального склероза наиболее достоверно была связана положительной корреляционной зависимостью с уровнем суточной потери белка с мочой ($r_s=0,29$; $p=0,001$) и в меньшей степени зависела от концентрации мочевины в сыворотке крови (см. табл. 4). Мозговой интерстициальный склероз, помимо положительной связи с креатинином крови (см. табл. 4), отрицательно коррелировал со скоростью клубочковой фильтрации и значениями реабсорбции воды

(соответственно: $r_s = -0,22$; $p = 0,02$; $r_s = -0,20$; $p = 0,04$) и положительно — с суточной потерей белка с мочой ($r_s = 0,31$; $p < 0,001$). Выраженность понефронного запустевания наилучшим образом определялась ($R^2 = 0,06$; $F = 7,70$; $p < 0,007$) концентрацией мочевины сыворотки крови:

$$ПЗ = 0,24 + 0,12 \cdot (\text{Моч.}), \quad (5)$$

где ПЗ — степень выраженности понефронного запустевания; Моч. — концентрация мочевины в сыворотке крови.

Дистрофические изменения эпителия проксимальных канальцев (зернистая и гиалиново-капельная) зависели от уровня общего белка и альбумина крови и положительно коррелировали со значениями суточной потери белка с мочой (зернистая дистрофия: $r_s = 0,36$; $p < 0,001$; гиалиново-капельная дистрофия: $r_s = 0,36$; $p < 0,001$). Атрофические изменения определялись суточной потерей белка с мочой (субатрофия: $r_s = 0,27$; $p = 0,002$; атрофия: $r_s = 0,28$; $p < 0,002$).

Из группы сосудистых изменений только эластофиброз артерий среднего калибра определялся совокупностью биохимических и функциональных показателей:

$$\begin{aligned} \text{ЭФ} = & -7,79 - 0,00095 \cdot (\text{мин. ОПМ}) + \\ & + 3,23 \cdot (\text{Кр.}) + 0,09 \cdot (\% \text{ Реабс.}) + \\ & + 0,03 \cdot (\text{СПБ}) \end{aligned} \quad (6)$$

$(R^2 = 0,13$; $F = 5,02$; $p < 0,001$),

где ЭФ — наличие эластофиброза артерий среднего калибра; мин. ОПМ — минимальное значение относительной плотности мочи по пробе Зимницкого; Кр. — концентрация креатинина; % Реабс. — процент реабсорбции воды; СПБ — суточная потеря белка с мочой.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты изучения клинко-морфологических сопоставлений отчетливо показали, что одним из существенных факторов, влияющих на степень выраженности склеротических изменений в почечной паренхиме (ГСК, КИС, МИС, ПЗ), является возраст пациентов. Хорошо известно, что с возрастом почки претерпевают инволютивные структурные и функциональные изменения [33]. В гломерулах отмечаются утолщения базальной мембраны, склероз и гиалиноз отдельных капиллярных петель, в интерстиции также выявляются склеротические процессы [17]. Согласно литературным данным, число склерозированных и гиалинизированных клубочков в срезах биоптатов почек здоровых лиц 30-летнего возраста составляет 1% и увеличивается до 2% в 40 лет и до 30% в старческом

возрасте [28, 34]. У больных с ХГН влияние возраста на степень выраженности склеротических изменений структурных элементов почечной паренхимы, очевидно, более значимо по сравнению со здоровыми лицами. На связь ГСК с возрастом пациентов при гломерулонефрите у взрослых указывали и другие исследователи [2]. Интересно отметить, что даже у детей (от 3 до 15 лет) возраст имеет существенное значение для прогноза заболевания [12, 14, 15]. С нашей точки зрения, возрастной фактор должен в обязательном порядке учитываться при анализе кривых 10-летней выживаемости с целью оценки прогноза течения той или иной морфологической формы гломерулонефрита.

Длительность гломерулонефрита, определяя наличие гиалиноза артериол и эластофиброза артерий среднего калибра, не оказывала существенного влияния на выраженность морфологических признаков, характеризующих прогрессирование склеротических процессов в почечной паренхиме. По-видимому, это объяснялось тем, что длительность ХГН у наших больных была небольшой и, в среднем, составляла $4,5 \pm 0,7$ лет. При таких сроках заболевания, как правило, регистрируется 100% выживаемость больных с МезПГН [26] и степень изменений анатомических структур почечной паренхимы минимальная [16].

Влияние ведущего клинического синдрома, регистрируемого на момент биопсии, на характер морфологических изменений в почечной паренхиме заключалось в более выраженных дистрофических изменениях эпителия проксимальных канальцев в группах больных с ВГ или с НС. Литературные данные подтверждают неблагоприятное прогностическое значение указанных синдромов в отношении выраженности развития тубулоинтерстициальных изменений при гломерулонефрите [5, 9, 16, 20].

С нашей точки зрения, объяснение существующей зависимости между степенью выраженности дистрофических изменений эпителия проксимальных канальцев и клинической картиной заболевания следует искать в первичных клинических и биохимических симптомах гломерулонефрита. Прежде всего, речь идет об артериальной гипертензии и протеинурии.

Значение системной артериальной гипертензии в развитии склеротических и сосудистых изменений в почечной паренхиме признается практически всеми исследователями [1, 10, 16, 20, 21, 27, 29, 30]. В некоторых работах было установлено влияние на темпы прогрессирования МезПГН времени присоединения ВГ и ее выраженности [10]. В наших исследованиях гломерулосклероз, корковый и мозговой интерстици-

альный склероз, понефронное запустевание зависели от уровня систолического и диастолического АД. Подобная картина отмечалась и в отношении сосудистых изменений (ПВС, ЭФ, ГА). Столь же отчетливой была связь значений АД и длительности АГ с изменениями эпителия проксимальных канальцев (субатрофия и атрофия), что, возможно, объясняло найденную ранее зависимость между степенью выраженности дистрофических изменений канальцевого эпителия и ведущим клиническим синдромом (в данном случае вторичной гипертензии). Найденные клиничко-морфологические зависимости при МезПГН можно объяснить, исходя из анатомических особенностей устройства кровеносной системы почек. Известно, что капиллярное русло коркового и большей части мозгового вещества почки образуется из выносящей артериолы клубочка. В связи с этим, любые процессы в клубочке, особенно склеротические (ГСК, ПЗ), сопровождающиеся нарушением кровотока, приведут к ишемии интерстиция и канальцевого аппарата, что вызовет соответствующие изменения в межтубулярной ткани и в клетках эпителия проксимальных канальцев [2, 13].

Другим первичным, но уже биохимическим симптомом, определяющим клинические особенности гломерулонефрита, является протеинурия. В клинических исследованиях было установлено, что чем выраженнее протеинурия, тем хуже течение и прогноз хронического гломерулонефрита [27]. При обследовании 300 больных с IgA-нефропатией (МезПГН с депозитами IgA) протеинурия более 1 г/сут ассоциировалась с плохим прогнозом заболевания в отношении функции почек [24]. В соответствии с гипотезой В. Я. Плоткина (1988), повышенное поступление белка в просвет канальца может привести к поломке и извращению систем внутриклеточного катаболизма протеинов, что скажется на развитии канальцевых и интерстициальных повреждений [3]. Возможно, именно поэтому многие морфологические признаки дистрофии эпителия проксимальных канальцев в наших исследованиях положительно коррелировали со значениями суточной потери белка с мочой. Отсюда неудивительно, что морфологические изменения канальцевого эпителия были более выраженными у больных с НС, когда значения СРБ были самыми высокими.

Особенно неблагоприятным в отношении ускоренного прогрессирования ХГН является сочетание НС с ВГ [5, 9, 10, 16]. В наших исследованиях мы не располагали, к сожалению, соответствующим клиническим материалом: у всех пациентов с НС АД находилось в нормаль-

ных пределах. Однако можно предположить, что при НС, который характеризуется разносторонними гормонально-метаболическими сдвигами гомеостаза, состояние автономной регуляции внутриклубочковой гемодинамики существенно нарушено. В этих условиях системная артериальная гипертензия беспрепятственно приведет к повышению давления внутри клубочка. В свою очередь, гломерулярная гипертензия будет способствовать возникновению склероза клубочков по известному механизму [32]. По-видимому, протеинурия может и непосредственно способствовать возникновению склероза клубочков, о чем говорит установленная нами положительная корреляционная зависимость между СРБ и степенью выраженности гломерулосклероза. Механизм этого процесса, вероятно, заключается в активации пролиферативной и синтетической функции мезангиоцитов и эпителиальных клеток вследствие повышенного поступления макромолекулярных белков (при нефротической протеинурии) внутрь клетки [22, 23]. В связи с этими данными, не исключено, что благоприятное воздействие ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента на скорость прогрессирования ХГН объясняется не только влиянием медикаментов на внутриклубочковую гемодинамику, но также и их антипротеинурическим действием [1, 27].

Неудивительно, что при МезПГН выраженность практически всех основных морфологических признаков склероза почечной паренхимы положительно коррелировала с концентрациями креатинина и мочевины и отрицательно с функциональными пробами (СКФ, % Реабс. воды), что неоднократно подтверждалось в других исследованиях [2, 3, 16, 20, 27]. Однако прогностическая значимость указанных показателей у больного с достаточной функцией почек невелика, так как речь идет об их изменениях в допустимых пределах нормы. Очевидно большее прогностическое значение в отношении склероза почечной паренхимы могут иметь функциональные нагрузочные пробы [7] или определение эффективного почечного плазмотока, по данным радиоизотопной ренограммы [20].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что в оценке степени выраженности склеротических изменений почечной паренхимы или дистрофических изменений эпителия проксимальных канальцев у больных с МезПГН имеют значение: возраст пациентов, артериальная гипертензия и выраженность протеинурии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дятлова С.В., Шишкин А.Н. Эднит (ингибитор ангиотензинпревращающего фермента) в лечении больных эссенциальной гипертензией и хроническим гломерулонефритом с артериальной гипертензией // Нефрология.—1997.—Т. 1, № 3.—С. 51—57.
2. Зусь Б.А., Команденко М.С., Шулуто Б.И. и др. К методике клинико-морфологических сопоставлений при хроническом гломерулонефрите // Тер. арх.—1991.—Т. 63, № 7.—С. 91—94.
3. Плоткин В.Я. Протеинурия — симптом или один из патогенетических факторов гломерулонефрита? // Клин. мед.—1985.—Т. 63, № 6.—С. 90—96.
4. Ракитянская И.А., Рябов С.И. Иммуные механизмы поражения нефрона у больных хроническим гломерулонефритом // Диагностика и лечение нефропатий в стадии хронической почечной недостаточности. Сб. материалов V конф. нефрол. Северо-Запада РФ. / Ред. засл. деят. науки РФ проф. С.И. Рябов. С.—Петербург, 20—22 марта 1997.—С. 12—17.
5. Ратнер М.Я., Серов В.В., Розенфельд Б.И. и др. Клинико-морфологические варианты и прогноз хронического гломерулонефрита // Тер. арх.—1983.—Т. 55, № 6.—С. 10—14.
6. Ратнер М.Я., Серов В.В., Розенфельд Б.И. и др. Новая классификация хронического гломерулонефрита // Клин. мед.—1987.—Т. 65, № 4.—С. 6—11.
7. Ратнер М.Я., Серов В.В., Стенина И.И. и др. О возможности предсказания морфологических типов при хроническом гломерулонефрите на основании клинико-функциональных данных // Клин. мед.—1988.—Т. 66, № 10.—С. 119—124.
8. Ратнер М.Я., Серов В.В., Стенина И.И. и др. Значение клинической классификации хронического гломерулонефрита для прогноза его прогрессирования и эффективности терапии // Тер. арх.—1996.—Т. 68, № 6.—С. 10—13.
9. Ратнер М.Я., Федорова Н.Д. Прогностическое значение морфологического типа хронического гломерулонефрита и тубулоинтерстициальных изменений в зависимости от клинического типа заболевания // Тер. арх.—1997.—Т. 69, № 6.—С. 10—13.
10. Рябов С.И., Добронравов В.А. Темпы прогрессирования различных морфологических форм хронического гломерулонефрита в дозотемическом периоде (является ли морфологическая форма хронического гломерулонефрита фактором, определяющим прогноз?) // Тер. арх.—1994.—Т. 66, № 6.—С. 15—18.
11. Рябов С.И., Ставская В.В. Оценка течения хронического гломерулонефрита // Клин. мед.—1996.—Т. 74, № 1.—С. 17—22.
12. Сергеева К.М. Возрастные особенности течения гломерулонефрита // Учен. записки.—1997.—Т. 4, №1.—С. 86—88.
13. Серов В.В., Яргин С.В. Морфо- и патогенез нефросклероза: клинико-морфологический анализ // Тер. арх.—1986.—Т. 58, № 8.—С. 4—9.
14. Смирнова Н.Н. Факторы риска и критерии прогрессирования гломерулонефрита у детей // Автореф. дис... д-ра мед. наук.—СПб., 1996.—27 с.
15. Смирнова Н.Н., Горбунова И.М. Прогностические критерии в оценке характера течения гломерулонефрита у детей // Проблемы ХПН. Материалы IV конф. нефрологов Северо-Запада России с участ. ведущих специал. из западно-европейских стран. 27—29 апреля 1995. Иматра (Финляндия).—С. 117.
16. Ставская В.В., Рябов С.И., Клемина И.К. О клиническом значении тубулоинтерстициальных изменений при хроническом гломерулонефрите // Клин. мед.—1988.—Т. 66, № 10.—С. 125—130.
17. Сура В.В., Борисов И.А., Насонов Е.Л. Геронтологические и гериатрические проблемы нефрологии // Тер. арх.—1981.—Т. 53, № 6.—С. 3—10.
18. Тареева И.Е., Серов В.В., Варшавский В.А., Калиев Р. Особенности течения и прогноз различных морфологических форм хронического гломерулонефрита // Тер. арх.—1981.—Т. 53, № 6.—С. 10—14.
19. Тареева И.Е. Механизмы прогрессирования гломерулонефрита // Тер. арх.—1988.—Т. 60, № 6.—С. 3—7.
20. Тов Н.Л., Валентик М.Ф., Вакулин Г.М. и др. Тубулоинтерстициальный компонент хронического гломерулонефрита. Клинико-морфологические сопоставления // Тер. арх.—1985.—Т. 57, № 6.—С. 32—36.
21. Brazy P.C., Stead W.W., Fitzwilliam J.F. Progression of renal insufficiency: Role of blood pressure // Kidney Int.—1989.—Vol. 35, № 2.—P. 670—674.
22. Cameron J.S. Proteinuria and progression in human glomerular disease // Amer. J. Nephrol.—1990.—Vol. 10 (Suppl. 1).—P. 81—87.
23. Cameron J.S. The long-term outcome of glomerular disease / Diseases of the Kidney / Ed. R.W.Schrier, C.W.Gottschalk. 5-th ed.—1993.—P. 1895—1958.
24. D'Amico G., Minetti L., Ponticelli C. et al. Prognostic indicators in idiopathic IgA mesangial nephropathy // Quart. J. Med.—1986.—Vol. 228.—P. 363—378.
25. Galla J.H., Luke R.G. Hypertension in renal parenchymal disease // The Kidney / Ed. B.M.Brenner, F.C.Rector. 5-th ed.—1996.—P. 2126—2147.
26. Glasscock R.J., Cohen A.H., Adler S.G. Primary glomerular disease // The Kidney / Ed. B.M.Brenner, F.C.Rector. 5-th ed.—1996.—P. 1392—1497.
27. Gobell U., Natush R., Muller V. et al. Langzeitprognose der chronischen glomerulonephritis // ZKM: Z. Klin. Med.—1989.—Bd. 44, № 22.—S. 1933—1938.
28. Kaplan C., Pasternack B., Shah H., Gallo G. Age-related incidence of sclerotic glomeruli in human kidneys // Amer. J. Pathol.—1975.—Vol. 80.—P. 227—234.
29. Klahr S. Prevention of progression of nephropathy // Nefrol. Dial. Transplant.—1997.—Vol. 12 (Suppl. 2).—P. 63—66.
30. Klahr S. Role of dietary protein and blood pressure in the progression of renal disease // Kidney Int.—1996.—Vol. 49, № 6.—P. 1783—1786.
31. Klahr S., Schreiner G., Ichikawa J. The progression of renal disease // New Engl. J. Med.—1988.—Vol. 318, № 25.—P. 1657—1665.
32. Meyer T.W., Baboolal K., Brenner B.M. Nephron adaptation to renal injury // The Kidney / Ed. B.M. Brenner. — 1996.—P. 2011—2048.
33. Palmer B.F., Levi M. Effect of aging on renal function and disease // The Kidney / Ed. B.M. Brenner, F.C. Rector. 5-th ed.—1996.—P. 2274—2296.
34. Sworn M.Y., Path M.R.C., Fox M. Donor kidney selection for transplantation. Relationship between glomerular structure, vascular supply and age // Brit. J. Urol.—1972.—Vol. 44, № 6.—P. 377—383.

© А.Ш.Румянцев, Н.Ю.Коростелева, 1998
УДК 615.825:612.015.348:616.61-008.64-036.12-085.38

А.Ш. Румянцев, Н.Ю. Коростелева

ВЛИЯНИЕ ФИЗИЧЕСКИХ ТРЕНИРОВОК НА БЕЛКОВЫЙ КАТАБОЛИЗМ ПРИ ТЕРАПИИ ГЕМОДИАЛИЗОМ

A.Sh. Rumjantsev, N.Yu. Korosteleva

THE INFLUENCE OF PHYSICAL TRAININGS ON PROTEIN CATABOLISM IN HEMODIALYSIS PATIENTS

Кафедра пропедевтики внутренних болезней, Научно-исследовательский институт нефрологии
Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова, Россия

РЕФЕРАТ

Обследовали 30 больных с хронической почечной недостаточностью, получающих лечение перманентным гемодиализом. У всех пациентов оценивали физическую работоспособность по результатам велоэргометрии с учетом максимального потребления кислорода. Выраженность белкового катаболизма оценивали по антропометрическим, биохимическим и расчетным показателям. Процедура гемодиализа приводила к увеличению скорости катаболизма белка в 8—10 раз. Разработана схема физической реабилитации больных с хронической почечной недостаточностью, получающих терапию гемодиализом. Регулярные физические тренировки привели к увеличению максимального потребления кислорода в 1,2 раза. Одновременно отмечали снижение интрадиализного катаболизма белка на 25% и повышение адекватности гемодиализа. Показана важность регулярности занятий лечебной физкультурой.

Ключевые слова: катаболизм белков, гемодиализ, велоэргометрия.

ABSTRACT

Under examination there were 30 patients with chronic renal failure treated by chronic hemodialysis. The physical working ability was estimated in all the patients by the results of veloergometry with special reference to the maximum oxygen consumption. The degree of protein catabolism was evaluated by anthropometric, biochemical and calculated indices. The procedure of hemodialysis resulted in 8—10 times higher protein catabolism rate. A scheme of physical rehabilitation of chronic renal failure patients treated by hemodialysis was developed. Regular physical trainings were found to lead to 1,2 times greater oxygen consumption. A simultaneous decrease of intradialysis protein catabolism by 25% was also noted as well as better adequacy of hemodialysis. Regular medical physical trainings are shown to be important.

Key words: protein catabolism, hemodialysis, veloergometry.

ВВЕДЕНИЕ

Реабилитация больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН) остается сложной задачей. Основным методом лечения, несомненно, является хронический гемодиализ (ГД). Вместе с тем, хорошо известно, что диализная терапия сама по себе не лишена ряда недостатков, обуславливающих возможность прогрессирования гиперпаратиреоза, энцефалополиневропатии, расстройств сердечно-сосудистой системы и пищевого статуса [7, 15]. Следствием этого является снижение физической работоспособности больных, которую некоторые авторы относят к критериям адекватности ГД-терапии [18]. Среди методов восстановле-

ния физической работоспособности важное место занимает лечебная физкультура (ЛФК). Использование специальных тренирующих комплексов могло бы послужить одним из способов улучшения качества жизни диализных больных. В литературе имеются лишь единичные сообщения на эту тему [8, 9, 13, 22].

Установлено, что сеанс ГД сопровождается потерей в диализат до 8 г аминокислот [10, 14, 15], а также усилением катаболизма белков [12, 17]. В подобных условиях физическая нагрузка должна быть тщательно дозирована для того, чтобы не способствовать развитию дистрофических изменений в мышечной ткани. Рассчитывать на успех ЛФК можно только при условии функционирования компенсаторных механиз-

мов. В качестве последних обсуждаются снижение скорости распада белков и/или потребления адекватного количества пищевого белка в междиализный период. Для того, чтобы уточнить, как в действительности влияет регулярная дозированная физическая нагрузка на обмен белков, была предпринята настоящая работа.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследовали 30 больных, из них 15 мужчин и 15 женщин в возрасте от 17 до 62 лет. Причиной развития ХПН у 24 человек послужил хронический гломерулонефрит и у 6 — хронический пиелонефрит. Применяли диализаторы с рабочей поверхностью 1,2 м², длительность одного сеанса составляла 4,8±0,4 ч. У 12 пациентов использовали ацетатный (содержание ацетата в диализате 40 ммоль/л) и у 18 — бикарбонатный (содержание в диализате бикарбоната — 35 ммоль/л и ацетата — 5 ммоль/л) диализирующий раствор. Длительность лечения ГД составляла от 1 до 72 мес.

Тяжесть состояния больных оценивали с учетом клинико-лабораторных данных, а также использовали соматический индекс (СИ) [5]. Адекватность диализной процедуры определяли с учетом показателя Kt/V в модификации J.T.Daugirdas [11]. Дневное потребление белка рассчитывали по J.A.Sargent и F.A.Gotch [21]. Скорость генерации мочевины (СГМ) во время процедуры диализа рассчитывали исходя из однопуловой модели кинетики мочевины, как описывали ранее [4]. У всех больных определяли также рекомендуемую массу тела [7] и актуальную массу тела (АМТ) [20], а также индекс Кетле [масса тела в кг/(рост · м²)].

Через 16—18 ч после очередного сеанса ГД у всех пациентов проводили пробу с физической нагрузкой на велоэргометре Exercise testing system (Morgan, Great Britain). Нагрузки повышали ступенчато и непрерывно на 30 Вт/мин до достижения субмаксимального числа сердечных сокращений. Непрерывно регистрировали частоту сердечных сокращений, легочную вентиляцию, максимальное потребление кислорода (МПК), кислородный пульс [количество кислорода (мл), приходящихся на одно сердечное сокращение], выполняемую работу. В соответствии с полученными данными, больным рекомендовали определенный режим двигательной активности, включавший в себя утреннюю гимнастику, дозированную ходьбу, занятия в зале лечебной физкультуры 2—3 раза в неделю с использованием велотренажера с нагрузкой 50—60% от МПК, плавание в бассейне, а также занятия ЛФК во время сеанса ГД по 1а—1б двигательному режиму.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Тренировки по указанной схеме в течение 3 мес у 19 пациентов привели к увеличению работоспособности (1-я группа), а у 11 не дали ожидаемого эффекта (2-я группа). Исходно больные обеих групп не различались по основным клинико-лабораторным показателям (табл. 1). Тяжесть хронической почечной недостаточности определялась как умеренная. Исходный пищевой статус можно было охарактеризовать как удовлетворительный (табл. 2), достоверных признаков недостаточности питания ни по антропометрическим, ни по биохимическим данным не было выявлено. Стоит, однако, отметить высокий уровень диализного катаболизма белков в обеих группах: отмечалось его увеличение в 8—10 раз по сравнению с междиализным промежутком. Вместе с тем, АМТ сохранялась в нормальных пределах. Это позволяет думать о двух возможных механизмах компенсации интрадиализного гиперкатаболизма белков: увеличении дневного потребления белка либо компенсаторном снижении скорости катаболизма в междиализный период. Гово-

Таблица 1
Клинико-лабораторная характеристика
обследованных больных в зависимости от результатов
лечебной физкультуры ($\bar{X} \pm m$)

Показатель	1-я группа (n=19)	2-я группа (n=11)
Среднее гемодинамическое АД, мм рт ст:		
исходно	108±5	110±4
через 3 мес	106±5	111±5
Гемоглобин, г/л:		
исходно	81,3±4,4	84,6±3,6
через 3 мес	82,4±3,8	84,8±3,4
Соматический индекс, баллы:		
исходно	96,8±9,3	110,4±7,9
через 3 мес	114,7±9,3	135,8±9,4*
Креатинин, ммоль/л:		
исходно	1,06±0,05	0,97±0,07
через 3 мес	1,08±0,05	1,07±0,08
Мочевина, ммоль/л:		
исходно	26,7±0,8	25,2±1,2
через 3 мес	26,1±0,9	25,6±1,7
Калий, ммоль/л:		
исходно	5,22±0,21	5,64±0,46
через 3 мес	5,19±0,22	5,62±0,48
Кальций, ммоль/л:		
исходно	2,25±0,05	2,32±0,07
через 3 мес	2,24±0,07	2,34±0,08
Фосфор, ммоль/л:		
исходно	1,91±0,09	2,10±0,16
через 3 мес	1,91±0,08	2,10±0,15
Kt/V:		
исходно	0,87±0,11	0,84±0,12
через 3 мес	1,13±0,08	0,82±0,13*

* Достоверность различий между группами $p < 0,05$.

Таблица 2
Динамика пищевого статуса обследованных больных
в процессе занятий лечебной физкультурой ($\bar{X} \pm m$)

Показатель	1-я группа (n=19)	2-я группа (n=11)
Скорость интрадиализного катаболизма белка, г/кг:		
исходно	2,46±0,18	2,50±0,16
через 3 мес	1,70±0,14	2,61±0,16*
Дневное потребление белка, г/(кг·сут):		
исходно	1,18±0,15	1,20±0,14
через 3 мес	1,38±0,16	1,19±0,15
Актуальная масса тела от рекомендуемой, %:		
исходно	102,5±3,9	105,4±4,4
через 3 мес	102,0±4,0	106,6±4,5
Индекс Кетле, кг/м ² :		
исходно	21,41±0,58	22,32±0,63
через 3 мес	21,33±0,60	22,91±0,91
Общий белок, г/л:		
исходно	67,92±1,73	69,27±1,69
через 3 мес	66,82±1,76	68,93±1,71
Альбумин, г/кг:		
исходно	35,80±0,93	37,22±0,91
через 3 мес	35,31±0,60	36,93±0,88

* Достоверность различий между группами $p < 0,05$.

Таблица 3
Результаты велоэргометрической пробы
в зависимости от эффективности занятий
лечебной физкультурой ($\bar{X} \pm m$)

Показатель	1-я группа (n=19)	2-я группа (n=11)
Максимальное потребление кислорода, мл/(мин·кг):		
исходно	22,31±0,98	24,24±1,95
через 3 мес	27,05±1,33	21,58±1,63*
Кислородный пульс, мл:		
исходно	10,23±0,34	10,80±1,00
через 3 мес	11,77±0,38	11,12±1,12
Работа, Дж:		
исходно	20 802±3498	23 389±6378
через 3 мес	26 658±3518	16 671±4082
Поглощение кислорода к должной величине, %:		
исходно	52,5±2,6	61,0±0,55
через 3 мес	65,7±2,7	55,2±3,1*
Метаболический индекс (Mets):		
исходно	6,53±0,34	6,91±0,55
через 3 мес	7,71±0,38	6,13±0,36*

* Достоверность различий между группами $p < 0,05$.

рить об увеличении потребления пищевого белка в междиализный период у нас нет оснований, оно соответствовало нижней границе нормы. Функционирование второго механизма мы уже демонстрировали ранее [6].

Следует подчеркнуть, что адекватность ГД-терапии с учетом показателя Kt/V у больных обеих групп исходно была явно недостаточной: $0,87 \pm 0,11$ и $0,84 \pm 0,12$ соответственно

($t=0,18$; $p>0,1$). Это могло быть связано с тем, что площадь поверхности используемых диализаторов не соответствовала наблюдаемому высокому уровню интрадиализного гиперкатаболизма белков, который сопровождался высокой скоростью генерации мочевины. В пользу данного предположения свидетельствовало наличие отрицательной связи между интрадиализной скоростью катаболизма белка (СКБ) и Kt/V: $r=-0,64$, $p<0,05$.

При повторном исследовании через 3 мес у пациентов 1-й группы было отмечено увеличение кислородного пульса и потребления кислорода к должной величине на 15%, а МПК и метаболического индекса (Mets) — в 1,2 раза (табл. 3). В 1-й группе снижение интрадиализного катаболизма белков на 20% сопровождалось увеличением физической работоспособности, тогда как у больных 2-й группы соответствующий показатель увеличился на 35% параллельно со снижением физической работоспособности. При этом, среднее значение АМТ в обеих группах по-прежнему не отличалось достоверно от рекомендуемых значений. Показатели белкового катаболизма в междиализный период оставались в пределах нормальных значений в обеих группах.

Интересно, что в начале исследования в обеих группах очищение крови по мочеvine во время сеанса ГД представлялось не вполне достаточным: $53 \pm 3\%$ и $54 \pm 5\%$ соответственно ($t=0,65$, $p>0,1$) вместо 70—75%. Показатель адекватности ГД Kt/V также был снижен на 25—30%. Через 3 мес от начала наблюдения очищение по мочеvine и показатель Kt/V в 1-й группе нормализовались, интрадиализная СКБ снизилась, хотя диализное время и тип диализаторов не менялись. СИ нарастал достоверно лишь у пациентов 2-й группы. Применение точного метода Фишера для 4-польных таблиц позволило отвергнуть мысль о влиянии на результаты физических тренировок пола, возраста, длительности пребывания на ГД, а также вида диализа (ацетатный или бикарбонатный).

В процессе работы с больными выяснилось, что 7 из 30 человек не соблюдали рекомендаций по ЛФК, среди них 1 пациент принадлежал к 1-й группе и 6 — ко 2-й группе. Исходное состояние этих недисциплинированных больных не отличалось от остальных по критерию Вилкоксона—Манна—Уитни ($U=13$, $p>0,1$). Однако у пациентов, занимающихся нерегулярно, МПК через 3 мес от начала наблюдения практически не изменился: $22,02 \pm 2,04$ и $19,21 \pm 1,02$ мл/(мин·кг) соответственно ($t=0,9$; $p>0,1$), тогда как у остальных этот показатель повысился: $23,3 \pm 9,9$ и $26,74 \pm 1,32$ мл/(мин·кг) ($t=2,8$; $p<0,05$). Та же тенденция сохранялась и при сопоставлении выраженности интрадиализ-

ного катаболизма белков. У больных, занимавшихся нерегулярно, СКБ нарастала: $2,09 \pm 0,16$ и $2,68 \pm 0,17$ г/(кг · сеанс) соответственно ($t=2,6$; $p<0,05$), а у остальных больных снижалась: $2,08 \pm 0,14$ и $1,64 \pm 0,13$ г/(кг · сеанс) соответственно ($t=2,3$; $p<0,05$). Проведение факторного дисперсионного анализа подтвердило предположение о том, что от регулярности тренировок зависело как увеличение МПК ($F=8,89$; $p<0,01$), так и снижение интрадиализной СКБ ($F=9,45$; $p<0,01$). Прочие показатели менялись недостоверно.

ОБСУЖДЕНИЕ

Исходное состояние больных в обеих группах существенно не различалось: выраженность уремической интоксикации, артериальной гипертензии, анемии были умеренными, а АМТ и дневное потребление белка — нормальными. Между показателем Kt/V и интрадиализной СКБ отмечалась обратная связь: $r=-0,64$, $p<0,05$. Процедура ГД приводила к увеличению интрадиализной СКБ в 8–10 раз, что снижало эффективность процедуры ГД.

Эксперты ВОЗ рекомендуют определять физическую работоспособность по МПК во время субмаксимальной нагрузки на велоэргометре [3]. Величина этого показателя отражает аэробный потенциал индивида, определяющий скорость старения организма, формирование и динамику патологических процессов [1]. У всех пациентов МПК исходно была снижена, что соответствует литературным данным [2, 12]. На фоне физических тренировок этот показатель улучшался. Результативность ЛФК определялась двумя факторами: регулярностью тренировок и адекватностью ГД.

Интересно, что регулярные физические тренировки приводили не только к увеличению физической работоспособности, но и к снижению интрадиализного катаболизма белка. Благодаря этому повышалось значение Kt/V — показателя адекватности ГД. Это подтверждает выводы [16, 19] о том, что избежать отрицательного азотистого баланса можно не столько усиливая синтез белка, сколько снижая скорость его распада.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, регулярные физические тренировки у диализных больных за счет снижения интрадиализного катаболизма белков способствуют достижению адекватности ГД, улучшают пищевой статус больных, т. е. в конечном счете приводят к повышению качества жизни. Периодическое проведение велоэрго-

метрии является адекватным контрольным тестом, позволяющим индивидуализировать программу физической реабилитации пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Апанасенко Г.Л. Термодинамическая концепция профилактики хронических неинфекционных заболеваний // Тер. арх.—1990.—№ 12.—С. 56—59.
2. Аулик И.Б. Определение физической работоспособности в клинике и спорте.— М., 1979.
3. Карпман В.Л., Белоцерковский З.Б., Гудков И.А. Тестирование в спортивной медицине.— М., 1988.
4. Румянцев А.Ш., Козлов В.В., Жлоба А.А. Катаболизм белков // Лечение хронической почечной недостаточности / Ред. С.И.Рябов.—СПб., 1997.—С. 409—421.
5. Рябов С.И., Чупрасов В.Б., Шостка Г.Д., Спиридонов В.Н. Критерии оценки адекватности гемодиализной терапии // Тер. арх.—1987.—№ 8.—С. 91—95.
6. Шостка Г.Д., Тьяги С., Румянцев А.Ш. и др. Влияние ацетатного и бикарбонатного гемодиализа на метаболизм белков и липидов у больных с хронической почечной недостаточностью // Тер. арх.—1990.—№ 6.—С. 88—92.
7. Шостка Г.Д. Лечение хронической почечной недостаточности.—Вологда, 1989.
8. Boone I.L. Exercise and the hemodialysis patients // Dial. and Transplantation.—1987.—Vol. 10, № 5.—P. 243—249.
9. Brown R. Exercise for stress management in renal dialysis and renal transplantation patients // Dial. and Transplantation.—1984.—Vol. 13, № 2.—P. 97—98.
10. Davenport A., Roberts N.B. Aminoacid losses during continuous high-flux hemofiltration in the critically ill patients // Crit. Care Med.—1989.—Vol. 17, № 10.—P. 1010—1014.
11. Daugirdas J.T. Second generation logarithmic variable volume Kt/V: an analysis of error // J. Amer. Soc. Nephrology.—1993.—Vol. 4, № 10.—P. 1205—1213.
12. Farrell P.C., Hone Ph.W. Dialysis-induced catabolism // Amer. J. Clin. Nutrition.—1980.—Vol. 33, № 7.—P. 1417—1422.
13. Goldberg A.P. Therapeutic benefits of exercise training for hemodialysis patients // Kidney Int.—1983.—Vol. 24, № 3.—P. 303—309.
14. Jones M.R., Kopple J.D. Aminoacid losses during hemodialysis with infusion of amino acid and glucose // Kidney Int.—1982.—Vol. 21, № 3.—P. 500—506.
15. Handbook of dialysis / Ed. J.T.Daugirdas.—Boston-Toronto, 1988.
16. Kaysen G.A., Gambertoglio G., Felts J., Hutchinson F.N. Albumin synthesis, albumin urea and hyperlipemia in nephrotic patients // Kidney int.—1987.—Vol. 31, № 5.—P. 1368—1376.
17. Lim V.S., Flanagan M.J. An effects of interdialytic interval on protein metabolism: evidence suggesting dialysis-induced catabolism // Amer. J. Kidney Dis.—1989.—Vol. 14, № 2.—P. 96—101.
18. Lindsay R.M., Henderson L.W. Adequacy of dialysis // Kidney Int.—1988.—Vol. 33, Suppl. 24.—P. 92—99.
19. Lindsay R.M., Spanner E. A hypothesis: the protein catabolic rate is dependent upon the type and amount of treatment in dialysed uremic patients // Amer. J. Kidney Dis.—1989.—Vol. 13, № 5.—P. 382—389.
20. Pierson W.R., Eagle E.L. Nomogram for estimating body fat, specific gravity and lean body weight from height and weight // Aerospace Med.—1969.—Vol. 40, № 2.—P. 161—164.
21. Sargent J.A., Gotch F.A. Mathematic modelling of dialysis therapy // Kidney Int.—1980.—Vol. 18, Suppl. 10.—P. 2—10.
22. Scholom R., Blumenthal J.A. Feasibility and benefits of exercise training in patients on maintenance dialysis // Kidney Int.—1984.—Vol. 25, № 9.—P. 958—963.

© Н.Н.Петрова, Г.Ю.Дмитриева, 1998
УДК 159.9:616.61-008.64-036.12-085.38-058

Н.Н. Петрова, Г.Ю. Дмитриева

ВНУТРЕННЯЯ КАРТИНА БОЛЕЗНИ У ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАЮЩИХ ЛЕЧЕНИЕ МЕТОДОМ ПЕРМАНЕНТНОГО ГЕМОДИАЛИЗА

N.N. Petrova, G.Yu. Dmitrieva

ATTITUDE TO ILLNESS IN PATIENTS UNDER CHRONIC HEMODIALYSIS TREATMENT

Научно-исследовательский институт нефрологии Санкт-Петербургского
государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова, Россия

РЕФЕРАТ

На примере пациентов, получающих перманентный гемодиализ, показаны особенности формирования внутренней картины болезни и ее влияния на адаптацию к заболеванию и лечению. Определены факторы, влияющие на психическую адаптацию и отношение к гемодиализу. Техническое совершенствование метода и повышение его эффективности могут способствовать профилактике психической дезадаптации больных и улучшению их качества жизни.

Ключевые слова: адаптация, гемодиализ, отношение к болезни.

ABSTRACT

Specific features of the attitude to their illness and its role in adaptation to the illness and treatment were investigated in patients under chronic hemodialysis taken as an example. The factors influencing the psychic adaptation and attitude to hemodialysis were found out. The technical improvement and higher effectiveness of this method can facilitate the psychic adaptation of the patients and improve their life quality.

Key words: adaptation, hemodialysis, attitude to illness.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время особую актуальность приобретают две цели лечения терминальной стадии заболевания почек: увеличить выживаемость и улучшить качество жизни пациентов, получающих заместительную терапию [3]. Для того, чтобы улучшить качество жизни, необходим соответствующий контроль симптомов и осложнений уремического синдрома, персистирующего несмотря на экстракорпоральную коррекцию, и так называемой связанной с гемодиализом (ГД) патологии, прогрессирующей во времени [2]. Несомненно, одной из задач программы заместительной терапии хронической почечной недостаточности (ХПН) является восстановление доуремического уровня биологической, психологической и социальной адаптации, достижение максимального психосоциального совершенствования и развития и, в то же время, адаптация к стрессорному влиянию терапии [1]. Конечной целью является полная

медицинская и социальная реабилитация пациентов. В этом контексте изучение психического статуса больных, получающих лечение ГД, становится необходимым методом в оценке эффективности терапевтических и технических нововведений.

В задачи исследования входило выявление психопатологических изменений у больных, находящихся на ГД, а также определение факторов и оценка их роли в развитии психических расстройств; поиск адекватных индикаторов изменения психического состояния больных в процессе заместительной терапии.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 30 больных с ХПН, находящихся на лечении программным ГД в отделении хронического ГД Центра новейших технологий. Основной причиной ХПН был хронический гломерулонефрит (24 случая), в 3 случаях наблюдался хронический пиелонефрит, в 2 —

поликистоз почек и в 1 — врожденная аномалия развития почек. По половому признаку больные распределились практически в равных соотношениях (мужчин — 16, женщин — 14). Средний возраст пациентов составил $42,0 \pm 13,1$ (20—63 года). Длительность лечения — $24,1 \pm 23,5$ (4—96) мес. В обследование не включались больные, находящиеся во вводном периоде ГД (менее 3 мес). Лечение проводилось в стандартном режиме: 3,5—4,5 ч 3 раза в неделю с использованием бикарбонатного (50% случаев) и ацетатного диализного раствора с многократным применением диализаторов фирмы Fresenius серий E (купрофан) и F (полисульфон) с различной площадью диализной мембраны. Подготовка диализаторов к последующему применению проводилась на аппарате «Renatron», Renal System (США) по стандартной методике.

С целью количественной оценки психических параметров больных применялись шкала самооценки при депрессиях по W.W.K. Zung и шкала тревоги Тейлор. Самооценочные шкалы являются клиническими, направленными на выявление и оценку глубины эмоциональных нарушений, могут применяться для скрининга психических расстройств в общесоматической сети. Использование шкалы самооценки депрессии Зунга повышает точность диагностики депрессии в несколько раз. При выборе данной методики для настоящего исследования учитывались ее краткость, нивелирование факторов образования и уровня интеллекта.

Тип отношения к болезни диагностировался с помощью методики «Тип отношения к болезни», предназначенной для исследования системы отношений больных с хроническими соматическими заболеваниями. Теоретической основой методики послужила концепция «психологии отношений» В.Н. Мясищева. Метод позволяет диагностировать сложившуюся под влиянием болезни модель отношения к заболеванию и лечению, врачам и медперсоналу, родным и близким, окружающим, работе (учебе), одиночеству, прошлому и будущему, а также к своим витальным функциям (самочувствие, настроение, сон, аппетит). Считается, что диагностика типов отношения к болезни предоставляет информацию, необходимую для оптимального построения реабилитационных программ.

Методика субъективного предпочтения цвета, разработанная швейцарским психологом М. Люшером, выгодно отличается от других распространенных проективных методик своей кратковременностью, возможностью осуществлять многократное обследование в динамике и при этом избегать влияния установки испытуемого на результаты обследования, используется

для изучения эмоциональной сферы человека. Наряду с качественным анализом данных, в работе использовали ряд количественных показателей, в том числе коэффициент вегетативности, отражающий активную направленность психической деятельности.

В исследовании учитывали возраст, пол, диагноз, длительность заместительной терапии, коморбидные состояния, уровень гемоглобина, креатинина, фосфора, ряд параметров диализа (время сеанса, объем ультрафильтрации, гепаринизация). Регистрировались такие технические характеристики, как вид диализного раствора и тип диализной мембраны.

В обработке данных использовали корреляционный и множественный регрессионный анализ.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В характеристике психического состояния больных обращает на себя внимание тенденция к отклонению от аутогенной нормы (выраженность психических расстройств) по данным методики цветовых предпочтений Люшера (14,7 балла при норме до 14 баллов), психологическая готовность к активности не выражена (вегетативный коэффициент немного выше единицы — 1,1 балла). Согласно самооценке больных, депрессия клинически выражена, достигает слабой степени (50,1 балла: норма — до 50 баллов). Тревожность больных колеблется от 6 до 32 баллов (в среднем — $19,3 \pm 8,2$ балла по шкале Тейлор), т. е. была в пределах нормы. Показатели тревоги находятся на среднем уровне ($2,8 \pm 2,4$ балла по методике Люшера) и колеблются в пределах 0—8 баллов (норма — до 6 баллов).

Полученные данные свидетельствуют о том, что тревога и депрессия в большей степени свойственны больным среднего, а не старшего возраста ($r=0,51$; $p<0,01$ и $r=0,34$; $p<0,05$), у которых причиной ХПН явился гломерулонефрит ($p<0,05$).

Плохая переносимость сеансов ГД, на что указывает тошнота, и нарушение адекватности ГД, ведущие к повышению фосфора, способствуют тревоге ($r=0,40$; $p<0,05$). В то же время, жалобы на головную боль прямо с тревожными и депрессивными расстройствами не связаны.

При использовании бикарбонатного диализующего раствора, когда переносимость сеанса гемодиализной терапии лучше по сравнению с ацетатным ГД, вероятность депрессии возрастает ($r=-0,43$; $p<0,05$).

Обнаружено, что, чем больше диурез, тем меньше выраженность депрессии ($r=-0,57$; $p<0,005$).

В свою очередь, тревожность больных способствует соблюдению режима ГД, в частности — солевой диеты ($r=-0,46$; $p<0,01$).

Из осложнений уремии способствует развитию тревожно-депрессивных расстройств эрозивный гастрит ($p<0,02$). Из прочих интеркуррентных заболеваний с возникновением тревоги и депрессии достоверно сопряжены гепатит, ИБС, сахарный диабет и инфекционные осложнения; наличие сердечной недостаточности, гипертрофии левого желудочка и гипотонии (субъективно переносится тяжелее, чем гипертензия) коррелирует с большей выраженностью депрессивных расстройств ($R=0,69$; $F=10,79$; $p<0,0001$).

Такие технические характеристики, как скорость ультрафильтрации, время диализа, вид диализатора и мембраны, как показало исследование, не играют существенной роли для развития эмоциональных расстройств.

Исследование подтвердило и расширило полученные ранее нами данные о закономерностях динамики внутренней картины болезни в условиях ГД. Наиболее распространенными среди больных на ГД в целом были сенситивный и эргопатический типы отношения к болезни. Сенситивный тип, характеризующийся повышенной чувствительностью, встретился у 40% больных, а эргопатический, связанный с «уходом от болезни в работу», — у 39% больных. По мере увеличения продолжительности лечения уменьшается выраженность анозогнозии (отрицание болезни) ($r=-0,72$; $p<0,05$). На этапе подготовки к ГД доминирует сенситивный тип (рис. 1). Часто встречаются тревожный и ипохондрический типы. В период адаптации к ГД ведущим является гармоничный тип. До-

ля сенситивного типа достоверно снижается. На этапе стабильного ГД на первое место выходит эргопатический тип отношения к болезни, вновь возрастает частота сенситивного типа. Вместе с тем, в процессе лечения ГД увеличивается доля эгоцентрического типа.

Больным среднего возраста свойственны ипохондрический (фиксация на болезни, преувеличение имеющихся расстройств) ($r=0,41$; $p<0,05$) и меланхолический (пессимизм в вопросах лечения) ($r=0,44$; $p<0,02$) типы отношения к болезни.

Использование бикарбонатного диализующего раствора, связанного с более хорошей переносимостью сеансов ГД, препятствует ипохондризации больных ($r=-0,47$; $p<0,01$), становлению меланхолического и эгоцентрического типов отношения ($r=-0,38$; $r=-0,41$; $p<0,05$ соответственно). Чем меньше выражен сенситивный тип отношения к болезни и лечению, тем хуже больные соблюдают режим ГД, прежде всего повышается прибавка массы тела в междиализный промежуток времени, что ведет к необходимости увеличения скорости ультрафильтрации ($r=-0,44$; $p<0,05$).

Из клинических симптомов, отражающих осложнения ХПН и ГД, наибольшее значение для формирования отношения к лечению имеет, по нашим данным, анемия, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки: низкий гемоглобин, сопряженный с астеническим синдромом, и язвенная болезнь способствуют формированию неврастенического (схож с клинической картиной раздражительной слабости) ($r=-0,48$; $p<0,01$ и $r=0,69$; $p<0,0001$) и паранояльного (с повышенной подозрительностью)

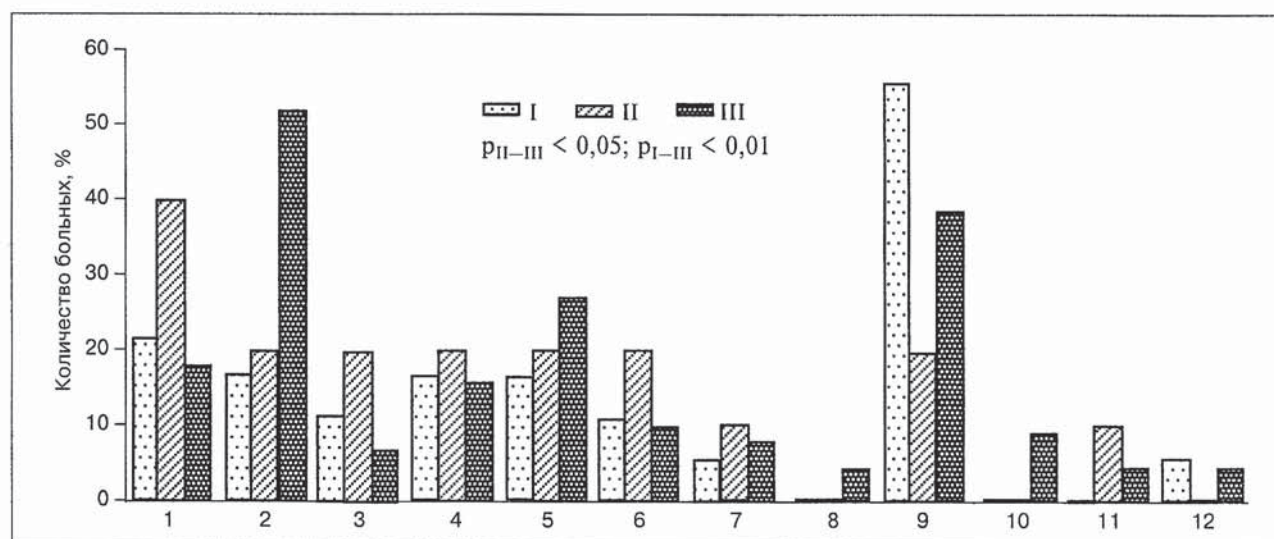


Рис. 1. Частота типов отношения к болезни у больных на различных этапах ГД.

I — этап подготовки к ГД; II — адаптация к ГД; III — стабильный ГД. Типы отношения к болезни: 1 — гармоничный; 2 — эргопатический; 3 — анозогностический; 4 — тревожный; 5 — ипохондрический; 6 — неврастенический; 7 — меланхолический; 8 — апатический; 9 — сенситивный; 10 — эгоцентрический; 11 — паранояльный; 12 — дисфорический.

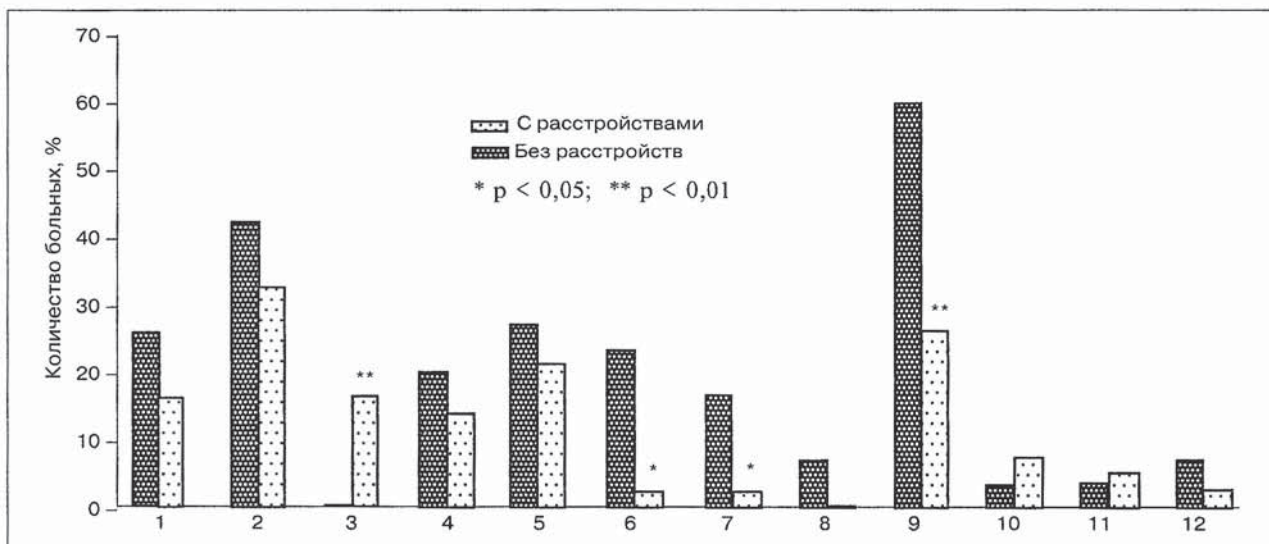


Рис. 2. Распределение больных по типам отношения к болезни в зависимости от наличия психических расстройств.

1—12 — типы отношения к болезни, см. рис. 1.

($r=-0,38$; $p<0,05$) типов; с язвенной болезнью связан дисфорический (злобно-раздражительный) тип ($p<0,0001$). Повышенное содержание фосфора (гиперпаратиреоз) и анемия ведут к снижению трудовой активности больных, уменьшению эргопатического отношения к болезни ($r=-0,56$; $p<0,01$ и $r=-0,38$; $p<0,05$). Озноб вызывает меланхолическое и апатическое (безразличие) отношение к болезни ($p<0,03$).

Больные с анозогнозией склонны к нарушению режима, на что указывает прямой параллелизм между ее наличием и содержанием натрия, отражающего употребление соли ($r=0,73$; $p<0,05$). Выявлено, что у больных с психическими нарушениями достоверно чаще по сравнению с больными без расстройств встречаются сенситивный, неврастенический и меланхолический варианты отношения к болезни (рис. 2).

Жалобы на головную боль во время сеанса предъявляют, как правило, больные с гармоничным отношением к болезни ($r=0,39$; $p<0,05$), а не пациенты с тревожным, ипохондрическим или меланхолическим типами ($p<0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Наличие сопутствующей патологии может способствовать ухудшению психического состояния больных на ГД. У больных с частично сохраненной функцией почек тревожно-депрессивные расстройства выражены меньше. Меньшую выраженность депрессии у больных с сохраненным диурезом представляется возможным объяснить большей субъективной психологической свободой и независимостью больных от аппарата «искусственная почка». Существует вероятность депрессивных расстройств на фоне

адекватного ГД. Очевидно это связано с действием различных патогенетических факторов (психогенных и соматогенных) в развитии аффективных расстройств в условиях лечения ГД.

Эти результаты согласуются с ранее полученными нами данными об отсутствии прямого параллелизма между тяжестью состояния и развитием аффективных расстройств. На фоне улучшения самочувствия актуализируются психотравмирующие факторы, личностная реакция на болезнь и лечение ГД могут усиливаться.

Превалирование на начальных этапах ГД гармоничного типа отношения к болезни объясняется, видимо, тем, что начало лечения вселяет в больных надежду на благополучный исход вследствие положительной динамики их соматического состояния, нивелировки симптомов уремии. Увеличение в процессе лечения ГД доли эгоцентрического типа соответствует появлению у больных на ГД повышенной требовательности к окружающим в сочетании с недостаточной критичностью к себе. Нарастание эргопатического отношения к болезни отражает успешность психической адаптации к лечению ГД. Тип отношения к болезни не только отражает успешность адаптации больного к болезни и лечению, но и в значительной степени влияет на нее, определяя, в частности, развитие психических расстройств. Чрезмерная чувствительность, озабоченность своим состоянием, пессимизм в оценке перспектив лечения при сенситивном, неврастеническом и меланхолическом вариантах отношения служат почвой для формирования психических расстройств.

Технические характеристики ГД играют определенную роль в формировании внутренней картины болезни.

Полученные данные об отсутствии прямой зависимости жалоб на головную боль в процессе сеанса ГД от наличия аффективных нарушений косвенно свидетельствуют в пользу их органической природы (наличие, например, дизэквилибриум-синдрома), что требует терапевтической коррекции этих расстройств.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Адекватный ГД способствует формированию гармоничной внутренней картины болезни. Хорошее самочувствие больных, их полноценная физическая активность препятствуют становлению сенситивного, тревожного, меланхолического, дисфорического типов отношения

к болезни. Сенситивный тип отношения к болезни связан с соблюдением лечебного режима.

Для внутренней картины болезни в условиях ГД характерно преобладание интрапсихических форм реагирования с преобладанием сенситивности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Gokal R. Quality of life in patients on replacement therapy of chronicle renal failure // *Kidney Int.*—1993.—Vol. 43, Suppl. 40. — P. 23—27.
2. Ivanovich P., Majais T. Organ replacement therapy // *Artif. Organs.*—1994.—Vol. 18.—P. 104—105.
3. Moreno F. Quality of life in dialysis patients. Spanish multicentre study // *Nephrol. Dial. Transplant.*—1996.—Vol. 11, Suppl. 2.—P. 125—129.

Вышла в свет монография *В.А. Воинова*

«Эфферентная терапия. Мембранный плазмаферез». —

СПб.: Эскулап, 1997.—144 с.

В первой части книги приводятся патогенетические обоснования эфферентной терапии и показания к ней при различных видах острых и хронических заболеваний. Вторая — содержит описание разных видов мембранного плазмафереза с первым отечественным плазмодифильром ПФМ производства АО «Оптика» (Санкт-Петербург).

Книга предназначена для специалистов эфферентной терапии и врачей других специальностей.

© Коллектив авторов, 1998
УДК 616.611-002-036.12-072.5-036.22+313.13«321/324»

*Ю.А. Ермаков, И.Б. Варшавская, И.Г. Каюков, А.М. Есаян,
И.К. Клемина, К.Д. Гадилия, В.А. Титова*

СЕЗОННАЯ ДИНАМИКА ЧАСТОТЫ ХРОНИЧЕСКОГО ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА, ПОДТВЕРЖДЕННОГО С ПОМОЩЬЮ ПРИЖИЗНЕННОЙ НЕФРОБИОПСИИ (ОПЫТ 1237 БИОПСИЙ ЗА 16 ЛЕТ)

*Yu.A. Ermakov, I.B. Varshavskaia, I.G. Kayukov A.M. Essaian,
I.K. Klemina, K.D. Gadilia, V.A. Titova*

THE SEASONAL DYNAMICS OF INCIDENCE OF CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS CONFIRMED BY THE INTRAVITAL NEPHROBIOPSY (AN EXPERIENCE WITH 1237 BIOPSIES DURING 16 YEARS)

Научно-исследовательский институт нефрологии Санкт-Петербургского
государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова, Россия

РЕФЕРАТ

Представлены данные дискриминантного, однофакторного, повременного анализов 1237 случаев морфологически подтвержденного хронического гломерулонефрита в НИИ нефрологии СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова с 1980 по 1995 г. включительно. Статистически доказан рост числа пролиферативных форм (мезангиально-пролиферативного и мембранозно-пролиферативного) хронического гломерулонефрита. Выявлены сезонные осенне-зимние колебания заболеваемости хроническим гломерулонефритом. Высказано мнение о необходимости дальнейших исследований по выявлению эпидемиологических, экологических, климатических факторов, влияющих на заболеваемость хроническим гломерулонефритом.

Ключевые слова: гломерулонефрит, эпидемиология, заболеваемость, сезонность, биопсия.

ABSTRACT

The results of discriminant, ANOVA, Time-Series Analysis of 1237 cases of primary chronic glomerulonephritis (PCG) are presented. The diagnosis was confirmed by renal biopsy in all the cases during 1980—1995 in the nephrology department of the St.Petersburg State Medical University. The statistically significant growth of proliferative forms of glomerulonephritis is shown. The seasonal (autumn-winter) fluctuations of cases of primary glomerulonephritis are detected. Further investigations of the role of epidemiological, ecological and weather factors influencing the seasonal fluctuations of PCG are thought to be necessary.

Key words: glomerulonephritis, epidemiology, incidence, appearance, seasonal fluctuations, biopsy.

ВВЕДЕНИЕ

В предыдущих исследованиях ряда авторов показана изменчивость заболеваемости хроническим гломерулонефритом (ХГН) по годам [1, 4]. Однако до настоящего момента нет определенного мнения о закономерностях (нарастание, убывание, цикличность) изменения числа первично-выявленного ХГН во времени. Во многом это связано с диагностическими сложностями выявления данного заболевания в до-азотемической стадии при отсутствии выражен-

ных клинических проявлений. При этом необходимо отметить многообразие морфологических форм ХГН, каждая из которых, вероятно, отражает различные варианты течения патогенетического процесса.

Поэтому было высказано предположение [3], что даже при выполнении пункционной биопсии почек и при оказании нефрологической помощи на современном уровне от времени начала заболевания до постановки окончательного (биопсийно подтвержденного) диагноза прохо-

дит, в среднем, 5—7 лет. Необходимо отметить, что между числом нефробиопсий (выполненных за некий период времени) и числом заболевших ХГН в определенное время существует нелинейная и, вероятно, экспоненциальная зависимость [3]. Подобная зависимость позволяет рассчитать так называемое истинное (но пока биопсийно неподтвержденное) число заболевших (ИЧЗ) ХГН для каждого временного интервала [3].

В ходе превентивных исследований [3] выявлено, что ИЧЗ ХГН имеет достаточно выраженные колебания в зависимости от времени и сезона года. В настоящей работе предпринята попытка проанализировать характер этих колебаний, не касаясь причин их возникновения.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Были проанализированы 1237 прижизненных нефробиопсий с морфологически подтвержденным диагнозом ХГН, выполненных в НИИ нефрологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова с 1980 по 1995 г. По данным историй болезни, для каждого больного регистрировали сезонную дату (зима, весна, лето, осень) начала заболевания. Таким образом проанализированы 64 сезона (по 4 сезона за каждый год из 16 лет). У всех исследуемых креатинин сыворотки крови не превышал 0,12 ммоль/л. В разработку включали больных с мезангиально-пролиферативным гломерулонефритом (МезПГН), мембранозно-пролиферативным гломерулонефритом (МПГН) и мембранозным гломерулонефритом (МГН).

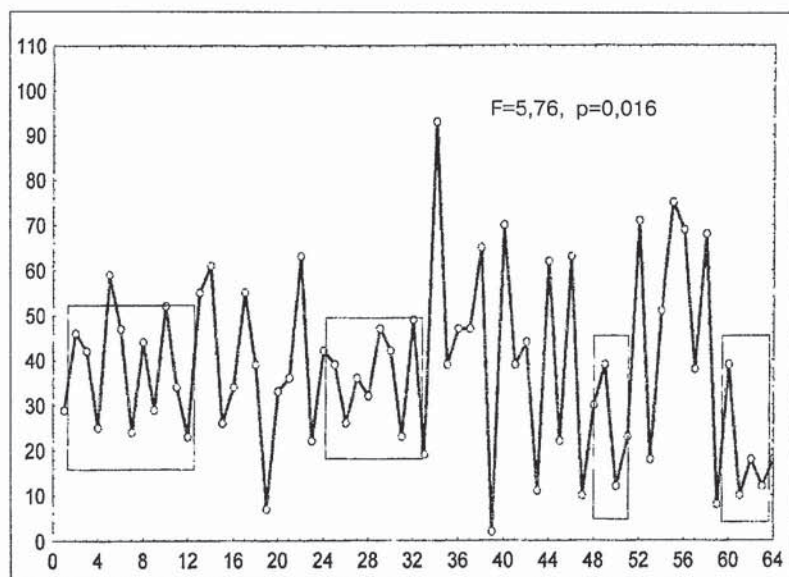


Рис. 1. Результаты однофакторного и дискриминационного анализа ИЧЗ ХГН по 64 сезонам за 16 лет.

По оси абсцисс — порядковый номер сезона; по оси ординат — ИЧЗ в числе случаев.
Пояснения в тексте.

Данные обрабатывали с помощью дискриминантного, однофакторного (ANOVA), повременного (Time Series) анализов. Единицей времени для всех видов статистической обработки являлся сезон. Результаты повременного анализа отслеживались с помощью методики контроля качества. Применение методики контроля качества позволило выявить уровень «тревоги» (warning level) для сезонных колебаний заболеваемости ХГН и соответствующих колебаний тренда. По данным журнала учета нефробиопсий и историй болезни, рассчитывали общее количество биопсий, долю ХГН от общего количества биопсий, число больных, госпитализированных по поводу ХГН в специализированное отделение НИИ нефрологии по годам и сезонам.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Общее количество нефробиопсий за год колебалось от 162 до 86. Положительных ответов по поводу первичного ХГН в год было от 152 до 70. При этом с помощью однофакторного анализа не получено зависимостей между общим числом нефробиопсий и годом выполнения исследования, между положительными результатами биопсии по поводу ХГН и общим числом нефробиопсий. Количество госпитализированных по поводу впервые выявленного ХГН статистически не различалось по годам.

При однофакторном и дискриминантном анализе числа положительных ответов морфологического исследования по поводу ХГН в зависимости от анамнестической даты начала заболевания выявлена достоверная ($F=5,76$, $p=0,016$) взаимосвязь (рис. 1). Стоит отметить, что при дискриминантном расчете выявились четыре временных участка, где не наблюдалось колебаний ИЧЗ (выделены квадратами на рис.1).

Применяя посезонный анализ и расчет контроля качества, удалось выявить сезонную составляющую, характеристики тренда для ХГН, МезПГН, МПГН, МГН и соответствующие «тревожные» уровни (рис. 2). Отмечается достоверное нарастание числа морфологически подтвержденного ХГН, МезПГН, МПГН с 1990 по 1995 г. как за счет нарастания тренда, так и вследствие выраженных осенне-зимних колебаний.

Доля (%) каждой изучаемой морфологической формы по отношению к соответствующим характеристикам ХГН представлена на

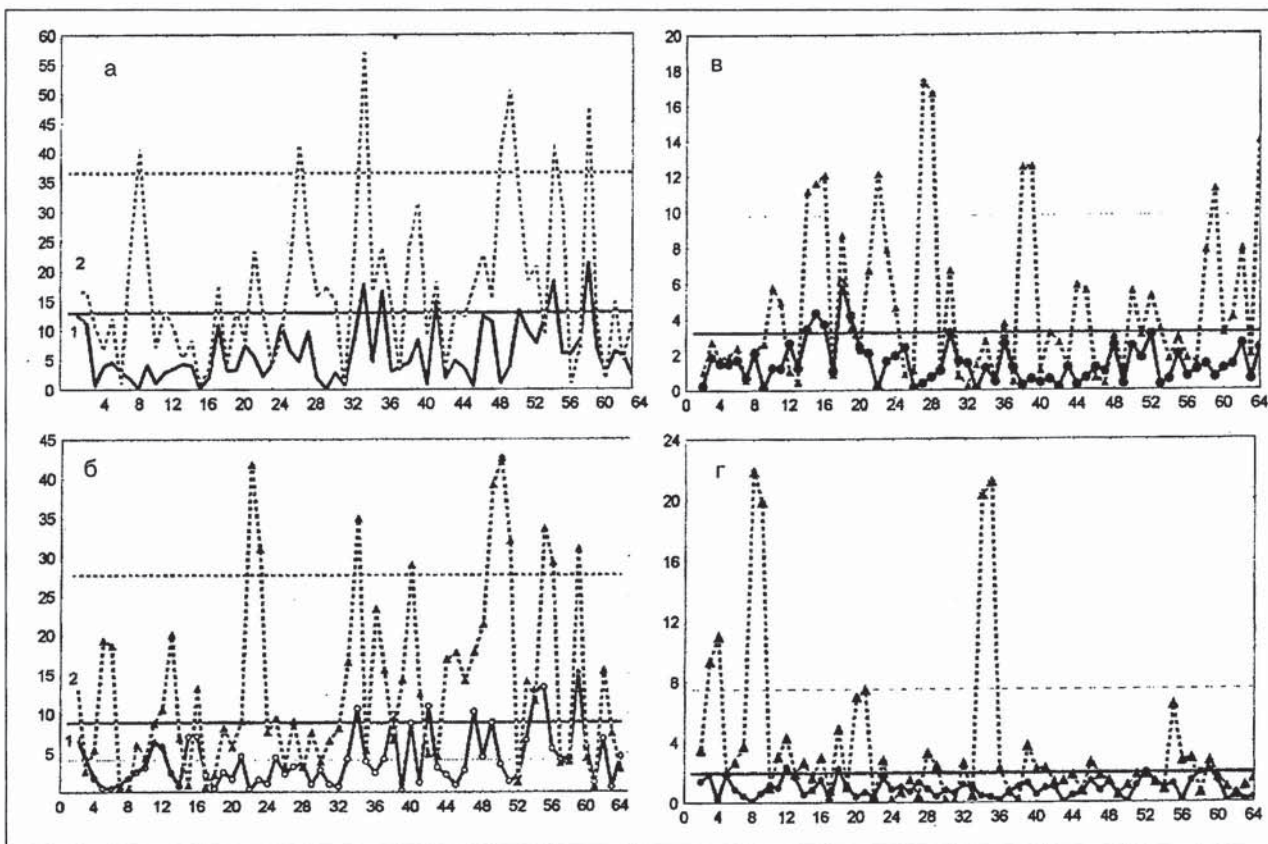


Рис. 2. Результаты посезонного анализа и анализа контроля качества ИЧЗ при различных формах ХГН.

а — все больные с ХГН; б — МезПГН; в — МПГН; г — МГН. Пунктирные линии — сезонные колебания ИЧЗ; сплошная линия — колебания тренда ИЧЗ. Горизонтальные линии — соответствующие уровни «тревоги». По оси абсцисс — порядковый номер сезона; по оси ординат — ИЧЗ в числе случаев.

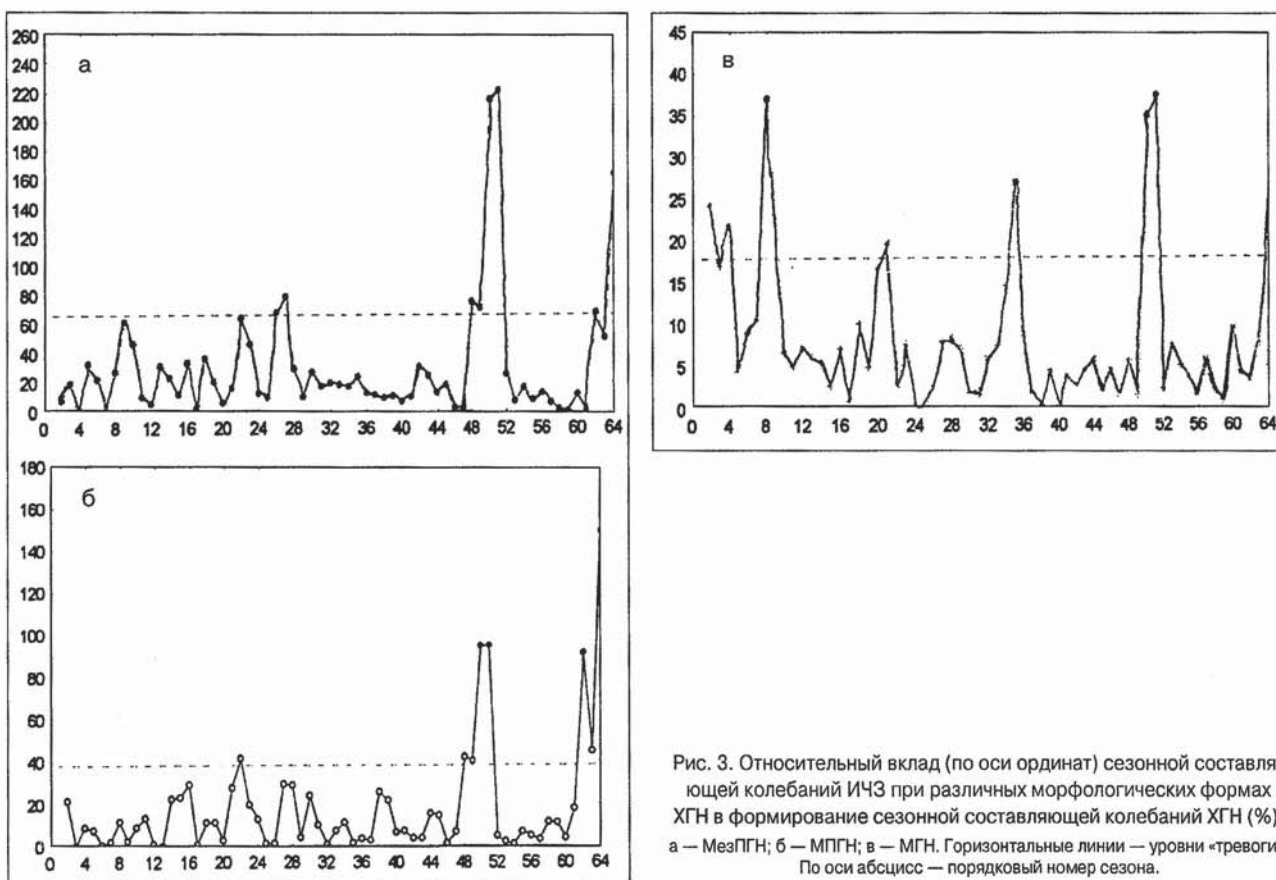


Рис. 3. Относительный вклад (по оси ординат) сезонной составляющей колебаний ИЧЗ при различных морфологических формах ХГН в формирование сезонной составляющей колебаний ХГН (%). а — МезПГН; б — МПГН; в — МГН. Горизонтальные линии — уровни «тревоги». По оси абсцисс — порядковый номер сезона.

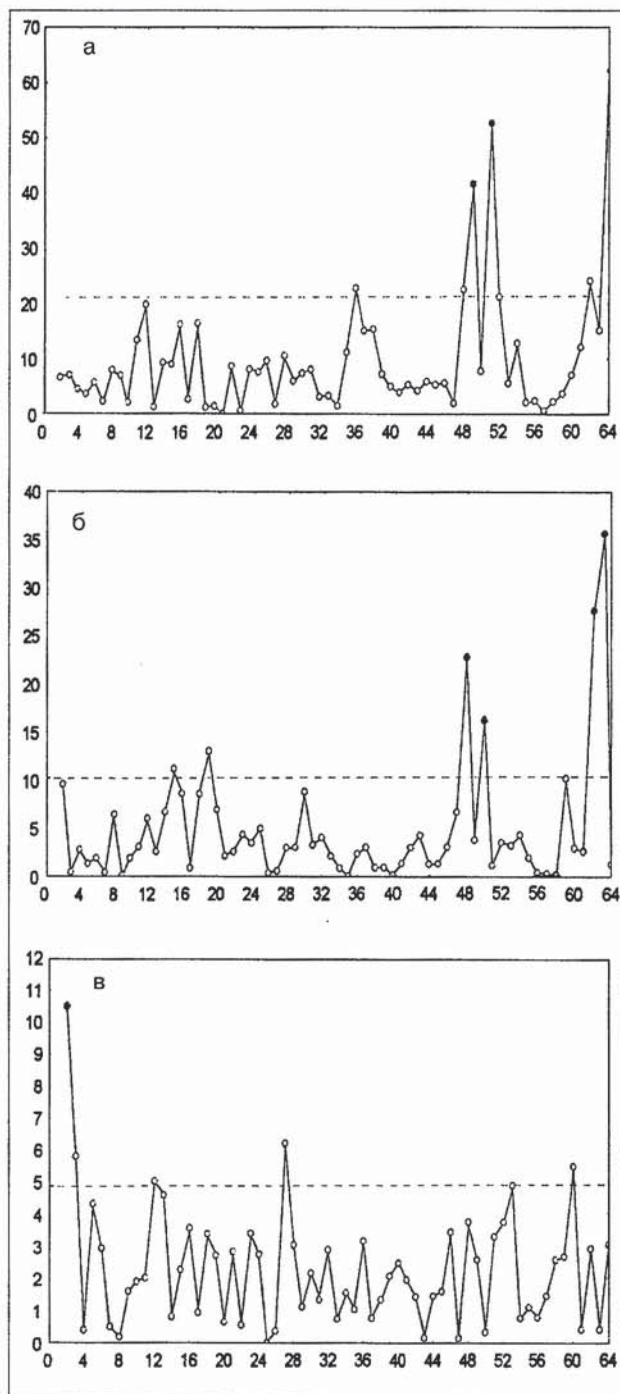


Рис. 4. Относительный вклад (по оси ординат) составляющей тренда ИЧЗ при различных морфологических формах ХГН в формировании составляющей тренда ХГН (%).

а — МезПГН; б — МПГН; в — МГН. Горизонтальные линии — уровни «тревоги». По оси абсцисс — порядковый номер сезона.

рис. 3 (тренд) и 4 (сезонная составляющая). Видно, что рост заболеваемости ХГН в основном связан с ростом числа пролиферативных форм — МезПГН и МПГН — как за счет тренда, так и за счет осенне-зимних колебаний. Интересно, что для МГН свойствен достаточно четкий ритм роста морфологически подвер-

жденной заболеваемости приблизительно через 6—7 лет.

ОБСУЖДЕНИЕ

Представленные данные свидетельствуют о том, что заболеваемость ХГН имеет как сезонную, так и «базовую» (тренд) составляющие. В настоящий момент регистрируется рост заболеваемости ХГН преимущественно за счет пролиферативных, прогностически неблагоприятных форм.

Причина этих закономерностей в настоящий момент не ясна. Чисто гипотетически можно предположить влияние различных факторов, в частности и социальных. Об этом может свидетельствовать рост заболеваемости ХГН с 1990 г. В какой-то степени это соответствует мнению Дж. Стюарта Камерона: «...примечательно, что МПГН практически забыт в развитых странах, хотя в развивающихся странах он остается одной из основных причин терминальной почечной недостаточности» [2]. Возможно влияние на уровень заболеваемости ХГН осенне-зимних вспышек респираторно-вирусных инфекций, хотя это предположение требует тщательной проверки.

Кроме того, можно думать о влиянии экологических факторов. Логично предположить, что на тренд заболеваемости ХГН могут повлиять такие длительно действующие составляющие как качество питьевой воды, воздуха и т.п.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Заболеваемость ХГН имеет как сезонную, так и «базовую» составляющие.

В настоящий момент наблюдается рост заболеваемости ХГН преимущественно за счет пролиферативных форм.

Необходимо дальнейшее изучение факторов, влияющих на заболеваемость ХГН.

ЛИТЕРАТУРА

1. Григорьев Е.А. Эпидемиология заболеваний почек в Ленинграде по секционным материалам // Диспансеризация нефрологических больных /Ред. С.И.Рябов.—Л., 1988.—С. 4—14.
2. Дж.Стюарт Камерон. Лечение гломерулонефрита и васкулита // Сборник трудов III ежегодного Санкт-Петербургского нефрологического семинара 26 мая—3 июня 1995.—СПб., 1995.—С. 181—188.
3. Ермаков Ю.А., Варшавская И.Б., Каюков И.Г. и др. Динамика заболеваемости хроническим гломерулонефритом, подтвержденным с помощью прижизненных нефробиопсий (опыт 1237 биопсий за 16 лет) // Нефрология.—1997.—Т. 1, № 4.—С. 50—54.
4. Abumassih Z., Makdassi R., Bove N. et al. Epidemiology of primary glomerulonephritis in Picardie // Ann. Med. Interne.—1990.—Vol. 141, № 2.—P. 129—133.

© Коллектив авторов, 1998
УДК 612.018.2:[616.63-008.6+616.61-089.87]-092.9

М.В.Оглуздина, В.В.Барабанова, М.М.Парастаева

УРЕМИЧЕСКИЙ ТОКСИН — ПАРАТИРЕОИДНЫЙ ГОРМОН И ФЕНИБУТ

M.V.Ogluzdina, V.V.Barabanova, M.M.Parastaeva

THE UREMIC TOXIN — PARATHYROID HORMONE AND PHENIBUT

Научно-исследовательский институт нефрологии Санкт-Петербургского
государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова, Россия

РЕФЕРАТ

Фенильное производное гамма-аминомасляной кислоты — фенибут — препятствовал развитию токсического действия паратиреоидного гормона на гладкомышечные клетки (ГМК) воротной вены интактных крыс Вистар, крыс с уремией II степени и крыс с уремией, получавших фенибут (10 и 50 мг/кг в день) в течение 1 и 2 мес. При совместном действии паратиреоидный гормон и фенибут оказывали нормализующее влияние на авторитмическую сократительную активность ГМК воротной вены крыс с уремией I степени и спонтанно гипертензивных крыс (SHR), характеризующихся повышенной функциональной активностью ГМК.

Ключевые слова: фенибут, паратиреоидный гормон, авторитмическая сократительная активность, экспериментальная уремия, субтотальная нефрэктомия.

ABSTRACT

The GABA derivative phenibut was found to prevent the development of toxic effect of the parathyroid hormone (PTH) on the smooth muscle cells (SMC) of the portal vein in Wistar rats, in rats with the second stage uremia and rats which received phenibut (10 and 50 mg/kg daily) during 1 and 2 months. When used together the PTH and phenibut had a normalizing effect on spontaneous contractile activity of the portal vein smooth muscle cells in rats with the first stage uremia and spontaneously hypertensive rats characterized by increased functional activity of the SMC.

Key words: phenibut, parathyroid hormone, spontaneous contractile activity, experimental uremia, subtotal nephrectomia.

ВВЕДЕНИЕ

Паратиреоидный гормон (ПТГ) — один из основных регуляторов гомеостаза кальция в организме. Но при уменьшении количества функционирующих нефронов паратиреоидный гормон является одним из патогенетических агентов, обуславливающих метаболические сдвиги в организме [7]. Токсическое действие ПТГ реализуется через изменение распределения кальция в клеточных депо и цитоплазме в результате увеличения проницаемости мембран для ионизированного кальция. Стойкое увеличение концентрации ионов Са в клетке приводит к необратимым нарушениям их функции, к перегрузке митохондрий кальцием, нарушению энергетического запаса, изменению функции ферментов мембран, рецепторов, каналов и, в конечном итоге, к гибели клеток [4, 6].

Как нами было показано ранее, длительное введение фенильного производного гамма-ами-

номасляной кислоты фенибута (10 и 50 мг/кг) нефрэктомизированным крысам препятствовало подавлению функциональной активности ГМК воротной вены (ВВ), характерному для развития ХПН II степени [2]. Возможно, действие фенибута реализовалось через подавление токсического влияния ПТГ на ГМК ВВ.

Целью данного исследования был сравнительный анализ действия ПТГ на ГМК ВВ контрольных крыс Вистар, крыс с уремией и SHR.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для создания экспериментальной уремии применяли метод субтотальной нефрэктомии (НЭ), традиционно использующийся при изучении патогенеза уремии и получивший оценку как модель хронической почечной недостаточности (ХПН), при котором значительная редукция функциональной массы сочетается с прогрессирующим гломерулярным склерозом и протеин-

Таблица 1

Действие паратиреоидного гормона ($4,0 \cdot 10^{-9}$ моль/л)
на воротную вену крыс ($\bar{X} \pm m$)

Серия крыс	Время воздействия, мин	Частота сокращений, %	Общая амплитуда, %	Общая площадь, %
Вистар (n=7)	2	81,7 $\pm$ 7,5*	112,6 $\pm$ 3,7**	111,5 $\pm$ 3,8*
	5	82,3 $\pm$ 6,7*	76,2 $\pm$ 11,3*	82,2 $\pm$ 3,3*
	10	87,7 $\pm$ 4,3*	65,1 $\pm$ 7,7**	74,1 $\pm$ 3,0**
Уремия I ст. (n=6)	2	78,3 $\pm$ 2,1**	127,7 $\pm$ 7,9**	122,7 $\pm$ 6,6**
	5	94,7 $\pm$ 3,9*	71,7 $\pm$ 5,7**	69,0 $\pm$ 5,9**
	10	105,0 $\pm$ 2,7*	65,0 $\pm$ 5,1**	60,3 $\pm$ 4,7**
Уремия II ст. (n=7)	2	96,3 $\pm$ 2,8*	111,7 $\pm$ 0,9**	113,7 $\pm$ 7,4**
	5	93,0 $\pm$ 10,9	71,7 $\pm$ 8,3**	68,7 $\pm$ 9,9**
	10	85,7 $\pm$ 17,5	63,0 $\pm$ 13,9**	59,3 $\pm$ 19,6**
SHR (n=8)	2	82,8 $\pm$ 4,7**	124,5 $\pm$ 5,3**	120,4 $\pm$ 4,7**
	5	92,3 $\pm$ 2,0*	69,7 $\pm$ 5,6**	68,2 $\pm$ 5,7**
	10	123,4 $\pm$ 5,4*	64,7 $\pm$ 4,6**	64,3 $\pm$ 5,2**

* $p < 0,05$.** $p < 0,01$ — различия достоверны в сравнении с исходными параметрами, принятыми за 100 %.

Примечание. n — число препаратов.

урией [3, 8]. Животным удаляли полюса одной почки, а спустя 7 дней удаляли вторую почку. В целом объем удаленной ткани составил 75—85%. Оба этапа операции проводились под эфирным наркозом. Развитие уремии отслеживали по биохимическим показателям крови и мочи с использованием унифицированных методик. Крысы получали фенибут в дозах 10 и 50 мг/кг в течение 1 и 2 мес после второго этапа операции.

Эксперименты проводились на фрагментах воротной вены (ВВ) крыс, обладающей авторитмической сократительной активностью. Фрагмент ВВ устанавливали между фиксированным стержнем и датчиком силы (механо-электрический преобразователь 6МХ1С) в спе-

циальной ванночке для переживания препарата. Ванночка объемом 5 мл снабжена перфузионной системой термостатирования, обеспечивающей регулируемый поток оксигенированного 95% O_2 и 5% CO_2 раствора Кребса и рабочую температуру раствора 34 °С при pH 7,4. После закрепления фрагмента ВВ производили дозированное натяжение на 20—25% исходной длины, что составляло 1000 мг.

Регистрация сократительной активности фрагмента ВВ производилась в изометрическом режиме. Одновременно с записью на диаграммной ленте самописца Н-327-1 сигнал от механоэлектрического преобразователя обрабатывался с помощью ЭВМ по специальной программе.

В опытах использовали раствор Кребса (NaCl — 118,2; KCl — 14,7; $NaHCO_3$ — 2,5; KH_2PO_4 — 1,2; $MgSO_4$ — 0,09; $CaCl_2$ — 2,25; глюкоза — 11,1 ммоль/л), фенибут в рабочей концентрации $2,0 \cdot 10^{-5}$ моль/л, паратиреоидный гормон в концентрации $4,0 \cdot 10^{-9}$ моль/л (фирма Hormon Chemic München).

Фенибут был предоставлен проблемной лабораторией нитросоединений РГПУ им. Герцена (зав. кафедрой — В.М.Берестовицкая).

Данные обрабатывали статистически с применением критериев Стьюдента и Уилкоксона.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Паратиреоидный гормон ($4 \cdot 10^{-9}$ моль/л) вызывал двухфазные изменения параметров авторитмической сократительной активности ГМК воротной вены крыс линии Вистар, SHR и крыс с уремией I и II степени.

Первая фаза действия гормона — увеличение функциональной активности ВВ — наблюдалась через 1—2 мин после его добавления в инкубационную среду (табл. 1; рис. 1—3). ПТГ вызвал снижение частоты авторитмической сократительной активности ВВ и увеличение общей амплитуды сокращений, т. е. сохранение нормальных хроноинотропных отношений. При этом отмечался рост площади под кривой сокращений за 1 мин. Первая фаза действия гормона отмечалась во всех опытах, независимо от исходных характеристик функционального состояния препарата ВВ крыс различных линий.

Вторая фаза действия гормона выражалась в снижении функциональной активности ВВ (см. табл. 1; рис. 1—3). Частота авторитмиче-

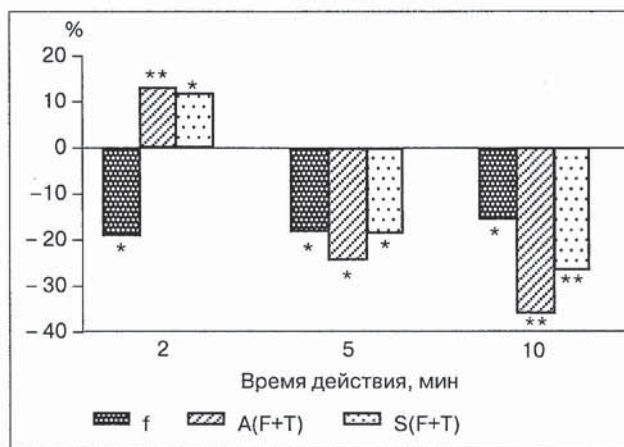


Рис. 1. Изменение авторитмической сократительной активности воротной вены крыс линии Вистар (%) под влиянием паратиреоидного гормона ($4,0 \cdot 10^{-9}$ моль/л).

Различия достоверны по сравнению с исходными параметрами:

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

ской сократительной активности у крыс линии Вистар и крыс с уреимией II степени оставалась сниженной. У крыс с уреимией I степени и SHR на 10-й минуте действия гормона наблюдался рост частоты сокращений. Во всех опытах, независимо от регистрируемой частоты авторитмической сократительной активности, ПТГ вызывал снижение амплитуды фазно-тонических сокращений и площади под кривой сокращений за 1 мин, т. е. наблюдалось уменьшение выполняемой веной работы (см. табл. 1; рис. 1—3).

Действие паратиреоидного гормона исследовали также на фоне предварительного 10-минутного введения фенибута ($2,0 \cdot 10^{-5}$ моль/л) в среду переживания фрагмента ВВ крыс линии Вистар, SHR, крыс с уреимией I и II степени, крыс с уреимией, получавших фенибут по 10 и 50 мг/кг в день в течение 1 и 2 мес.

Добавление фенибута в инкубационный раствор сопровождалось изменением параметров авторитмической сократительной активности ГМК ВВ (табл. 2). Фенибут снижал частоту авторитмической сократительной активности ГМК ВВ крыс всех исследованных групп животных. Амплитуда фазно-тонических сокращений под влиянием фенибута увеличивалась на протяжении всего времени эксперимента у крыс линии Вистар, крыс с уреимией I степени и животных с уреимией, получавших предварительно фенибут по 50 мг/кг в течение 2 мес. При действии фенибута на ВВ спонтанно гипертонических крыс (SHR) амплитуда сокращений достоверно увеличивалась лишь на 10-й минуте, в среднем, на $18,4 \pm 13,0\%$.

Общая площадь под кривой сокращений ГМК ВВ за 1 мин под влиянием фенибута *in vitro* увеличивалась у интактных крыс линии Вистар и крыс с уреимией, получавших фенибут в опытах *in vivo* в дозе 50 мг/кг (см. табл. 2). У крыс с уреимией I и II степени, не получавших препарата *in vivo*, фенибут в опытах *in vitro* не изменял площадь под кривой сокращений ГМК ВВ. Действие фенибута на ГМК ВВ крыс с уреимией, которым предварительно вводили препарат в дозе 10 мг/кг, и крыс SHR вызывало снижение площади под кривой сокращений.

Наиболее интересным эффектом действия фенибута являлось его влияние на базальный тонус ГМК ВВ. Фенибут вызывал значительное снижение базального

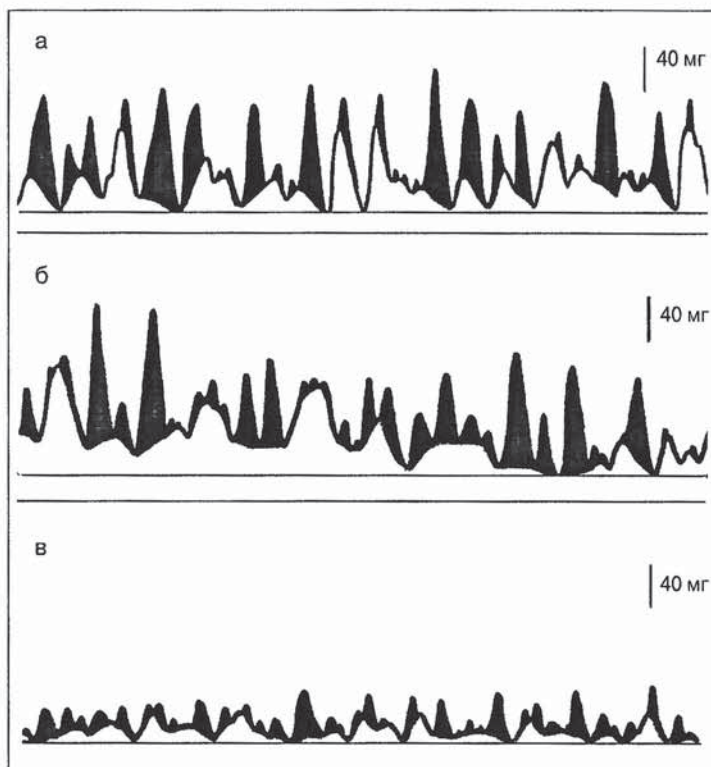


Рис. 2. Действие паратиреоидного гормона ($4,0 \cdot 10^{-9}$ моль/л) на авторитмическую сократительную активность воротной вены крысы с уреимией II степени (машинная графика).

Здесь и на рис. 3: а — исходная миограмма (время записи — 1 мин); б — 2-я минута действия паратиреоидного гормона; в — 10-я минута действия паратиреоидного гормона.

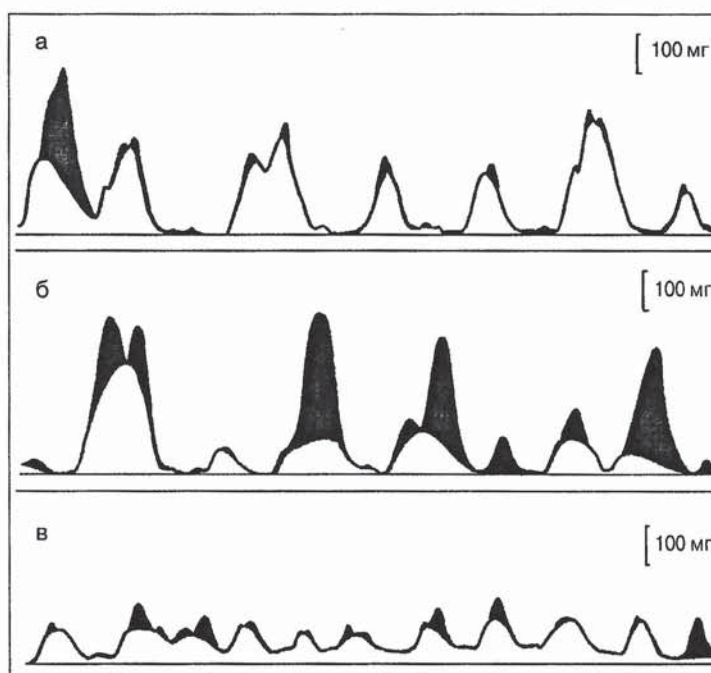


Рис. 3. Действие паратиреоидного гормона ($4,0 \cdot 10^{-9}$ моль/л) на авторитмическую сократительную активность воротной вены спонтанно гипертонических крыс (машинная графика).

Таблица 2

Действие фенибута ($2,0 \cdot 10^{-5}$ моль/л) на авторитмическую сократительную активность ГМК ВВ крыс ($\bar{X} \pm m$)

Серия крыс	Время воздействия, мин	Частота сокращений, %	Общая амплитуда, %	Общая площадь под кривой сокращений, %	Изменение базального тонуса, мг
Крысы Вистар (n=25)	2	45,0±10,4*	162,3±18,2**	132,7±2,0*	-85,0±33,0**
	5	50,2±12,0*	124,0±10,3**	113,0±7,2*	-84,0±22,0**
	10	73,0±11,2*	127,4±10,0**	121,4±7,8*	-79,0±22,0**
Уремия I ст. (n=5)	2	55,7±9,3**	140,0±12,2**	103,4±3,0	-90,0±30,0**
	5	63,0±11,2**	130,2±9,8**	98,3±2,0	-90,0±30,0**
	10	66,3±11,7**	130,0±15,3**	97,3±10,2	-95,0±30,0**
Уремия II ст. (n=6)	2	80,7±0,3**	101,7±4,3	105,0±10,0	-56,7±4,3**
	5	83,7±2,7**	78,6±7,3*	98,0±4,2	-76,7±16,2**
	10	89,3±12,4	76,7±8,7*	92,7±9,9	-70,0±10,0**
Уремия + фенибут 10 мг/кг — 1 мес (n=5)	2	87,5±8,5*	90,5±5,0*	98,5±5,0	-20,0±0**
	5	92,0±3,0*	71,0±3,0*	86,0±2,0*	-15,0±5,0**
	10	92,0±3,0*	77,0±3,0*	89,5±2,4*	-15,0±5,0**
Уремия + фенибут 10 мг/кг — 2 мес (n=8)	2	72,2±4,8**	92,7±12,3	91,7±8,3	-55,0±5,0**
	5	81,6±3,4*	76,3±8,7**	72,2±7,8**	-58,0±8,0**
	10	78,6±9,6*	76,3±9,8**	70,4±6,6**	-60,0±10,0**
Уремия + фенибут 50 мг/кг — 2 мес (n=6)	2	59,3±9,8**	167,3±12,4**	140,3±6,2**	-43,3±6,7**
	5	60,7±8,9**	133,0±7,6**	129,0±6,0**	-63,3±7,7**
	10	65,0±13,0**	126,5±4,7*	120,0±3,7*	-72,5±12,5**
SHR (n=9)	2	65,2±14,7**	113,5±17,0	94,4±1,2*	-11,3±10,3
	5	65,3±14,0**	103,2±17,2	95,0±7,4	-34,0±10,3*
	10	65,5±14,3**	118,4±13,0*	78,6±12,4*	-31,7±19,3*

* p<0,05.

** p<0,01 — различия достоверны по сравнению с исходными параметрами, принятыми за 100 %.

Примечание. n — число экспериментов.

тонуса ГМК ВВ на протяжении всего времени эксперимента. Достоверно меньшее снижение базального тонуса ГМК ВВ под влиянием фенибута отмечалось у крыс с уремией, предварительно получавших препарат в дозе 10 мг/кг в течение 1 мес, и крыс SHR (см. табл. 2).

На фоне фенибута ПТГ вызывал снижение частоты авторитмической сократительной активности, увеличение общей амплитуды и площади под кривой сокращений, т.е. рост выполняемой веной работы — I фаза действия гормона, у крыс всех исследуемых групп, кроме крыс с уремией I степени (табл. 3; рис. 4).

II фаза действия гормона, заключающаяся в снижении функциональной активности ВВ, в среде с фенибутом имела место только у крыс с уремией I степени и SHR. На 2—10-й минуте действия ПТГ на авторитмическую сократительную активность ВВ этих групп регистрировалось снижение общей амплитуды сокращений, а с 5—10-й минуты — уменьшение площади под кривой сокращений (см. табл. 3; рис. 4). Фенибут и ПТГ, действуя совместно (рис. 5), снижали площадь под кривой сокращений ГМК ВВ SHR и крыс с уремией I степени, в среднем, на 42,9 и 29,6% соответственно, что свидетельствует об уменьшении выполняемой веной работы. В результате площадь под кривой сокращений

ГМК ВВ SHR на 10-й минуте действия ПТГ достоверно не отличалась от значения данного параметра у интактных крыс Вистар ($216,4 \pm 8,6$ и $220,3 \pm 4,6$ усл. ед. соответственно). Площадь под кривой сокращений ГМК ВВ крыс с уремией I степени была выше, чем у контрольных крыс на 38,3%, но на фоне уменьшения базального тонуса ГМК, в среднем, на 95,0 мг.

ОБСУЖДЕНИЕ

Паратиреоидный гормон вызывал двухфазные изменения авторитмической сократительной активности ГМК ВВ крыс всех экспериментальных серий. Рост фазно-тонической сократительной активности ВВ под влиянием гормона (I фаза действия) обусловлен увеличением входа ионов кальция в результате повышения проницаемости мембраны ГМК ВВ для данного иона [1]. Резкое снижение выполняемой веной работы во II фазу действия ПТГ может быть вызвано перегрузкой клеток Са, приводящей к нарушению энергетического запаса, и нарушением транспорта кальция в ГМК ВВ.

Фенибут в опытах *in vitro* снижал частоту авторитмической сократительной активности ГМК ВВ крыс исследуемых групп, возможно, вследствие влияния на мембрану пейсмейкерных

Таблица 3

Действие паратиреоидного гормона ($4,0 \cdot 10^{-9}$ моль/л) на воротную вену крыс на фоне фенибута ($\bar{X} \pm m$)

Серия крыс	t, мин	Частота сокращений, %	Общая амплитуда, %	Общая площадь, %
Вистар (n=8)	2	89,7±6,4**	137,6±10,4**	121,7±6,8*
	5	80,2±9,7*	104,5±5,6	93,8±7,2
	10	85,3±6,4*	83,7±18,2	86,8±12,9
Уремия I ст. (n=5)	2	110,0±10,0	89,5±6,5**	99,5±4,7
	5	114,0±14,2	75,4±4,2*	84,2±9,3*
	10	111,5±12,3	66,5±12,5**	70,4±6,3*
Уремия II ст. (n=6)	2	83,3±6,7**	122,7±2,3**	116,0±4,9*
	5	86,7±13,3	97,7±14,7	94,3±6,8
	10	100,0±4,0	94,5±5,4	95,5±8,3
SHR (n=9)	2	84,9±7,2*	119,6±13,2*	114,0±5,6*
	5	86,2±12,0	95,4±10,9	95,4±10,2
	10	105,3±10,2	75,6±13,0**	78,5±9,4**
Уремия + фенибут 2 мг — 1 мес (n=5)	2	89,3±4,7*	118,7±5,4*	109,3±4,2
	5	102,0±5,3	90,4±8,9	92,2±12,8
	10	105,7±10,0	90,7±12,4	94,6±6,4
Уремия + фенибут 2 мг — 2 мес (n=8)	2	82,4±7,6**	117,6±10,6**	110,3±4,2*
	5	87,4±5,6*	94,5±4,5	98,6±4,9
	10	85,2±8,2*	94,5±5,5	93,6±5,7
Уремия + фенибут 10 мг — 2 мес (n=6)	2	90,0±2,4*	119,0±11,0*	110,4±4,2*
	5	90,8±12,8	102,0±12,0	98,4±6,7
	10	95,0±12,0	89,8±7,7	89,4±8,3

* $p < 0,05$.

** $p < 0,01$ — различия достоверны в сравнении с исходными параметрами (10-я минута действия фенибута), принятыми за 100 %.

Примечание. n — число препаратов, t — время воздействия.

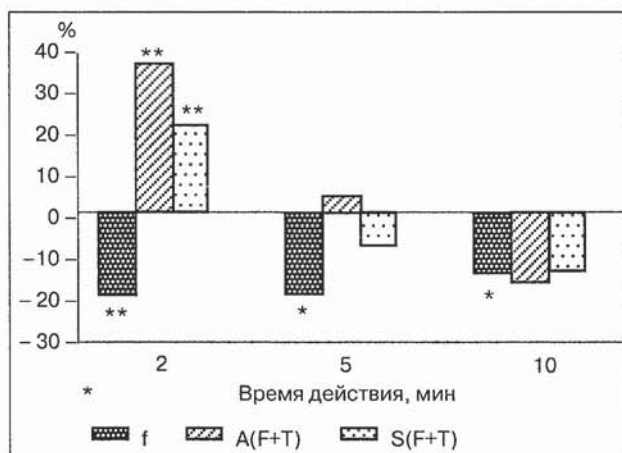


Рис. 4. Изменение авторитмической сократительной активности воротной вены крыс Вистар (%) под влиянием паратиреоидного гормона ($4,0 \cdot 10^{-9}$ моль/л) на фоне фенибута.

Различия достоверны по сравнению с исходными параметрами (10-я минута действия фенибута): * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

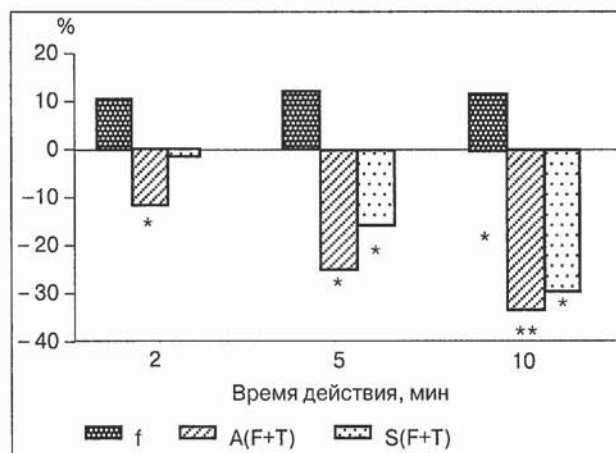


Рис. 5. Изменение авторитмической сократительной активности воротной вены крыс с уремией I степени (%) под влиянием паратиреоидного гормона ($4,0 \cdot 10^{-9}$ моль/л) на фоне фенибута.

Различия достоверны по сравнению с исходными параметрами (10-я минута действия фенибута): * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

миоцитов в результате гиперполяризации мембраны. Наблюдаемое увеличение амплитуды фазно-тонических сокращений и площади под кривой сокращений ГМК ВВ интактных крыс линии Вистар и крыс с уремией, получавших в течение 2 мес фенибут в дозе 50 мг/кг *in vivo*,

является следствием сохранения нормальных хроноинотропных отношений. У крыс с уремией I и II степени фенибут в опытах *in vitro* достоверно не изменял площадь под кривой сокращений ГМК ВВ, тогда как у животных, получавших препарат в дозе 10 мг/кг 1 и 2 мес, и

SHR наблюдалось снижение данного показателя, возможно, в результате изменения числа ГАМК β -рецепторов в мембране ГМК, агонистом которых и является фенибут. Существуют данные, что в мозге крыс SHR снижено количество и функциональная реактивность ГАМК β -рецепторов [5].

Уменьшение базального тонуса ГМК ВВ под влиянием фенибута, видимо, обусловлено снижением активности хемочувствительных потенциалнезависимых кальциевых каналов.

Фенибут предотвращал развитие II фазы действия ПТГ на ВВ крыс, заключающуюся в резком снижении авторитмической сократительной активности ГМК, возможно, в результате торможения избыточного поступления ионов кальция в клетки под влиянием ПТГ. Исключение составили препараты ВВ животных с уреимией I степени и SHR. ГМК ВВ этих крыс характеризуются высокой функциональной активностью, свидетельствующей об активации транспорта ионов кальция в начальный период развития патологического процесса. Действие ПТГ и фенибута оказывало нормализующее влияние на авторитмическую сократительную активность ГМК ВВ крыс этих групп.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты исследований показали, что фенибут препятствовал развитию II фазы действия ПТГ на ГМК ВВ контрольных

крыс Вистар, крыс с уреимией II степени и крыс с уреимией, получавших предварительно фенибут *in vivo*. Фенибут и ПТГ при совместном применении оказывали нормализующее действие на авторитмическую сократительную активность ГМК ВВ крыс с уреимией I степени и SHR.

ЛИТЕРАТУРА

1. Барабанова В.В., Давыдова И.Л., Халезова Н.Б. Механизмы действия ПТГ на функциональную активность кардиомиоцитов и ГМК сосудов // Механизмы действия медиаторов и гормонов на эффекторные клетки. Тез. докл. Всес. конф.—Суздаль, 1989. — С. 20.
2. Оглуздина М.В., Барабанова Т.А., Пенчул Н.А. и др. Влияние фенибута на функциональную активность гладкомышечных клеток сосудов и миокарда при развитии экспериментальной уремии у крыс // Нефрология.—1997.— Т.1, № 2.— С. 98—102.
3. Anderson S., Rennke H.G., Brenner B.M. Therapeutic advantage of converting enzyme inhibitors in arresting progressive renal disease associated with hypertension in the rat // J. clin. Invest.—1986.—Vol. 77.—P. 19—93.
4. Cheung J.J., Bonventre J.V., Malis C.D., Jeaf A. Calcium and ischemic injury // New Engl. J. Med.—1986.—Vol. 314, № 26.—P. 1670—1676.
5. Ichida T., Sasaki S., Takeda K., Kuriyama K., Nakagawa M. Functional alteration of the GABA (B) receptor in the brain of spontaneously hypertensive rats // Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.—1995.—Vol. 22, Suppl.1.—P. S51—S53.
6. Kroner H., Planker M. The role of calcium in liver damage // Path. Res. Pract.—1980.—Vol. 169, № 3.—P. 298—303.
7. Mussry S., Godstein D. Role of parathyroid hormone in uremic toxicity // Kidney Int.—1978.—Vol., № 8.—P. 39—42.

© В.В. Барабанова, О.Н. Береснева, 1998
УДК 612.444.067:611.149.062:616.61-008.64-036.12:599.323.4

В.В. Барабанова, О.Н. Береснева

ЯВЛЯЕТСЯ ЛИ ПАРАТИРЕОИДНЫЙ ГОРМОН ОСНОВНЫМ ПОВРЕЖДАЮЩИМ ФАКТОРОМ СОСУДОВ ПЕЧЕНИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ?

V.V. Barabanova, O.N. Beresneva

IS THE PARATHYROID HORMONE THE MAIN TOXIC FACTOR FOR LIVER VESSELS IN EXPERIMENTAL CHRONIC RENAL FAILURE?

Научно-исследовательский институт нефрологии Санкт-Петербургского
государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Россия

РЕФЕРАТ

Исследовали влияние паратиреоидного гормона (ПТГ) и нефрэктомии на морфофункциональное состояние сосудистого русла печени, активность щелочной фосфатазы в эндотелии микрососудов печени и авторитмическую сократительную активность воротной вены крыс. Установлено, что нефрэктомия (1 мес) и введение ПТГ (7 дней) повышали активность щелочной фосфатазы микрососудов печени и сократительную активность воротной вены. Длительное применение ПТГ (14 дней) и нефрэктомия (2 мес) вызывали подавление функциональной активности гладкомышечных клеток воротной вены. Отмечается, что морфофункциональные изменения в печени носят однонаправленный характер у крыс, получавших инъекции ПТГ и крыс, подвергнутых нефрэктомии.

Ключевые слова: печень, нефрэктомия, паратиреоидный гормон, воротная вена.

ABSTRACT

Under investigation was the effect of the parathyroid hormone and nephrectomy on the morpho-functional state of the liver vessels, activity of alkaline phosphatase in the liver microvessel epithelium and activity of spontaneous phasic contractions of the portal vein in rats. It has been shown that nephrectomy (during 1 month) and PTH (during 7 days) significantly increase activity of alkaline phosphatase of the liver microvessels and of spontaneous contractions of the portal vein. Long-term treatment (during 14 days) with PTH and nephrectomy (during 2 months) were shown to decrease contractile activity of the vascular smooth muscle cells of the portal vein. The morpho-functional alterations were found to have similar character both in rats subjected to renal mass ablation and in those given PTH.

Key words: liver, nephrectomy, parathyroid hormone, portal vein.

ВВЕДЕНИЕ

В последнее время возрос интерес к исследованию механизмов токсического действия паратиреоидного гормона (ПТГ) на клетки органов и тканей, которые не являются классическими органами-мишенями для гормона. Это — клетки миокарда [2, 13], висцеральных и сосудистых гладких мышц [15], поджелудочной и вилочковой желез [9], нейронов головного мозга [6]. В некоторых из названных тканей установлено наличие рецепторов к гормону, в частности, в кардиомиоцитах [12]. Результаты ряда исследований показали, что в большей степени повреждающее действие гормона проявляется в тканях, которые до сих пор в общепринятом

понимании не являются мишенями для ПТГ. Интерес к токсическому действию ПТГ вызван фактом развития вторичного гиперпаратиреоза при ряде состояний, в частности при хронической почечной недостаточности (ХПН).

Учитывая, что именно печени принадлежит ключевая роль в расщеплении интактного ПТГ как в норме, так и при патологии [8], определенный интерес представляет исследование действия гормона на гепатоциты, микрососуды печени и воротную вену. В доступной литературе имеются лишь единичные работы, в которых исследовано влияние ПТГ на гепатоциты [10]. Влияние ПТГ на сосуды печени практически не исследовано.

Цель настоящей работы — сравнительный анализ морфофункциональных изменений мик-

рососудов печени и воротной вены (ВВ) у крыс с ХПН, которая сопровождается развитием вторичного гиперпаратиреоза, и у животных с первичным экспериментальным гиперпаратиреозом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе использованы 65 самцов крыс линии Wistar. Исследование выполнено на препаратах ткани печени и воротной вены. Использованы следующие группы животных: 1) интактные крысы; 2) крысы, получавшие ежедневно внутривенные инъекции паратиреоидного гормона (10 ЕД на 100 г массы тела) в течение 7 и 14 дней; 3) крысы, которым в два этапа (с интервалом в 1 нед) была выполнена билатеральная резекция $\frac{5}{6}$ массы почки. Животных забивали на 14-, 30-е и 60-е сутки после нефрэктомии (НЭ).

Извлеченные при забое кусочки печени помещали в раствор 10% нейтрального формалина, заливали в парафин и изготавливали срезы, которые окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по ван Гизону, реактивом Шиффа.

Параллельно блоки ткани печени замораживали в жидком азоте. Из замороженных кусочков в микротоме-криостате изготавливали срезы, на которых выявляли щелочную фосфатазу (ЩФ) методом азосочетания. Активность ферментов оценивалась количественно прямым фотоэлектрическим способом на цитоспектрофотометре (МЦФ-У2) в эндотелии микрососудов печени.

Статистическая обработка осуществлялась на IBM PCAT по программе «САНТАД» для тематической обработки гистоэнзимологических данных [5].

После забоя у крыс также выделяли фрагменты воротной вены, которые использовали для исследования авторитмической сократительной активности в изометрическом режиме. Одновременно с записью на диаграммной ленте самописца Н-327-1 осуществлялась регистра-

ция и последующая обработка сократительной активности воротной вены на ЭВМ «Правец-8».

В полученных при забое образцах крови определяли содержание мочевины, радиоиммунологическим методом — уровень ПТГ.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При радиоиммунологическом исследовании выявили увеличение уровня ПТГ как в крови животных, подвергнутых НЭ, так и у крыс, получавших внутривенно инъекции гормона. Результаты представлены в табл. 1.

Светооптическое исследование препаратов ткани печени крыс, подвергнутых нефрэктомии, показало, что уже на 14-е сутки наблюдается расширение синусоидов (в 20% случаев), регистрируется венозное полнокровие сосудов (в 10% случаев), обнаруживается активация клеток Купфера, увеличивается количество двуядерных гепатоцитов. На 30–60-е сутки после НЭ (уровень мочевины крови: $16,0 \pm 4,2$ и $16,7 \pm 2,2$ ммоль/л, соответственно) в печени всех животных ($n=20$) регистрируется венозное полнокровие и расширение синусоидов, которые в наибольшей степени выражены на 60-е сутки. Отмечается наличие микротромбов в венозной системе. К данным изменениям (на 60-е сутки эксперимента) присоединяются некрозы гепатоцитов, как моноцеллюлярные, так и мелкоочаговые, а местами — сливающиеся.

В печени крыс, получавших инъекции ПТГ (содержание мочевины крови: $7,55 \pm 0,25$ ммоль/л), наблюдались аналогичные изменения гемодинамики, выражающиеся в расширении синусоидов, венозном полнокровии, утолщении стенок венозных сосудов и наличии в них микротромбов. Микротромбы обнаруживались не только в системе портальной, но и в печеночной вене.

При количественном гистоэнзимологическом анализе выявили изменение активности щелочной фосфатазы в эндотелии микрососудов печени крыс, подвергнутых НЭ, и крыс, получавших инъекции ПТГ. Так, у животных, подвергнутых НЭ, активность ЩФ достоверно повышается на 14-е и 30-е сутки (на 31,8% и 18,8%, соответственно) и снижается на 60-е сутки (в среднем, на 33,4%) по сравнению с контролем. У крыс, получавших инъекции ПТГ, отмечается повышение активности ЩФ в эндотелии микрососудов печени, в среднем, на 45%.

Исследование функциональной активности ВВ крыс, подвергнутых НЭ, показало, что через 14 дней после уменьшения массы функционирующих нефронов авторитмическая сократительная активность ВВ изменяется незначительно. Достоверно увеличивается лишь частота спонтанных сокращений.

Таблица 1
Уровень паратиреоидного гормона крови экспериментальных животных ($\bar{X} \pm m$)

Группа животных	Содержание ПТГ, пг/мл
Контроль ($n=15$)	$60,0 \pm 12,3$
Нефрэктомия:	
14 дней ($n=7$)	$107,7 \pm 9,7^*$
30 дней ($n=13$)	$104,2 \pm 8,4^*$
60 дней ($n=10$)	$168,7 \pm 12,5^*$
Введение ПТГ ($n=12$)	$122,7 \pm 15,3^*$

* Различия статистически достоверны по сравнению с контрольной группой ($p < 0,01$).

Через 1 мес после НЭ у животных наблюдается резкое повышение функциональной активности ВВ, выражающееся в увеличении частоты сокращений и выполняемой веной работы (характеризуется показателем — площадь под кривой сокращений за 1 мин).

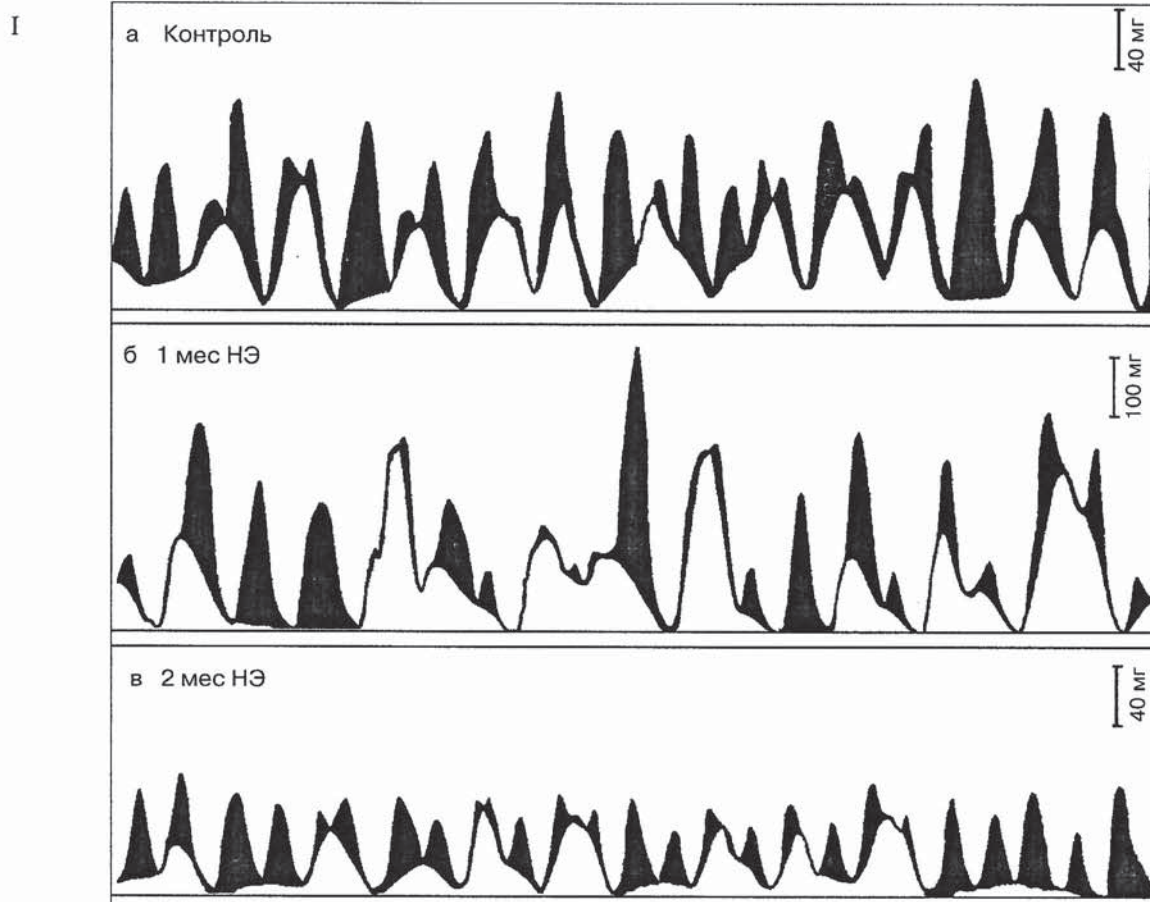
Через 2 мес после НЭ наблюдается выраженное снижение сократительной активности ВВ, проявляющееся в снижении общей амплитуды фазно-тонических сокращений и выполняемой веной работы (табл. 2).

На рис. 1 представлена запись миограмм, характерных для сократительной активности ВВ контроль-

Таблица 2
Функциональная активность воротной вены крыс, подвергнутых нефрэктомии, и крыс, получавших инъекции паратиреоидного гормона ($\bar{X} \pm m$)

Группа животных	Частота сокращений в 1 мин	Общая амплитуда фазно-тонических сокращений, мН	Площадь под кривой сокращений за 1 мин, усл. ед.
Контроль (n=20)	18,2±2,2	1,19±0,11	3769,0±221,4
Нефрэктомия:			
14 дней (n=8)	27,0±2,7*	1,09±0,12	3567,2±219,5
30 дней (n=12)	23,0±2,5	1,96±0,11*	6843,0±209,3*
60 дней (n=9)	28,7±3,0*	0,63±0,10*	2343,3±115,1*
ПТГ:			
7 дней (n=12)	17,4±1,5	2,10±0,12*	5867,3±130,2*
21 день (n=14)	20,6±1,9	0,84±0,09*	2466,4±115,4*

* Различия достоверны в сравнении с контролем, $p < 0,01$.



II	Name	f	A (F)	A (T)	S (F)	F/F+T	V+	V-	S (Fs)	S (Ts)	S (F+T)	A (F+T)
	а	26	77,56	35,63	75,76	47,95	6,49	6,23	1969,69	2137,75	4107,44	109,73
	б	23	145,35	64,10	124,07	41,51	11,20	10,04	2729,44	3845,90	6575,34	185,85
	в	27	50,54	13,23	39,41	56,34	4,66	3,80	1024,71	794,06	1818,77	62,66

Рис. 1. Функциональная активность гладкомышечных клеток воротной вены крыс.

I — оригинальная миограмма (машинная графика; время записи — 1 мин); II — абсолютные значения (средние величины за 1 мин) регистрируемых параметров фазно-тонических сокращений. Объяснения в тексте.

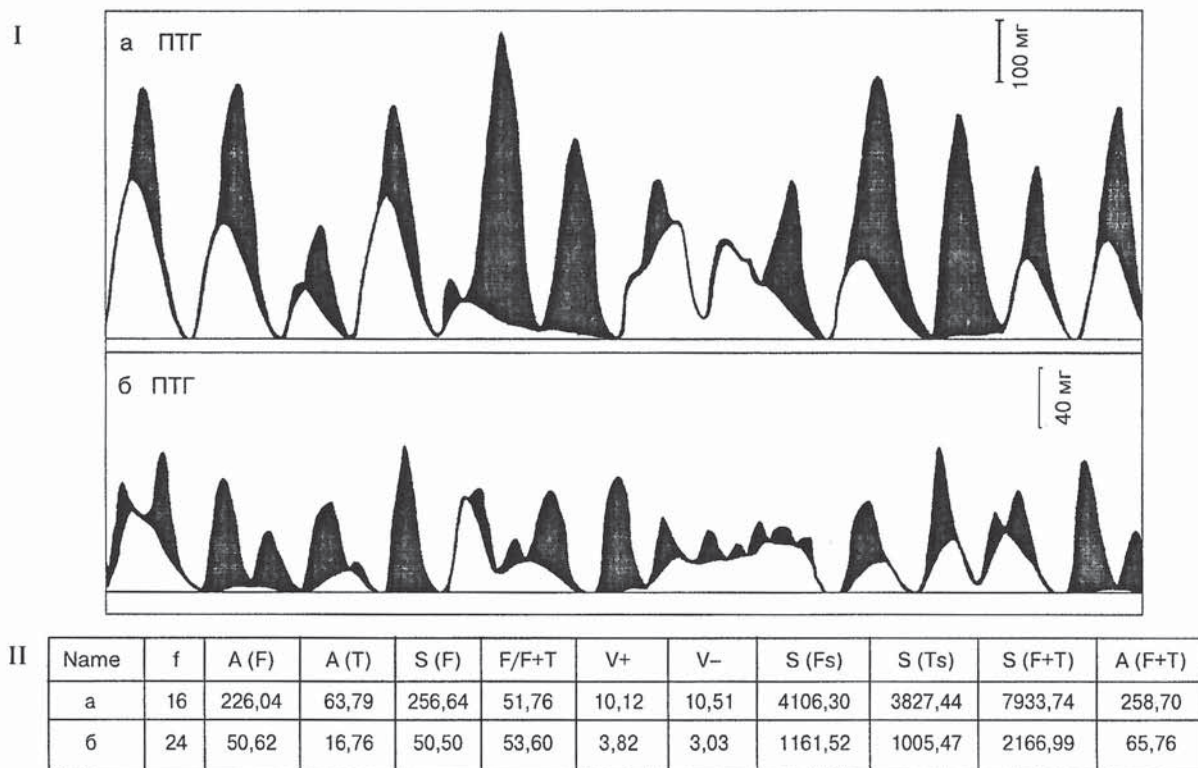


Рис. 2. Функциональная активность воротной вены крыс, получавших инъекции паратиреоидного гормона (10 ЕД на 100 г массы тела в день). I — оригинальная миограмма (машинная графика, время записи — 1 мин); II — абсолютные значения (средние величины за 1 мин) регистрируемых параметров фазно-тонических сокращений. Объяснения в тексте.

ной крысы и животных, подвергнутых НЭ (машинная графика, первичная обработка).

Исследование сократительной активности ВВ крыс, получавших инъекции ПТГ, позволило выявить два направления изменений, аналогичных отмеченным у животных, подвергнутых НЭ (табл. 2). Через 7 дней после начала введения ПТГ у крыс наблюдалось увеличение функциональной активности ВВ, которое проявлялось в повышении общей амплитуды фазно-тонических сокращений (в среднем, на 74,5%), выполняемой веной работы (в среднем, на 50,2%). Через 14 дней наблюдалось подавление сократительной активности ВВ, выражающееся в снижении общей амплитуды фазно-тонических сокращений (на 30,7%) и выполняемой веной работы (на 57,0%) по сравнению с контролем.

На рис. 2 представлена запись миограмм, характерных для сократительной активности ВВ крыс, получавших инъекции ПТГ в течение 7 дней (а) и 14 дней (б).

ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что под влиянием чрезмерных и длительных стрессорных воздействий вместо мобилизации крови из портального русла и функции кровообращения в целом имеет место уменьшение массы циркулирующей крови.

В патогенезе подобных состояний важную роль играет нарушение сократительной активности и адренореактивности емкостных сосудов — вен, в которых депонируется избыточное количество крови [4]. Поскольку одним из главных резервуаров крови в организме служит портальное русло, постольку эти нарушения наиболее выражены в воротной вене, ритмичные сокращения которой играют важную роль в своевременном возврате крови из портального русла в большой круг кровообращения.

Результаты проведенных нами исследований показывают, что удаление $5/6$ массы почек вызывает реакцию сосудистой системы печени, подобную той, которая имеет место при сильнейшем болевом стрессе [4]. То же можно сказать и о экспериментальном гиперпаратиреозе. И в том, и в другом случае наблюдается резкое снижение активности ГМК ВВ, расширение синусоидов печени, венозное полнокровие, свидетельствующее о росте объема депонированной в печеночном бассейне крови.

Развитие описанных выше изменений в микрососудах печени и портальной вене проходило через отчетливо выраженную фазу активации ГМК, которая имеет место в период адаптивной гипертрофии ВВ и период гиперфилтрации, отмеченной при развитии ХПН. Известно, что гипертрофия является универсальной

адаптивной реакцией на многочисленные достаточного длительные воздействия. Она возникает в ответ на перегрузку давлением, объемом, при гипоксии, действии ряда физиологически активных веществ, прежде всего гормонов [3]. Именно в период увеличения массы печени проявляется усиление сократительной активности ГМК ВВ, отмеченное нами как при экспериментальной ХПН, так и при развитии первичного гиперпаратиреоза. И в том, и в другом случае гипертрофия может быть обусловлена, наряду с перечисленными выше факторами, прямым стимулирующим влиянием ПТГ на фибробласты [13].

Кроме перераспределения объема циркулирующей крови в микрососудах венозной системы обнаружено наличие микротромбов как в период активации ЩФ в эндотелии этих микрососудов, так и в период снижения ее активности на 60-е сутки после нефрэктомии.

Повышение активности ЩФ в микрососудах печени, отмеченное в период гиперактивности ГМК ВВ у крыс исследованных групп, свидетельствует об активации трансэндотелиального транспорта в микрососудах. Возможно, в этот период повышается проницаемость сосудистой стенки и для воды, что приводит к развитию стаза и сладжа с последующим появлением микротромбов [7].

Однонаправленность изменений в микрососудах исследуемых экспериментальных групп животных позволяет предположить определяющую роль ПТГ в формировании этих изменений.

Так как микротромбы обнаружены не только в системе портальной вены, но и печеночной, можно полагать, что при повышении уровня ПТГ в крови, в печени крыс развиваются генерализованные нарушения гемодинамики. Такое предположение правомерно еще и потому, что в специальной серии исследований, выполненной на микрососудах брыжейки intactных крыс, мы обнаружили, что аппликация ПТГ вызывает быстрое повышение проницаемости сосудистой стенки для воды, сладж и стаз (неопубликованные данные). Не исключено, что, наряду с этим, развитие микротромбов обусловлено прямым стимулирующим влиянием ПТГ на фиброз [13]. В период снижения трансэндотелиального транспорта наблюдается уменьшение активности ЩФ и авторитмической сократительной активности, когда формируется ХПН II степени, возрастает число микротромбов в сосудистом русле печени. Период низкой функциональной активности ВВ как при ХПН II степени, так и при действии высоких доз ПТГ, характеризуется ростом венозного полнокровия, еще большим расширением синусоидов, снижением объема циркулирующей

крови. Каков механизм достижения контрактильного резерва ГМК ВВ — максимальный рост авторитмической сократительной активности у крыс исследованных групп с последующим его падением? Рост амплитуды фазно-тонических сокращений и при развитии ХПН, и при формировании первичного гиперпаратиреоза обусловлен стимуляцией обмена кальция в ГМК сосудов [1]. Падение сократимости ГМК может быть следствием, прежде всего, нарушения энергетической функции, утилизации энергии. Очевидно, что причиной этих нарушений являются процессы, происходящие в митохондриях вследствие перегрузки последних ионами кальция, приводящей к нарушению энергетической продукции [11]. Именно избыток ионов кальция в митохондриях лежит в основе токсического действия ПТГ [10, 14] на клетки различных тканей.

Однонаправленность гемодинамических и ферментативных нарушений, происходящих в сосудистом русле печени и функциональной активности ГМК ВВ у животных с первичным экспериментальным гиперпаратиреозом и вторичным — при экспериментальной ХПН — дает основания полагать определяющую патогенетическую роль ПТГ и в том, и в другом случае. Подтверждением вышесказанного положения служат результаты опытов (in vitro).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследования позволяют провести анализ роли ПТГ в формировании патогенетических изменений в сосудах печени крыс после экспериментального уменьшения массы функционирующих нефронов. Учитывая однонаправленность ферментативных и гемодинамических нарушений в сосудистом русле печени и изменений авторитмической сократительной активности ВВ у животных, получавших инъекции гормона, и животных, подвергнутых нефрэктомии, а также факт увеличения концентрации ПТГ в крови крыс после нефрэктомии, можно полагать, что паратиреоидному гормону принадлежит существенная роль в формировании изменений в печени при экспериментальном уменьшении массы функционирующих нефронов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Барабанова В.В., Савина Е.Е., Шалапина В.Г. Изменения сократительной активности воротной вены под влиянием паратиреоидного гормона // Физиол. журн. СССР.— 1987.—Т. 73, № 8.—С. 1116—1117.
2. Барабанова Т.А. Влияние паратиреоидного гормона на механическую активность миокарда. // Автореф.... дис. канд.— СПб., 1996.

3. Мархасин В.С., Изаков В.Я., Шумаков В.И. Физиологические основы нарушения сократительной функции миокарда. — СПб.: Наука, 1994. — 246 с.
4. Меерсон Ф.З. Развитие некоторых идей В.В.Парина в физиологии и патофизиологии кровообращения // Успехи физиол. наук. — 1983. — Т. 14, № 2. — С. 7—27.
5. Равкин И.А. Некоторые методы математической обработки гистоэнзимологических данных // Введение в количественную гистохимию ферментов / Ред. Т.Б.Журавлева, Р.А.Прочуханов. — М.: Медицина, 1978. — С. 184—196.
6. Худавердян Д.Н., Тер-Маркосян А.С. Нервная клетка — мишень для действия паратиреоидного гормона // Успехи физиол. наук. — 1992. — Т. 23, № 1. — С. 92—102.
7. Чернух А. М., Александров П. Н., Алексеев О. В. Микроциркуляция. — М.: Медицина, 1984. — 428 с.
8. Dugaard H. Metabolism of N-terminal and C-terminal parathyroid hormone fragments by isolated perfused rat kidney and liver // Endocrinology. — 1994. — Vol. 134, № 3. — P. 1373—1381.
9. Fadda G.T., Thanakitcharu P., Smogorzewski M., Massry S.G. Parathyroid hormone raises cytosolic calcium in pancreatic islets: study on mechanisms // Kidney Int. — 1993. — Vol. 43 — P. 554—560.
10. Klin M. Mechanisms of PTH-induced rise in cytosolic calcium in adult rat hepatocytes // Amer. J. Physiol. — 1994. — Vol. 267, № 5. — P. 754 — 763.
11. McCormack J., Halestrap A., Denton R. Role of calcium ions in regulation of mammalian intramitochondrial metabolism // Physiol. Rev. — 1990. — Vol. 70, № 2. — P. 391—425.
12. McCuaig K.A. Parathyroid hormone/ parathyroid hormone related peptide receptor gene transcripts are expressed from tissue-specific and ubiquitous promoters // Nucleic. Acids. Res. — 1995. — Vol. 23, № 11. — P. 1948—1955.
13. Smogorzewski M. PTH, chronic renal failure and myocardium. // Mineral. Electrolyte Metab. — 1995. — Vol. 21, № 1—3. — P. 55—62.
14. Smogorzewski M., Zayed M., Zhang J. et al. Parathyroid hormone increased cytosolic calcium concentration in adult rat cardiac myocytes // Amer. J. Physiol. — 1993. — Vol. 264, № 6. — P. 1998—2006.
15. Wang R., Karpinski E., Pang P. Parathyroid hormone selectively inhibits L-type calcium channels in single vascular smooth muscle cells of the rat // Pflügers Arch. — 1991. — Vol. 441. — P. 325—346.

Вышло в свет практическое пособие

А.Г. Кучера, И.Г. Каюкова, А.М. Есаяна, Ю.А. Ермакова

«Лечебное питание при хронической почечной недостаточности». —

СПб.: Эскулап, 1997. — 120 с.

В книге рассмотрены пути развития хронической почечной недостаточности (ХПН), правила диетической терапии больных с ХПН как в додиализном периоде, так и при лечении поддерживающим гемодиализом. Даны подробные меню раскладки диет, применяемых в комплексном лечении пациентов с ХПН.

Книга предназначена для больных с различными стадиями хронической почечной недостаточности, может быть полезной для врачей-нефрологов и диетологов, среднего медицинского персонала нефрологических и диализных отделений.

По вопросам приобретения обращаться к А.Г. Кучеру по адресу:
197089, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17,
тел. (812) 234-19-06.



III СЕМИНАР

Санкт-Петербург, 26—28 мая 1998 г.

День I

Хроническая почечная недостаточность у детей
и взрослых (обзорная лекция)

Д-р Дон («Заря») Миллинер

Воздействие на равновесие кальция—калия

Д-р Шаул Массри

Голод и роль плохого питания при хронической
почечной недостаточности: причины и ме-
тодология вынесения оценки

Д-р Джоэл Коппл

Воздействие хронической почечной недостаточ-
ности на питание и развитие детей, включая
аспекты методологии вынесения оценки

Д-р Кати Джабс

Психосоциальные последствия диагноза хро-
нической почечной недостаточности на па-
циентов-взрослых и на пациентов-детей,
на их семьи и медицинский персонал

Д-р Эрик Миллинер

«Круглый стол» — все участники

Обзор наиважнейших концепций

Д-р Дон Миллинер

День II

Проявления почечной остеодистрофии

Д-р Шаул Массри

Метаболические аномалии при прогрессирую-
щей почечной недостаточности

Д-р Джоэл Коппл

Патогенез и характеристика перемен артериаль-
ного давления при снижении функции почек

Д-р Дон Миллинер

Консервативные методы ведения детей с хро-
нической почечной недостаточностью

Д-р Кати Джабс

Применение витамина D для предотвращения
почечной остеодистрофии

Д-р Шаул Массри

Роль психиатра в оказании помощи пациентам
и персоналу, ухаживающему за больным

Д-р Эрик Миллинер

«Круглый стол»: вопросы, ответы, случаи
из практики

Обзор концепций — *Д-р Дон Миллинер*

День III

Эффективность лечения правильным и доста-
точным питанием в замедлении прогресси-
рования болезней почек у взрослых

Д-р Джоэл Коппл

Особые аспекты лечения детей: взаимодейст-
вие диагноза и возраста и как это сказыва-
ется на развитии заболевания, разработка
стратегии ведения пациента

Д-р Кати Джабс

«Круглый стол»: вопросы и ответы об ус-
пехе этих подходов, оценка роли основных
лиц, участвующих в уходе за пациентом

Д-р Дон Миллинер, д-р Джоэл Коппл,

д-р Кати Джабс

Психиатрическое вмешательство: аспекты, пред-
сказывающие вероятность возникновения
проблем, как добиться от пациента выполне-
ния предписаний врача, уместность интер-
венции, вмешательство в момент кризиса

Д-р Эрик Миллинер

«Круглый стол»: роль и взаимодействие
сплоченной «команды» в уходе за данным
пациентом

По окончании семинара будет выдана справка установленного образца

Адрес оргкомитета:

197089, Санкт-Петербург, ул. Л.Толстого 17. Елене Дмитриевне Суглобовой

Телефоны: (812) 234-91-91; (812) 234-01-65; (812) 234-40-00

Факс: (812) 234-91-91; (812) 234-65-30

e-mail: Esaian@nephr.cor.neva.ru

© А. Коэн, С. Наст, 1998
УДК 616.611-018-079.4-092-02:612.017.1

А. Коэн, С. Наст

ИММУНООПОСРЕДОВАННЫЕ ГЛОМЕРУЛОПАТИИ

A. H. Cohen, C.C. Nast

IMMUNOLOGIC GLOMERULOPATHIES

Медицинский факультет Калифорнийского университета, Лос-Анджелес, США

Ключевые слова: гломерулонефрит, световая микроскопия, электронная микроскопия, иммунофлуоресцентная микроскопия, нефротический синдром.

Key words: glomerulonephritis, light microscopy, electron microscopy, immunofluorescence microscopy, nephrotic syndrome.

ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ С МИНИМАЛЬНЫМИ ИЗМЕНЕНИЯМИ (MINIMAL CHANGE DISEASE)

Гломерулонефрит с минимальными изменениями — это поражение клубочка с незначительными морфологическими изменениями, которые можно выявить только при электронной микроскопии, клинически проявляющееся нефротическим синдромом. Другие названия этого заболевания: липоидный нефроз, в англоязычной литературе — minimal change nephrotic syndrome (нефротический синдром с минимальными изменениями), nil disease («нулевое» заболевание), foot process disease (заболевание ножковых отростков), visceral epithelial cell disease (заболевание клеток висцерального эпителия), что отражает разные структурные изменения при этом заболевании.

Гломерулонефрит с минимальными изменениями — одна из «первичных» гломерулопатий, вызывающих нефротический синдром [27, 43] (табл. 1). Из перечисленного в таблице, мембранозный и мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит являются самостоятельными заболеваниями. Однако нет единого мнения о взаимосвязи гломерулонефрита с минимальными изменениями, фокально-сегментарного гломерулосклероза и IgM-нефропатии: некоторые исследователи, в том числе и мы, считают, что это — разные заболевания [13], в то время как другие рассматривают их как звенья одного

процесса [21]. При этом гломерулонефрит с минимальными изменениями, со свойственным ему благоприятным прогнозом и чувствительностью к кортикостероидам, располагают на одном полюсе, а фокально-сегментарный гломерулосклероз с неблагоприятным прогнозом, резистентностью к кортикостероидам, часто приводящий к терминальной почечной недостаточности, на другом [30, 43].

Этиология и патогенез. Причина гломерулонефрита с минимальными изменениями неизвестна, хотя есть много данных за то, что это — иммуноопосредованное заболевание. Большинство исследователей считают, что заболевание возникает в результате выработки каких-то факторов измененными Т-клетками. Для этой концепции есть достаточно оснований [50], хотя предполагаемые факторы не выделены из лимфоцитов или из крови больных. Частое сочетание этой формы гломерулонефрита с атопией и довольно частое — с болезнью Ходжкина, неходжкинскими лимфомами и хроническим лимфолейкозом, а также исчезновение нефротического синдрома при ремиссии этих заболеваний дают основание предполагать существование взаимосвязи между Т-лимфоцитами и этой формой гломерулонефрита. Гломерулонефрит с минимальными изменениями описан также в сочетании с мезотелиомой, гипернефромой и при применении некоторых лекарств, включая препараты золота, нестероидные противовоспалительные и карбонат лития [27, 43].

Морфологические изменения. Описания макропрепаратов почек относятся в основном к тому времени, когда еще не применяли кортикостероиды и антибиотики. Сейчас очень редко можно увидеть макропрепарат почки больного с неосложненным гломерулонефритом с минимальными изменениями. Макроскопическая

Таблица 1

«Первичные» гломерулопатии, вызывающие нефротический синдром

Гломерулонефрит с минимальными изменениями
IgM-нефропатия
Фокально-сегментарный гломерулосклероз
Мембранозный гломерулонефрит
Мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит

картина характерна для нефротического синдрома — слегка увеличенные почки с бледным или желтым корковым слоем, гладкая поверхность под капсулой.

При световой микроскопии клубочки выглядят нормальными: не увеличены, нет гиперклеточности, стенки капилляров и базальные мембраны — тонкие одноконтурные. В эпителии проксимальных, а иногда и дистальных канальцев — жировые вакуоли. В эпителии проксимальных канальцев — «капли, связанные с реабсорбцией белка» (protein reabsorption droplets) — множественные ярко окрашенные шарики с тинкториальными свойствами белков плазмы или гиалиново-капельная дистрофия. И те, и другие изменения канальцев встречаются не только при гломерулонефрите с минимальными изменениями; они характерны для любой гломерулопатии с нефротическим синдромом. Метаболические нарушения, свойственные нефротическому синдрому, приводят к гиперлипидемии и липидурии, и внутриклеточные жировые включения представлены профильтрованными, а затем реабсорбированными холестерином и триглицеридами. Поскольку в первом описании этого заболевания, сделанном Munk в начале нашего века, «жировое перерождение канальцев» было единственным патологическим морфологическим признаком, то неудивительно, что он назвал заболевание *липидным нефрозом* [27, 43].

С помощью иммунофлюоресцентной микроскопии обычно не выявляется отложений иммуноглобулинов или комплемента в клубочках при этой форме гломерулонефрита. Однако в ряде работ описано отложение IgM в сочетании с C3 или без него в мезангиальных областях, и остается спорным вопрос, является ли это разновидностью гломерулонефрита с минимальными изменениями или отдельным заболеванием. Прогностическое значение этих депозитов тоже в стадии обсуждения (см. ниже описание IgM-нефропатии). «Капли, связанные с реабсорбцией белка» в эпителии канальцев при иммунофлюоресцентной микроскопии окрашиваются как альбумин.

Основное изменение в клубочках при электронной микроскопии — полное или почти полное слияние (или утрата) ножковых отростков подоцитов. Часто встречается микровиллезная трансформация свободной поверхности подоцитов (видимо, это дает возможность реабсорбировать больше профильтровавшегося белка). Описанные изменения подоцитов — следствие клубочковой протеинурии, они не являются специфичными для гломерулонефрита с минимальными изменениями. Однако это единственные «первичные» структурные изме-

нения при этой форме гломерулонефрита, и они легли в основу нескольких вариантов названия этого заболевания [27].

Дифференциальный диагноз. При наличии у больного нефротического синдрома сочетание неизмененных клубочков при световой микроскопии с отсутствием отложений при иммунофлюоресцентной микроскопии и полным слиянием ножковых отростков подоцитов при электронной микроскопии патогномонично для гломерулонефрита с минимальными изменениями. Однако также могут выглядеть и «невовлеченные» клубочки при ФСГС (те клубочки, в которых нет сегментарного склероза). Но, как будет описано ниже, при ФСГС «невовлеченные» клубочки увеличены в размерах [24], что может помочь различить эти заболевания. Если же недоступен хотя бы один из трех методов микроскопического исследования, то дифференциальный диагноз становится несколько шире: кроме «невовлеченных» клубочков при ФСГС надо исключать IgM-нефропатию и раннюю стадию мембранозного гломерулонефрита (МГН), причем два последние состояния легко различить при помощи иммунофлюоресцентной микроскопии [27, 43]. Однако следует помнить, что для надежного диагноза обязательно применение всех трех методов.

Клинические проявления. Как обсуждалось выше, гломерулонефрит с минимальными изменениями проявляется нефротическим синдромом, значительно реже — массивной протеинурией (нефротического уровня) без признаков развернутого НС. Микрогематурия встречается нечасто. Если заболевание протекает без осложнений, то нет ни почечной недостаточности, ни артериальной гипертензии. У большинства больных лечение преднизолоном приводит к полному исчезновению протеинурии в течение нескольких недель от начала лечения. При рецидивах, которые бывают довольно часто, ответ на лечение обычно хороший. Нелеченный гломерулонефрит с минимальными изменениями часто дает спонтанные ремиссии, но обычно через более продолжительное время, чем при лечении преднизолоном.

МЕЗАНГИАЛЬНЫЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ
С ОТЛОЖЕНИЕМ IgM (MESANGIAL INJURY
GLOMERULONEPHRITIS WITH IgM DEPOSITS)

Другие названия: *IgM-нефропатия, мезангиально-пролиферативный гломерулонефрит (IgM nephropathy, mesangial proliferative glomerulonephritis).*

Это гломерулопатия, характеризующаяся отложением IgM в мезангии и клинически проявляющаяся нефротическим синдромом [3, 13].

Таблица 2

Фокально-сегментарный гломерулосклероз

«Первичный»	Одна из стадий гломерулонефрита с минимальными изменениями Отдельное заболевание
Вторичный	Героиновая нефропатия ВИЧ-нефропатия
Как «осложнение» при других заболеваниях почек	Рефлюкс-нефропатия или другие состояния со склерозом интерстиция Различные формы гломерулонефрита Нефросклероз Наследственные заболевания с нарушением обмена веществ Хроническое отторжение трансплантата
Разновидности	Со спадением клубочковых капилляров С сегментарным склерозом на верхушке клубочка

Куда отнести IgM-нефропатию, вопрос спорный: некоторые исследователи считают его отдельным заболеванием, некоторые — одним из вариантов гломерулонефрита с минимальными изменениями, а некоторые вообще его не признают [12, 30].

Этиология и патогенез. Патогенез неизвестен. IgM могут появиться в мезангии не только в составе иммунных комплексов, но и в результате неспецифического «улавливания» поврежденным мезангием.

Патология. Клубочки выглядят нормальными или немного измененными — с диффузным расширением и слабо выраженной гиперклеточностью мезангии. При иммунофлюоресценции выявляют диффузное гранулярное свечение IgM во всех мезангиальных областях; иногда в сочетании с C3. При электронной микроскопии почти в 60% биоптатов определяются мелкие электронно-плотные депозиты в мезангии, в остальных — либо едва различимые, малоплотные образования в мезангии, либо отсутствие депозитов. Ножковые отростки подоцитов полностью слиты [13, 43].

Дифференциальный диагноз. При применении всех трех методов микроскопии практически нет заболеваний, с которыми надо проводить дифференциальный диагноз (если Вы уверены, что морфолог, исследующий биоптат, признает существование IgM-нефропатии). Но все же следует помнить о ФСГС, при котором в некоторых «невовлеченных» клубочках тоже могут быть отложения IgM в мезангии [5, 12].

Клинические проявления. Характерна массивная протеинурия, часто нефротического уровня, иногда с микрогематурией. Ответ на терапию кортикостероидами получают не всегда; большинство больных стероидозависимые. По данным наблюдений в динамике, у одних больных нефротический синдром в конце концов разрешается, у других — сохраняется, и прогрессирует почечная недостаточность. У некоторых больных заболевание вновь развивается в трансплантате [5, 12, 13, 43].

ФОКАЛЬНО-СЕГМЕНТАРНЫЙ
ГЛОМЕРУЛОСКЛЕРОЗ (FOCAL
AND SEGMENTAL GLOMERULOSCLEROSIS)

Термин «фокально-сегментарный гломерулосклероз» применяют и как название заболевания (гломерулопатия, часто протекающая с нефротическим синдромом), и как описательный термин для неспецифических морфологических изменений в клубочке, которые могут возникать при различных заболеваниях почек (табл. 2). И в том, и в другом случае при световой микроскопии в части клубочков из общего числа (фокаль-

но) в некоторых сегментах клубочка видны следующие изменения — облитерация просветов капилляров, увеличение количества экстрацеллюлярного матрикса, пенистые клетки, «инсудативные» изменения (преципитация белков плазмы). В результате описанных изменений развивается склероз. Это «извилистое» определение прояснится в изложенном ниже [27, 43].

Фокально-сегментарный гломерулосклероз как заболевание (ФСГС) — одна из гломерулопатий, вызывающих нефротический синдром. Единого мнения относительно того, является ли это одной из стадий гломерулонефрита с минимальными изменениями, нет. Мы считаем, что это отдельное заболевание, и будем обсуждать и описывать его именно так и объясним нашу позицию.

Этиология и патогенез. Этиология и патогенез неизвестны, хотя хочется предположить, что, возможно, увеличение размеров клубочков и повышение внутриклубочкового давления могут быть инициирующими факторами. Есть данные, что в экспериментах на животных при сегментарном склерозе как осложнении других форм поражения почек гипертензия в клубочковых капиллярах приводит к повреждению подоцитов, эндотелия и мезангиальных клеток. У человека недавно был описан и определен сывороточный фактор [51]. Хотя патогенез в обоих случаях неясен, морфогенез структурных изменений достаточно хорошо описан.

Морфологические изменения. В своем классическом виде ФСГС (заболевание) имеет достаточно четкие отличительные признаки. Микроскопически большинство клубочков выглядят нормальными, со свободными просветами капилляров, с тонкими одноконтурными стенками, без гиперклеточности; однако, по сравнению с таким же по возрасту контролем, клубочки увеличены в размерах. В некоторых клубочках, обычно в глубоких отделах коркового слоя

(юкстамедуллярных), — сегментарный склероз. Свободных просветов капилляров в этой части клубочка нет: они либо сдавлены за счет расширения экстрацеллюлярного матрикса (вещество мезангиального матрикса и базальной мембраны), либо заполнены неиммунными преципитатами белков плазмы (IgM, C3). Последнее принято называть «инсудативными» изменениями или «гиалинозом» [14, 27, 43]. Эти преципитаты ярко окрашиваются и часто содержат вакуоли разного размера, которые образуются при растворении липидов в процессе фиксации препарата. Склерозированный сегмент обычно прирапан к капсуле клубочка.

Мы описали полностью развившиеся изменения. Однако, как считают многие исследователи, исходным является повреждение подоцитов [27, 52]. В поврежденном сегменте эти клетки увеличиваются в размерах и в числе, в их цитоплазме образуются крупные вакуоли или пузырьки (blebs). В просветах капилляров в поврежденных сегментах накапливаются моноциты с большим количеством липидов в цитоплазме (пенистые клетки) [41]. По мере прогрессирования повреждения эндотелиальные клетки и моноциты подвергаются дегенерации, в то же время в просветах капилляров образуются преципитаты белков плазмы. При дегенерации пенистых клеток освобождаются липиды, которые включаются в инсудативные изменения. Стенки капилляров, покрытых измененными подоцитами, сморщиваются и спадаются, цитоплазма подоцитов отделяется от базальной мембраны светлым «нимбом». В разных клубочках, и даже в одном, могут быть представлены разные стадии одновременно [27, 43].

Изменения канальцев и интерстиция возникают вследствие повреждения клубочков. На ранних стадиях могут быть дегенеративные изменения или некроз клеток канальцев, иногда отек интерстиция, на более поздних стадиях — фокальный (очаговый) фиброз интерстиция и атрофия канальцев. Если в клинической картине есть артериальная гипертензия, что при ФСГС бывает часто, то можно найти изменения, соответствующие артерио- и артериоло-склеротическому нефросклерозу [27, 43].

Рассмотрим разновидности ФСГС: со спадением клубочковых капилляров (collapsing glomerulopathy) и с сегментарным склерозом на верхушке клубочка (glomerular tip lesion). Это морфологические подгруппы, которые имеют особенности клинического течения и разный ответ на лечение.

При collapsing glomerulopathy описывают значительные изменения подоцитов (увеличение размеров и числа подоцитов, крупные вакуоли и многочисленные капли реабсорбирован-

ного белка в цитоплазме, причем поражены практически все подоциты в клубочке и большинство клубочков), а также сморщивание, спадение и облитерация капиллярных петель [15, 55]. Поскольку эти изменения, по крайней мере качественно, такие же, как ранние изменения при ФСГС, то некоторые исследователи считают эту разновидность «вирулентной» формой ФСГС. Характерны распространенные тубулоинтерстициальные изменения: дегенеративные изменения и некроз эпителия канальцев, диффузный отек интерстиция. Поражение почек такого типа описано у больных, зараженных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), и известно как ВИЧ-нефропатия (HIV-associated nephropathy). Помимо спадения капилляров и сегментарного склероза клубочков, характерны значительные изменения канальцев: микрокистозное расширение с преципитацией белков плазмы в просветах многих канальцев. В цитоплазме эндотелия и других клеток — многочисленные тубулоретикулярные структуры, что не встречается при других формах ФСГС и указывает на ВИЧ-инфекцию. Как и другие разновидности ФСГС, встречается чаще у больных негроидной расы [11, 15, 28].

При glomerular tip lesion склерозированные сегменты во всех пораженных клубочках находятся на канальцевом полюсе, т.е. на верхушке клубочка. На ранней стадии в пораженном сегменте определяется некоторое увеличение размеров и другие изменения подоцитов, пенистые клетки, могут быть небольшие инсудативные изменения [36]. Остается спорным вопрос, является ли это клинико-морфологической единицей или только ранней стадией сегментарного склероза с локализацией на канальцевом полюсе.

Дифференциальный диагноз. Полновесное морфологическое исследование клубочков, включающее световую, иммунофлюоресцентную и электронную микроскопию, позволяет с уверенностью исключить другие состояния, где сегментарный склероз является симптомом. Эту задачу легко решить, если помнить о том, что для диагноза необходимо тщательно исследовать клубочки без сегментарного склероза. Например, признаки иммуноопосредованного заболевания, допустим IgA-нефропатии, можно найти или исключить при помощи иммунофлюоресцентной микроскопии клубочков без сегментарного склероза. Изменения базальной мембраны, характерные, например, для синдрома Альпорта, надо искать при электронной микроскопии также в клубочках без сегментарного склероза. Если же сегментарный склероз клубочков встретился на фоне рефлюкс-нефропатии и при морфологическом исследовании выявлены изменения по типу хронического ин-

терстициального нефрита, то в данном случае сегментарный склероз клубочков расценивается как следствие или одно из проявлений далеко зашедшего тубулоинтерстициального процесса [18]. В этом случае фокально-сегментарный склероз не заболевание, а термин, описывающий морфологический симптом.

Клинические проявления. Заболевание ФСГС наиболее часто проявляется массивной протеинурией с другими признаками нефротического синдрома или без них, возможны почечная недостаточность и артериальная гипертензия. Типично отсутствие ответа на лечение кортикостероидами, протеинурия и другие симптомы могут прогрессировать, не ослабевая, до терминальной почечной недостаточности на протяжении многих лет; в отдельных случаях терминальная почечная недостаточность развивается быстро — за 2 или 3 года от начала заболевания. У больных с быстрым течением отмечен высокий риск возобновления ФСГС в трансплантате [27].

МЕМБРАНОЗНО-ПРОЛИФЕРАТИВНЫЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ

Мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит (МПГН) включает три типа поражения почек, исторически сгруппированных под одним названием [7, 32]. МПГН I типа — это иммунокомплексно опосредованное заболевание с характерной морфологической картиной: подчеркнутой лобулярностью (дольчатостью) клубочка, гиперклеточностью мезангия и удвоением контуров базальных мембран. Для МПГН II типа (болезни плотных депозитов), кроме подчеркнутой дольчатости клубочков, характерно значительное утолщение стенок капилляров с расположенным внутримембранозно электронно-плотным материалом. МПГН III типа имеет признаки I типа, а также субэпителиальные депозиты, как при мембранозном гломерулонефрите, и иногда слоистость lamina densa, выявляемую при электронной микроскопии или серебрении. Термин мезангиокапил-

лярный используется на равных правах с термином мембранозно-пролиферативный, но имеет скорее описательный характер, однако последнее название в США используется чаще и употребляется в данной главе.

Каждый из этих трех типов рассматривается как отдельное заболевание, так как у них разные этиологические, морфологические и клинические характеристики. МПГН I типа можно разделить на первичный (идиопатический) и вторичный [56] (табл. 3).

Этиология и патогенез. Патогенез всех трех типов неизвестен. Первичный МПГН I типа, возможно, является хроническим иммунокомплексно-опосредованным заболеванием, при котором исходный антиген неизвестен, но у многих больных повышен уровень циркулирующих иммунных комплексов [20]. Происходит активация комплемента по классическому пути, вероятно, вторично по отношению к образованию иммунных комплексов, и снижение уровня C3 более чем у половины больных; вероятно, может быть некоторая активация и по альтернативному пути [44]. Сейчас выявлена сильнейшая связь с вирусным гепатитом C, дающим морфологическую картину МПГН, и гломерулонефритом при криоглобулинемии [9]. Было высказано предположение, что многие случаи так называемого первичного МПГН I типа, на самом деле, могут быть вызваны гепатитом C, и все больные с такой морфологической картиной должны быть проверены на вирус гепатита C.

При МПГН II типа (болезни плотных депозитов) происходит активация комплемента по альтернативному пути, у большинства больных выявляется значительное снижение уровня C3 и у части из них определяются циркулирующие иммунные комплексы [31, 56]. Часто находят C3-нефритический фактор и антитела к IgG, которые усиливают связывание C3. Он присутствует, хотя и в меньшей степени, при первичном и вторичном МПГН I типа, и его роль при этих заболеваниях неясна, но при МПГН II типа он, видимо, играет патогенетическую роль [53]. При исследовании измененных базальных мембран капилляров при МПГН II типа выявлены изменения гликопротеинов, что говорит о том, что отклонения в биохимическом составе базальной мембраны могут быть существенной частью заболевания [25].

МПГН III типа встречается редко, о нем известно немного. Иногда выявляют активацию комплемента, гипокомplementемию, а C3-нефритический фактор находят нечасто [54].

Морфологические изменения. Хороших описаний макроскопической картины нет, так как эту группу заболеваний диагностируют преимущественно при биопсии почки.

Таблица 3

Состояния, при которых встречается вторичный мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит

Инфекции	Вирусный гепатит В и С
	Малярия
	Инфицированный артериовенозный шунт
	Эндокардит
Опухоли	Шистозоматоз
	Карциномы
Прочее	Лимфомы, лейкоз
	Серповидно-клеточная анемия
	Злоупотребление героином
	Частичная липодистрофия (тип II)

МПГН I типа при световой микроскопии характеризуется лобулярным видом клубочков с расширением мезангия и гиперклеточностью. Петли капилляров в большинстве клубочков имеют двойной контур [4]. По мере прогрессирования возможно значительное увеличение мезангиального матрикса. В просветах капилляров встречаются лейкоциты в небольших количествах, но это не является существенным признаком. Фуксинофильные отложения расположены субэндотелиально, значительно реже — в мезангии, единичные — субэпителиально на стенках капилляров. Эндотелиальные клетки набухшие, просветы капилляров сужены за счет расширения мезангия, петли капилляров двухконтурные. Могут быть полулуния, но обычно небольшие. При более далеко зашедшем заболевании — много клубочков с сегментарным склерозом. Изменения канальцев и интерстиция соответствуют степени вовлечения клубочков. При остроте клубочкового повреждения описаны также повреждение клеток канальцев, отек и моноклеарная инфильтрация интерстиция. Если уже много клубочков склерозировано, то выражены атрофия канальцев, фиброз интерстиция и нефросклероз. Клетки канальцев обычно содержат капли реабсорбированного белка и жировые вакуоли, при нефротическом синдроме встречаются «пенистые» клетки в интерстиции.

С помощью иммунофлюоресцентной микроскопии выявляется сильное от мелко- до крупногранулярного свечение С3 вдоль периферических петель капилляров и в мезангии [40]. Свечение IgM, IgG, а также обеих легких цепей менее интенсивное, у некоторых больных полностью отсутствует. Часто выявляют свечение C1q от слабого до умеренного, IgA находят у небольшого числа больных. При ультраструктурном исследовании видна значительная миграция мезангия на периферию с интерпозицией его вдоль стенок капилляров с образованием новой субэндотелиальной базальной мембраны, что выглядит как двойной контур при световой микроскопии. Электронно-плотные депозиты — от мелких до крупных — расположены субэндотелиально по отношению к исходной базальной мембране, встречаются и внутримембранные депозиты. Могут быть мезангиальные, редко — единичные субэпителиальные депозиты. Ножковидные отростки подоцитов тотально слиты, в просветах капилляров — единичные лейкоциты. При далеко зашедшем заболевании — увеличение материала мезангиального матрикса.

МПГН II типа имеет характерную картину при световой микроскопии — ярко эозинофильные, PAS-положительные утолщенные стенки капилляров, при серебрении — грязно-

коричневые; двойные контуры не являются существенной чертой этого заболевания [42]. Изменение стенок клубочковых капилляров может иметь фокально-сегментарный или диффузный характер. Мезангиальные области расширены в различной степени, с увеличением матрикса и клеточности. Крупные фуксинофильные отложения могут наблюдаться в мезангиальных областях или в виде отдельно лежащих субэпителиальных депозитов — горбов. Иногда могут быть полулуния. Капсула клубочка, базальные мембраны канальцев и, значительно реже, перитубулярные капилляры имеют сегментарные утолщения, такие же как стенки клубочковых капилляров. Как и при МПГН I типа, тубулоинтерстициальные изменения соответствуют степени поражения клубочков.

Иммунофлюоресценция дает сильноположительное свечение С3 — от отдельно расположенных до сливающихся гранул вдоль стенок периферических капилляров [39]. Это окрашивание может быть непрерывным, может иметь двойной контур или быть прерывистым, что соответствует пораженным сегментам, описанным выше при световой микроскопии. В мезангиальных областях также определяется свечение С3 в виде гранул и узелков. Может быть слабое очаговое свечение IgM и легких цепей, незначительное свечение IgG и еще реже IgA, причем эти признаки могут быть не у всех больных. Свечения C1q обычно нет. При электронной микроскопии — замещение lamina densa гломерулярной базальной мембраны мелкогранулярным сильно электронно-плотным материалом. Капиллярная стенка может иметь вид «связки сосисок», причем утолщения чередуются с участками нормальной или тонкой базальной мембраны. Подобный материал выявляется также в мезангии, сегментах капсулы клубочка и базальных мембранах канальцев. Кроме того, могут быть и обычные электронно-плотные депозиты (иммунные комплексы) в мезангии, единичные — субэпителиально. При далеко зашедшем заболевании выявляется спадение стенок капилляров, но все же можно идентифицировать очень электронно-плотный характер инфильтрирующего материала. Иногда определяется миграция на периферию и интерпозиция мезангия.

МПГН III типа сочетает в себе признаки других типов МПГН. Burkholder и соавт. [7] описали повреждение, имеющее основные черты МПГН I типа, но дополнительно с субэпителиальными депозитами и часто с «шипами», как при мембранозном гломерулонефрите. Иммунофлюоресцентная картина характерна для МПГН — преимущественное свечение С3. Другие авторы независимо описали клубочковые изменения как при МПГН I типа, но со сло-

стостью базальных мембран при ультраструктурном исследовании и единичными субэпителиальными депозитами [1, 54]. Взаимосвязь этих необычных повреждений с I и II типами МПГН неизвестна.

Дифференциальный диагноз. Дифференциальный диагноз МПГН I типа при световой микроскопии проводят с другими лобулярными изменениями клубочков: диабетической нефропатией, болезнью легких цепей и амилоидозом. Волчаночный гломерулонефрит, криоглобулинемия, фибриллярный гломерулонефрит и пурпура Шенлейна—Геноха тоже могут быть похожи на МПГН. Иммунофлюоресцентное и электронно-микроскопическое исследования позволяют легко дифференцировать эти заболевания. Более сложно различить первичный и вторичный МПГН I типа, здесь абсолютно необходимы клинические данные и тестирование на вирус гепатита С. Обычно нетрудно узнать МПГН II типа, особенно при электронно-микроскопическом исследовании. МПГН III типа встречается нечасто и должен быть дифференцирован от перечисленных выше заболеваний и от вторичного мембранозного гломерулонефрита, чему может помочь преобладание СЗ при иммунофлюоресценции.

Клинические проявления. Все типы первичного МПГН возникают, как правило, у детей и молодых взрослых. Первым проявлением МПГН I типа наиболее часто является нефротический синдром и гематурия различной степени, часто после вирусной инфекции с гипокплементемией [4, 32, 59]. МПГН II типа встречается реже и составляет 15—30% от всех больных с МПГН и практически никогда не встречается после 30 лет. Наиболее часто начинается с гематурии, острого нефритического синдрома. Часто — выраженная гипокплементемия и СЗ-нефритический фактор, а также частичная липодистрофия [49]. У таких больных течение заболевания более быстрое, наблюдается гематурия или массивная протеинурия. Темп прогрессирования — как при типе I. Плохими прогностическими показателями являются нефротический синдром, артериальная гипертензия, почечная недостаточность, наличие полулуний в биоптате. Эффективного лечения нет, спонтанные ремиссии возникают редко. Все типы МПГН могут вновь развиваться в трансплантате, причем при МПГН II типа почти у 100% больных [10].

МЕМБРАНОЗНЫЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ

Мембранозный гломерулонефрит (МГН) — иммунокомплексное повреждение клубочков, проявляющееся массивной протеинурией и

нефротическим синдромом. Характерны субэпителиальные иммунные депозиты в стенках клубочковых капилляров, часто с «шипами» на базальной мембране рядом с депозитами.

Мембранозный гломерулонефрит можно классифицировать как первичное заболевание почек или как вторичный процесс при ряде состояний. Первичная форма возникает без связи с каким-либо заболеванием, приемом лекарств или инфекцией. Вторичные формы наблюдаются при системной красной волчанке, карциноме, при лечении препаратами золота и пеницилламином, при таких инфекциях как гепатит [26] (табл. 4). Важно определить, когда

Таблица 4

Состояния, при которых встречается вторичный мембранозный гломерулонефрит

Инфекции	Гепатит В Сифилис
Аутоиммунные заболевания	Системная красная волчанка Ревматоидный артрит Синдром Шегрена Тиреоидит
Лекарства	Препараты золота Пеницилламин Ртуть Каптоприл
Злокачественные новообразования	
Сахарный диабет	
Трансплантация почки	

МГН является первичным, а когда вторичным, так как это влияет на лечение и прогноз заболевания.

Этиология и патогенез. При МГН иммунные комплексы локализуются на субэпителиальной стороне гломерулярных базальных мембран [2]. Возможны два механизма распространения комплексов антиген—антитело. Более вероятно, что иммунные комплексы с циркулирующими антителами формируются *in situ*, при этом циркулирующие антитела связываются с внутренним клубочковым или наружным «севшим» антигеном на стенках капилляров [19]. Менее вероятно, что циркулирующие иммунные комплексы откладываются в стенках капилляров.

Образование иммунных комплексов *in situ* описано на экспериментальной модели МГН — нефрите Neumann, при котором антитела направлены против внутреннего клубочкового антигена (gp 330) [34, 37]. Этот антиген аналогичен антигену проксимальных канальцев (Fx1A). У нескольких больных с МГН были выделены антитела к канальцевым антигенам [17, 37]. Возможно, что в процессе образования иммун-

ных комплексов участвуют и другие, неизвестные внутренние антигены капиллярной стенки. Циркулирующие антигены могут локализоваться на петлях капилляров субэпителиально («севшие антигены») [38]. Важными факторами в процессе прямого связывания антигена с капиллярной стенкой являются заряд и размер антигена. Не исключено, что играют роль и аутоиммунные механизмы, и биохимические факторы [6, 23]. Экспериментальный МГН может быть вызван катионом альбумина бычьей сыворотки и ферритином, которые «салятся» на капиллярную стенку, при этом выявляются субэпителиальные иммунные депозиты и появляется протеинурия [6].

Антигены, вызывающие первичный МГН, неизвестны. При некоторых вторичных формах антиген идентифицирован. Поверхностные антигены Е, реже В, а также антитела выявлены в составе иммунных депозитов у больных гепатитом, тиреоидные антигены — в иммунных комплексах некоторых больных с тиреоидитом [16, 33, 45]. Аутоантитела найдены в составе иммунных комплексов при системной красной волчанке. МГН, связанный с опухолями, может быть вызван неидентифицированными опухолевыми антигенами.

Морфологическая картина. При МГН, протекающим без осложнений, практически нет возможности макроскопического исследования почек. При аутопсии описывают большие белые почки с расширенным корковым слоем и гладкой поверхностью.

При световой микроскопии картина зависит от стадии заболевания [2]. На ранней стадии клубочки могут выглядеть нормальными. С прогрессированием заболевания капиллярные стенки становятся утолщенными. Фуксинофильные отложения — на субэпителиальной стороне стенок капилляров при окраске трихромом по Массону. При окраске метенамином серебра выявляются «шипы» на наружной стороне базальной мембраны — выросты вещества базальной мембраны между депозитами. На тангенциальных срезах петель капилляров при окраске серебрянием «шипы» и отложения могут выглядеть как маленькие дырки. При далеко зашедшем заболевании депозиты полностью окружены веществом базальной мембраны — «погружены», замурованы в стенки капилляров; стенки капилляров могут иметь двойной контур с перемычками. Полулуния встречаются редко, на поздних стадиях возможно сочетание с формированием антител к базальной мембране и образованием полулуний [46]. При первичном МГН нет гиперклеточности и расширения мезангия, а также отложений в мезангии. При вторичных формах встречаются гиперклеточность и расшире-

ние мезангия различной степени, отложения в мезангии, иногда полулуния [35].

Иммунофлюоресцентная микроскопия при первичном МГН выявляет гранулярное окрашивание капиллярной стенки IgG, обычно с С3 и легкими цепями. При вторичных формах может быть сильное окрашивание другими иммуноглобулинами в дополнение к IgG, при мембранозном волчаночном нефрите находят С1q.

На основании электронно-микроскопических признаков, выделяют четыре стадии МГН [2, 22]. При световой микроскопии на стадии I нормальная картина. I стадия — мелкие и средние субэпителиальные электронно-плотные депозиты на петлях капилляров, единичные или множественные. Тотальное слияние ножковых отростков подоцитов наблюдается на всех стадиях. При световой микроскопии на этой стадии практически нет изменений в клубочках. II стадия — более крупные множественные депозиты и «шипы» — выросты базальной мембраны между депозитами. III стадия — депозиты окружены выростами базальной мембраны и «погружены» в вещество базальной мембраны (внутримембранные депозиты). В IV стадии в утолщенных капиллярных стенках видны прозрачные области в результате резорбции депозитов. Стенки капилляров утолщены, может быть несколько слоев депозитов. При первичном МГН депозиты в мезангии не выявляются, но часто встречаются при вторичных формах. При мембранозном волчаночном нефрите в цитоплазме эндотелиальных клеток видны тубуло-ретикулярные структуры. При активности заболевания — депозиты гомогенные и электронно-плотные. При рассасывании депозитов наблюдается их просветление [58]. Встречаются и другие изменения, связанные с протеинурией, — микровиллезная трансформация цитоплазмы подоцитов и эндотелиальных клеток.

Дифференциальный диагноз. При световой микроскопии МГН на ранней стадии клубочки могут выглядеть неизмененными, поэтому, если у больного нефротический синдром, следует проводить дифференциальный диагноз с гломерулонефритом с минимальными изменениями, IgM-нефропатией и помнить о «невовлеченных» клубочках при ФСГС. Применяя и иммунофлюоресцентную, и электронную микроскопию, можно легко отличить эти заболевания от МГН.

Клинические проявления. Первым проявлением, как правило, бывает нефротический синдром. Доля МГН среди нефротического синдрома у взрослых — 20%. С бессимптомной протеинурии МГН начинается редко, микрогематурию находят у небольшого числа больных. Мужчины заболевают чаще, большинство больных — старше 30 лет [29]. При вторичном МГН

возраст, пол и системные симптомы связаны с основным заболеванием; СКВ болеют чаще молодые женщины, а злокачественные опухоли чаще встречаются у людей старшего возраста [8]. Если МГН связан с инфекцией, то могут быть симптомы инфекционного заболевания. Течение нелеченного первичного МГН может быть разным. У 50% больных наблюдается некоторая степень спонтанной ремиссии, у четверти — персистирующий нефротический синдром, у остальных — прогрессирование до почечной недостаточности. Удовлетворительного лечения нет, хотя применяются различные режимы терапии стероидами и иммуносупрессорами [47, 48]. Вторичные формы могут давать ремиссию при лечении основного заболевания; поэтому существенно различать первичные и вторичные формы.

ЛИТЕРАТУРА

- Anders D., Agricola B., Sippel M., Thoenes W. Basement membrane changes in membranoproliferative glomerulonephritis. II. Characterization of a third type by silver impregnation of ultra thin sections // *Virchows Arch. (Pathol. Anat.)*.—1977.—Vol. 376.—P. 1.
- Austin H.A., Antonovych T.T., MacKay K. et al. Membranous nephropathy. // *Ann. Intern. Med.*—1992.—Vol. 116.—P. 672.
- Bhasin H.K., Abuelo J.G., Nayak R. et al. Mesangial proliferative glomerulonephritis // *Lab. Invest.*—1978.—Vol. 39.—P. 21.
- Bohle A., Gartner H.V., Fischbach H. et al. The morphological and clinical features of membranoproliferative glomerulonephritis in adults // *Virchows Arch. (Pathol. Anat.)*.—1974.—Vol. 363.—P. 213.
- Border W.A. Distinguishing minimal change disease from mesangial disorders // *Kidney Int.*—1988.—Vol. 34.—P. 415.
- Border W.A., Ward H.J., Kamil E.S. et al. Induction of membranous nephropathy in rabbits by administration of an exogenous cationic antigen: demonstration of a pathogenetic role for electrical charge // *J. Clin. Invest.*—1982.—Vol. 69.—P. 451.
- Burkholder P.M., Marchand A., Krueger R.P. Mixed membranous and proliferative glomerulonephritis: a correlative light, immunofluorescence and electron microscopic study // *Lab. Invest.*—1970.—Vol. 23.—P. 459.
- Burstein D.M., Korbet S.M., Schwaetz M.M. // Membranous glomerulonephritis and malignancy // *Am. J. Kidney Dis.*—1993.—Vol. 22.—P. 5.
- Burstein D.M., Rodby R.A. // Membranoproliferative glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection // *J. Am. Soc. Nephrol.*—1993.—Vol. 4.—P. 1288.
- Cameron J.S. Recurrent primary disease and de novo nephritis following renal transplantation // *Pediatr. Nephrol.*—1991.—Vol. 5.—P. 412.
- Cohen A.H. Consideration of pathogenesis of HIV-associated nephropathy // *Nephrology* / Ed. M. Hatamoto.—Springer-Verlag: Tokyo, 1991.
- Cohen A.H., Border W.A. Mesangial proliferative glomerulonephritis // *Semin. Nephrol.*—1982.—Vol. 2.—P. 22.
- Cohen A.H., Border W.A., Glasscock R.J. Nephrotic syndrome with glomerular mesangial IgM deposits // *Lab. Invest.*—1978.—Vol. 38.—P. 610.
- Cohen A.H., Nast C.C. Atlas of renal pathology. In Masary S.G., Glasscock R.J., editors. Textbook of nephrology, ed. 3, Baltimore, 1995, Williams & Wilkins.
- Cohen A.H., Nast C.C. HIV-associated nephropathy: a unique combined glomerular, tubular, and interstitial lesion // *Mod. Pathol.*—1988.—Vol. 1.—P. 87.
- Collins A.B., Bhan A.K., Dienstag J.L. et al. Hepatitis B immune complex glomerulonephritis: simultaneous glomerular deposition of hepatitis B surface and E antigens // *Clin. Immunol. Immunopathol.*—1983.—Vol. 26.—P. 137.
- Collins A.D., Andres G.A., McCluskey R.T. Lack of evidence for a role of renal tubular antigen in human membranous glomerulonephritis // *Nephron.*—1981.—Vol. 27.—P. 297.
- Cotran R.S. Glomerulonephritis in reflux nephropathy // *Kidney Int.*—1982.—Vol. 21.—P. 528.
- Couser W.G., Salant D.J. In situ immune complex formation and glomerular injury // *Kidney Int.*—1980.—Vol. 17.—P. 1.
- Davis C.A., Marder H., West C.D. Circulating immune complexes in membranoproliferative glomerulonephritis // *Kidney Int.*—1981.—Vol. 20.—P. 728.
- Eddy A.A., Michael A.F. Immunopathogenic mechanisms of glomerular injury. // In Tisher C.C., Brenner B.M., editors: Renal pathology with clinical and functional correlations, ed. 2, Philadelphia, 1994.
- Ehrenreich T., Churg J. Membranous nephropathy // *Perspect. Nephrol. Hypertens.*—1973.—Vol. 1.—P. 443.
- Feintzeig I.D., Dittmer J.E., Cybulsky A.V., Salant D.J. Antibody, antigen and glomerular capillary wall charge interactions: influence of antigen location on in situ immune complex formation // *Kidney Int.*—1986.—Vol. 29.—P. 649.
- Fogo A., Hawkins E.P., Berry P. et al. Glomerular hypertrophy in minimal change disease predicts subsequent progression to focal glomerular sclerosis // *Kidney Int.*—1990.—Vol. 38.—P. 115.
- Galle P., Mahieu P. Electron dense alteration of kidney basement membranes: a renal lesion specific of a systemic disease // *Am. J. Med.*—1975.—Vol. 58.—P. 749.
- Glasscock R.J. Secondary membranous glomerulonephritis // *Nephrol. Dial. Transplant.*—1992.—Vol. 7 (suppl.).—P. 64.
- Glasscock R.J., Cohen A.H., Adler S.G. et al. Primary glomerular disease // In Brenner B.M., Rector F.C. Jr., editors: The Kidney. ed. 4, Philadelphia, Saunders, 1991.
- Glasscock R.J., Cohen A.H., Danovitch G. et al. Human immunodeficiency virus (HIV) infection and the kidney // *Ann. Intern. Med.*—1990.—Vol. 112.—P. 35.
- Gluck M.C., Gallo G., Lowenstein et al. Membranous glomerulonephritis // *Ann. Intern. Med.*—1973.—Vol. 78.—P. 1.
- Habib R., Churg J., Bernstein J. et al. Minimal change disease, mesangial proliferative glomerulonephritis and focal sclerosis: individual entities or a spectrum of disease? // In Robinson R.R., editor: Nephrology, New York, Springer-Verlag, 1984.
- Habib R., Gubler M.C., Loirat C. et al. Dense deposit disease: a variant of membranoproliferative glomerulonephritis // *Kidney Int.*—1975.—Vol. 7.—P. 204.
- Habib R., Kleinknecht C., Gubler M.C. et al. Idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis in children: report of 105 cases // *Clin. Nephrol.*—1973.—Vol. 1.—P. 194.
- Hattori S., Furfuse A., Matsuda I. Presence of Hbe antibody in glomerular deposits in membranous glomerulonephritis is associated with hepatitis B virus infection // *Am. J. Nephrol.*—1988.—Vol. 8.—P. 384.
- Heymann W., Hackel D.B., Harwood S. et al. Production of the nephrotic syndrome in rats by Freund's adjuvants and rat kidney suspension // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*—1959.—Vol. 100.—P. 600.

35. Honig C., Mouradian J.A., Montoliu J. et al. Mesangial electron-dense deposits in membranous nephropathy // *Lab. Invest.*—1980.—Vol. 42.—P. 427.
36. Howie A.J., Brewer D.B. The glomerular tip lesion: a distinct entity or not? // *J. Pathol.*—1988.—Vol. 154.—P. 191.
37. Kerjaschki D. The pathogenesis of membranous glomerulonephritis: from morphology to molecules // *Virchows Arch. [B].*—1990.—Vol. 58.—P. 253.
38. Kerjaschki D., Miettinen A., Farquhar M.G. Initial events in the formation of immune deposits in passive Heymann nephritis // *J. Exp. Med.*—1987.—Vol. 166.—P. 109.
39. Kim Y., Vernier R.L., Fish A.J. et al. Immunofluorescence studies of dense deposit disease: the presence of railroad tracks and mesangial rings // *Lab. Invest.*—1979.—Vol. 40.—P. 474.
40. Levy M., Gubler M.C., Sich M. et al. Immunopathology of membranoproliferative glomerulonephritis with subendothelial deposits (type I MPGN) // *Clin. Immunol. Immunopathol.*—1978.—Vol. 10.—P. 477.
41. Magil A.B., Cohen A.H. Monocytes and focal glomerulosclerosis // *Lab. Invest.*—1989.—Vol. 61.—P. 404.
42. Mazzucco G., di Begioioso G.B., Confalonieri R. et al. Glomerulonephritis with dense deposits: a variant of membranoproliferative glomerulonephritis or a separate morphological entity? Light, electron microscopic and immunohistochemical study of eleven cases // *Virchows Arch. [A].*—1980.—Vol. 387.—P. 17.
43. Nadasty T., Silva F.G., Hogg R.J. Minimal change nephrotic syndrome-focal sclerosis complex (including IgM nephropathy and diffuse mesangial hypercellularity) // In Tisher C.C., Brenner B.M., editors: *Renal pathology with clinical and functional correlations*, ed. 2, Philadelphia, 1994, Lippincott.
44. Ooi Y.M., Vallota E.H., West C.D. Classical complement pathway activation in membranoproliferative glomerulonephritis // *Kidney Int.*—1976.—Vol. 9.—P. 46.
45. O'Regan S., Fong J.S.C., Kaplan b.S. et al. Thyroid antigen-antibody nephritis // *Clin. Immunol. Immunopathol.*—1976.—Vol. 6.—P. 341.
46. Petterson E., Tornroth T., Miettinen A. Simultaneous anti-glomerular basement membrane and membranous glomerulonephritis: case report and literature review // *Clin. Immunol. Immunopathol.*—1984.—Vol. 31.—P. 171.
47. Pollak V.E. Treatment of membranous glomerulopathy // *Am. J. Kidney Dis.*—1992.—Vol. 19.—P. 68.
48. Ponticelli C., Zuchelli P., Passerini P. et al. Methylprednisolone plus chlorambucil as compared with methylprednisolone alone for the treatment of idiopathic membranous nephropathy // *New Engl. J. Med.*—1992.—Vol. 327.—P. 599.
49. Power D.A., Ng Y.C., Simpson J.G. Familial incidence of C3 nephritic factor, partial lipodystrophy and membranoproliferative glomerulonephritis // *Quart. J. Med.*—1990.—Vol. 75.—P. 387.
50. Ritz E. Pathogenesis of idiopathic nephrotic syndrome // *New Engl. J. Med.*—1994.—Vol. 330.—P. 61.
51. Savin V.J., Artero M., Sharma R. et al. Risk of recurrence of focal segmental glomerular sclerosis (FSGS) after transplantation can be assessed using an in vitro assay of serum // *Am. J. Soc. Nephrol.*—1993.—Vol. 4.—P. 125.
52. Schwartz M.M., Lewis E.J. Focal segmental glomerular sclerosis: the cellular lesion // *Kidney Int.*—1985.—Vol. 28.—P. 968.
53. Schreiber R.D., Gotze O., Muller-Eberhard H.J. Nephritic factor: its structure and function and its relationship to initiating factor of the alternative pathway // *Scand. J. Immunol.*—1976.—Vol. 5.—P. 705.
54. Strife C.F., McEnery P.T., McAdams A.J. et al. Membranoproliferative glomerulonephritis with disruption of the glomerular basement membrane // *Clin. Nephrol.*—1977.—Vol. 7.—P. 65.
55. Weiss M.A., Daquiaoag E., Margolin G., Pollak V.E. Nephrotic syndrome, progressive irreversible renal failure, and glomerular «collapse»: a new clinicopathological entity? // *Am. J. Kidney Dis.*—1986.—Vol. 7.—P. 20.
56. West C.D. Idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis in childhood // *Pediatr. Nephrol.*—1992.—Vol. 6.—P. 96.
57. Zamurovic D., Churg J. Idiopathic and secondary mesangiocapillary glomerulonephritis // *Nephron.*—1984.—Vol. 38.—P. 145.
58. Zuchelli P., Cagnoli L., Pasquali S. et al. Clinical and morphology evolution of idiopathic membranous nephropathy // *Clin. Nephrol.*—1986.—Vol. 25.—P. 282.
59. Yalcinkaya F., Ince E., Tumer N., Ekim M. The correlation between clinical, laboratory and histopathological features of childhood membranoproliferative glomerulonephritis and response to treatment // *Turk. J. Pediatr.*—1992.—Vol. 34.—P. 135.

Перевод с английского И.Б.Варшавской

Публикация с любезного разрешения
авторов и издательства.

Anderson's Pathology, 10-th Edition.
Ed. by I. Damjanov and J. Linder, 1996.
Chapter 65. The Kidney, pages 2073—2137.
A. Nonneoplastic Conditions.
Arthur H. Cohen, Cynthia C. Nast.

Уважаемые авторы!

**Редакция» может бесплатно выслать один экземпляр журнала
автору (коллективу авторов) опубликованной статьи.**

Журнал «Нефрология» публикует сообщения по актуальным вопросам клинической и экспериментальной нефрологии и смежных областей (физиология и патология водно-солевого гомеостаза, состояние почек при других заболеваниях, методы эфферентной терапии и т. д.). Журнал представляет информацию в следующем виде:

- Передовые статьи
- Обзоры и лекции
- Оригинальные статьи
- Краткие сообщения
- Заметки из практики
- Методические сообщения
- Дискуссия и информация (рецензии, письма в редакцию, сообщения о планах проведения конференций, симпозиумов, съездов по нефрологии в России и за рубежом, отчеты о них, аннотации новых книг по нефрологии и т. д.).

- Реклама

В разделе «Передовые статьи» публикуются работы, выполненные преимущественно по заказам редакции.

Статьи должны быть написаны на русском языке и напечатаны в 2 экземплярах на одной стороне листа белой непрозрачной бумаги формата А4 (297×210 мм) на пишущей машинке с четким шрифтом или принтере, через 2 интервала с полями: сверху 20 мм, слева 30 мм, справа 10 мм, снизу 25 мм.

Все статьи, направленные в журнал из Российской Федерации, должны сопровождаться актами экспертизы.

Объем статьи не должен превышать: передовая статья — 22 страницы; обзор, лекция — 15 страниц; оригинальная статья — 10 страниц; краткие сообщения, заметки из практики, методические сообщения — 5 страниц; заметки из раздела «Дискуссия и информация» — 3 страницы.

Редакция оставляет за собой право предложить авторам внести исправления в присланную статью или сократить ее (до краткого сообщения).

Необходимо также представить дискету с текстом статьи. Дискета должна быть 3,5-дюймовая. Текстовый файл должен иметь расширение, соответствующее тому редактору, в котором он был набран (.TXT или .DOC); в нем не должно быть переносов; имена файлов должны быть латинскими. Желательно не выравнивать правую границу текста; не делать в набранном тексте никаких выделений (полужирный шрифт, курсив и т. д.) — всё, что Вы хотели бы выделить, отмечайте в распечатке; не вводить небуквенные и нецифровые символы (квадраты, кружки и т. д.); не нумеровать страницы.

Статьи, направленные в журнал, должны иметь следующие разделы.

1. **Титульный лист** (печатается на отдельной странице). Включает инициалы и фамилии авторов, название статьи, 4—5 ключевых слов по теме работы. Титульный лист должен быть подписан всеми авторами статьи.

2. **Реферат** (печатается на отдельной странице). Отражает цель, основные методы исследования, важнейшие результаты. Объем его не должен превышать 200 слов. Необходимо приложить перевод реферата, название статьи и ключевые слова на английском языке.

3. **Сведения об авторах** (печатаются на отдельной странице). Включают фамилию, имя и отчество (полностью), место работы, должность, ученую степень и звание, почтовый адрес и телефон каждого автора статьи. Следует указать, с кем из авторов редакция может вести переписку.

4. **Основной текст** оригинальной статьи включает следующие подразделы, расположенные в таком порядке: введение; пациенты и методы (материал и методы для экспериментальных работ); результаты; обсуждение; заключение.

Рубрикация обзора или лекции может быть произвольной.

5. **Список литературы** (печатается с новой страницы) составляется в алфавитном порядке, сначала работы отечественных авторов, затем иностранных. Работы отечественных авторов, опубликованные на иностранных языках, помещаются среди работ иностранных авторов, а работы иностранных авторов, опубликованные на русском языке, — среди работ отечественных авторов.

Список литературы оформляется в соответствии с действующим ГОСТом 7.1-84. Если цитируются несколько работ одного автора, их нужно располагать в хронологическом порядке.

В статьях, написанных более чем 4 авторами, указываются фамилии первых трех из них, а далее ставится «и др.». При 4 авторах указываются все фамилии.

Названия отечественных журналов следует приводить в общепринятых сокращениях, иностранных — в рекомендованных «Index Medicus».

Литература, цитируемая в статье, дается нумерацией в квадратных скобках (например [1]). Фамилии иностранных авторов, упоминаемые в тексте статьи, даются в оригинальной транскрипции.

6. **Таблицы.** Каждая таблица должна иметь номер, название и печататься на отдельной странице. Все графы в таблицах также должны иметь заголовок, сокращения слов в таблицах допускается только в соответствии с требованиями ГОСТа 1-5-68.

При представлении текста статьи на дискете таблицы следует записывать в отдельный файл (т.е., если статья содержит таблицы, желательно иметь 2 файла: текст без таблиц и отдельно таблицы). При наборе таблиц не надо использовать никакие символы, имитирующие линейки (псевдографику, дефис или символ подчёркивания). Следует набирать только информационную часть.

7. **Рисунки** должны быть выполнены в 2 экземплярах на одной стороне отдельных листов непрозрачной белой бумаги или ватмана размером не более 20×30 см черной тушью, микрофотографии и рентгенограммы — на глянцевой бумаге (холодный глянец). На обратной стороне каждого рисунка карандашом указываются фамилия первого автора, название статьи, номер рисунка и отмечаются верх и низ. На рисунках должно быть минимальное количество обозначений, все пояснения выносятся в подписи.

Данные, представленные на рисунках, не должны дублировать таковые в таблицах. Место каждой таблицы или рисунка в тексте отмечается на полях.

Рисунки могут также представляться на дискетах в форматах *.PCX, *.TIF, *.BMP, *.JPG.

8. **Подписи к рисункам** (представляются на отдельной странице). В подписях к микрофотографиям должны быть указаны увеличение, способ окраски или импрегнации.

В материалах, направляемых в журнал, должна быть использована система СИ, за исключением размерности величин, традиционно измеряемых в других мерах.

Все сокращения, используемые в статье, должны быть расшифрованы, кроме символов химических элементов, сокращенных названий метрических единиц.

Уважаемый коллега!

Сообщаем Вам, что если Вы не успели оформить подписку на первое полугодие 1998 года, то Вы можете подписаться непосредственно в редакции, используя карточку заказа. В данном случае, независимо от времени оформления заявки, Вы получите любое заказанное количество номеров за 1998 год. Для оформления подписки через издательство Вам необходимо перечислить стоимость подписки на расчетный счет фирмы «Эскулап» 40702810500009023326 в КБ «Балтийский банк» в г. С.-Петербурге, к/с 30101810100000000875, БИК 044030875, ИНН 7813087787 и вместе с копией квитанции об оплате прислать карточку заказа с указанием количества высылаемых номеров и подробного почтового адреса.

Доставка журнала будет осуществляться сразу после получения нами Вашей заявки и квитанции об оплате.



Карточка заказа на журнал «Нефрология» на 1998 год

Номер журнала	1	2	3	4
Количество экземпляров				

Адрес доставки (индекс, город, улица, дом, квартира, а/я до востребования):

Получатель (Ф.И.О., название организации)



Карточку заказа необходимо заполнить следующим образом: отметить номер журнала и проставить количество экземпляров, которое Вы хотите получить, заполнить адрес доставки издания. В графе «Получатель» указать название организации или Ф.И.О. После этого карточку заказа вместе с квитанцией об оплате необходимо послать по адресу:

197110, Санкт-Петербург, ул. Большая Зеленина, 43а.

Редакция журнала «Нефрология».

Или передать по факсу: (812) 235-09-86.

Стоимость подписки на II полугодие 1998 г.:

для индивидуальных подписчиков — 40 руб. (2 номера),

для учреждений — 100 руб. (2 номера)

плюс пересылка (по России) 5 руб. за 1 экземпляр.

Подписка на журнал «НЕФРОЛОГИЯ» проводится по каталогу агентства «Роспечать».

Подписные индексы: для индивидуальных подписчиков **45860**; для предприятий и организаций **45861**

Для индивидуальных подписчиков

Р. СП-1

Агентство
«Роспечать»

АБОНЕМЕНТ на журнал

НЕФРОЛОГИЯ

(наименование издания)

45860

(индекс издания)

Количество комплектов:

на 19

год

по месяцам:

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12

Куда

(почтовый индекс)

(адрес)

Кому

(фамилия, инициалы)

ДОСТАВочная КАРточка

ПВ

место

ли-тер

газету на журнал

45860

(индекс издания)

НЕФРОЛОГИЯ

(наименование издания)

Стоимость подписки

пересылки

адресовки

руб.

коп.

руб.

коп.

Количество комплектов:

на 19

год

по месяцам:

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12

Куда

(почтовый индекс)

(адрес)

Кому

(фамилия, инициалы)

Для организаций

Р. СП-1

Агентство
«Роспечать»

АБОНЕМЕНТ на журнал

НЕФРОЛОГИЯ

(наименование издания)

45861

(индекс издания)

Количество комплектов:

на 19

год

по месяцам:

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12

Куда

(почтовый индекс)

(адрес)

Кому

(фамилия, инициалы)

ДОСТАВочная КАРточка

ПВ

место

ли-тер

газету на журнал

45861

(индекс издания)

НЕФРОЛОГИЯ

(наименование издания)

Стоимость подписки

пересылки

адресовки

руб.

коп.

руб.

коп.

Количество комплектов:

на 19

год

по месяцам:

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12

Куда

(почтовый индекс)

(адрес)

Кому

(фамилия, инициалы)

