

НЕФРОЛОГИЯ



NEPHROLOGY

СЕВЕРО-ЗАПАДНАЯ АССОЦИАЦИЯ НЕФРОЛОГОВ И ВРАЧЕЙ ДИАЛИЗА

УРАТНАЯ НЕФРОПАТИЯ
Urate nephropathy

НЕФРОГЕННЫЙ НЕСАХАРНЫЙ ДИАБЕТ
Nephrogenic diabetes insipidus

ПРОБЛЕМЫ РЕАБИЛИТАЦИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ
ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ
*The problems of rehabilitation
in chronic renal failure*

ЭНАЛАПРИЛ В ТЕРАПИИ НЕФРОГЕННОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ
Enalapril in treatment of nephrogenic hypertension

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ
НЕДОСТАТОЧНОСТИ
Epidemiology of chronic renal failure

ВОЛЧАНОЧНЫЙ НЕФРИТ
Lupus nephritis

МЕХАНИЗМЫ ПРОТЕИНУРИИ
The mechanisms of proteinuria

ДРУГИЕ МАТЕРИАЛЫ. ИНФОРМАЦИЯ
Other materials. Information

3

1997 ТОМ 1
VOL. 1

Посвящается  -летию

САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКОГО

ГОСУДАРСТВЕННОГО

МЕДИЦИНСКОГО

УНИВЕРСИТЕТА

имени академика

И. И. ПАВЛОВА



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.Essayan,

N.A.Mukhin, I.A.Rakityanskaya

Executive Secretary

O.V.Mitrofanova

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.Piotkin (Lugansk, Ukraine), V.I.Polushin (Pskov, Russia), B.Rutkowski (Gdansk, Poland), K.M.Sergeeva (St.Petersburg, Russia), N.A.Tomilina (Moscow, Russia)

Volume 1 • № 3 • 1997

AESCULAPIUS
ST. PETERSBURG • 1997

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

О.В.Митрофанова

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 • 1997

Том 1 • № 3 • 1997

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, з. д. н. РФ, профессора 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**

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

Журнал зарегистрирован Региональной инспекцией
по защите свободы печати и массовой информации (Санкт-Петербург).
Свидетельство № II 2172 от 01.11.96. Лицензия ЛР № 020937 от 23.11.94.
Сдано в набор 14.07.97. Подписано в печать 08.09.97.
Формат бумаги 60×90¹/₈. Бумага офсетная. Печать офсетная. Заказ № 159.

197110, Санкт-Петербург, ул. Большая Зеленина, 43а. Редакция журнала «Нефрология»,
тел. (812) 235-3009; тел./факс (812) 235-0986.

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

Передовая статья

МУХИН Н.А., БАЛКАРОВ И.М., ЛЕБЕДЕВА М.В., СУРА В.В., ВАРШАВСКИЙ В.А., ПРОСКУРНЕВА Е.П., ШОНИЧЕВ Д.Г., БРИТОВ А.Н., ЕЛИСЕЕВА Н.А., БАЛКАРОВА О.В., АЛЕКСАНДРОВСКАЯ Т.Н., ОЛЕЙНИКОВА Е.Б.

Уратная нефропатия — от «бессимптомной» гиперурикозурии до хронического гемодиализа

Обзоры и лекции

БАГРОВ Я.Ю.

Нефрогенный несахарный диабет: патогенез и клинические варианты

ЕСАЯН А.М.

Волчаночный нефрит: современные подходы к терапии

ГРИНЕВ К.М., ЕНЬКИНА Т.Н., ЛУКИЧЕВ Б.Г., ЕНЬКИН А.А., ГЕРАСИМОВА О.А.

О способах коррекции «избыточных» артериовенозных фистул у пациентов на хроническом гемодиализе

СЕРГЕЕВА К.М., ЗАЯЧНИКОВА Т.Е.

Состояние почек у детей, рожденных женщинами, больными сахарным диабетом

КОЖЕВНИКОВ А.Д.

Роль модифицированного сывороточного альбумина в патогенезе нефропатий: некоторые факты и гипотезы

БАРАБАНОВА В.В., ЗАМУРУЕВ О.Н., ПАРАСТАЕВА М.М., ТИТОВА В.А., ШИШКИНА Л.И.

Функциональная активность воротной вены как отражение особенностей обмена кальция при спонтанной гипертензии, экспериментальной уремии и гиперпаратиреозе у крыс

Оригинальные статьи

РЕБРОВ Б.А.

Возможные механизмы развития протеинурии напряжения у практически здоровых рабочих

ДЯТЛОВА С.В., ШИШКИН А.Н.

Эднит (ингибитор ангиотензинпревращающего фермента) в лечении больных эссенциальной гипертензией и хроническим гломерулонефритом с артериальной гипертензией

АРЬЕВ А.Л., РЯБОКОНЬ А.Г., МАТВЕЕВА Л.В., МОРОЗОВА Т.К.

Нарушения, ограничения жизнедеятельности и социальная недостаточность больных с хронической почечной недостаточностью

РЯБОВ С.И., СТАВСКАЯ В.В., ЧИСТОВА Е.К., КРАВЧЕНКО Н.П.

Изменения частоты и особенностей почечной недостаточности в Санкт-Петербурге в последние годы

Advanced article

7 MUKHIN N.A., BALKAROV I.M., LEBEDEVA M.V., SUR A V.V., VARSHAVSKY V.A., PROSKURNEVA E.P., SHONICHEV D.G., BRITOV A.N., ELISEEVA N.A., BALKAROVA O.V., ALEKSANDROVSKAYA T.N., OLEJNIKOVA E.B.

Urate nephropathy — from «asymptomatic» hyperuricosuria to chronic haemodialysis

Reviews and Lectures

11 BAGROV Ya.Yu.

Nephrogenic diabetes insipidus: pathogenesis and clinical variants

18 ESAYAN A.M.

Lupus nephritis: modern approaches to treatment

27 GRINEV K.M., ENKINA T.N., LUKICHEV B.G., ENKIN A.A., GERASIMOVA O.A.

On methods of correction of «excessive» arteriovenous fistulas in patients on chronic haemodialysis

29 SERGEEVA K.M., ZAYACHNIKOVA T.E.

Condition of the kidneys in children from mothers with diabetes mellitus

34 KOZHEVNIKOV A.D.

The role of modified serum albumin in pathogenesis of renal diseases: some facts and hypotheses

39 BARABANOVA V.V., ZAMURUEV O.N., PARASTAEVA M.M., TITOVA V.A., SHISHKINA L.I.

Functional activity of the portal vein as reflection of calcium metabolism changes in spontaneously hypertensive, experimental uremic and hyperparathyroid rats

Original articles

46 REBROV B.A.

Possible mechanisms of post exertion proteinuria in healthy workers

51 DYATLOVA S.V., SHISHKIN A.N.

Ednyt (angiotensin converting enzyme inhibitor) in treatment of patients with essential hypertension and chronic glomerulonephritis with arterial hypertension

58 ARIEV A.L., RYABOKON A.G., MATVEEVA L.V., MOROZOVA T.K.

Impairment, restriction of vital activity and social incompetence of patients with chronic renal failure

70 RYABOV S.I., STAVSKAYA V.V., CHISTOVA E.K., KRAVCHENKO N.P.

Changes of frequency and course of chronic renal failure in St.Petersburg in recent years

ПЕТРОВА Н.Н., ТИМОФЕЕВ М.М., ЧЕЛНОКОВ Б.Н., ВАСИЛЬЕВ В.В. Эффективность гемодиализа и качество жизни больных	77	PETROVA N.N., TIMOFEEV M.M., CHELNOKOV B.N., VASILIEV V.V. The effectiveness of hemodialysis and quality of patient's life
РУМЯНЦЕВ А.Ш. Мочевая экскреция средних молекул при хрони- ческом гломерулонефрите	82	RUMYANTSEV A.Sh. Urine excretion of middle molecules in chronic glomerulonephritis
Дискуссия и информация		Discussion and information
Программа Российско-Американского непре- рывного последипломого образования по нефрологии	88	Russian American Programme for continuing post- graduate education in nephrology

Вниманию читателей!

Сообщаем, что с 1998 г. на журнал «НЕФРОЛОГИЯ»
будет проводиться подписка по каталогу «РОСПЕЧАТИ».

Подписной индекс: для частных лиц — **45860**, для организаций — **45861**.

© Коллектив авторов, 1997
УДК 616.61-02:616.633.857

*Н.А. Мухин, И.М. Балкаров, М.В. Лебедева, В.В. Сура, В.А. Варшавский,
Е.П. Проскурнева, Д.Г. Шоничев, А.Н. Бритов, Н.А. Елисеева,
О.В. Балкарова, Т.Н. Александровская, Е.Б. Олейникова*

УРАТНАЯ НЕФРОПАТИЯ — ОТ «БЕССИМПТОМНОЙ» ГИПЕРУРИКОЗУРИИ ДО ХРОНИЧЕСКОГО ГЕМОДИАЛИЗА

URATE NEPHROPATHY — FROM «ASYMPTOMATIC» HYPERURICOSURIA TO CHRONIC HAEMODIALYSIS

Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова, Россия;
24-я городская клиническая больница, Москва, Россия;
Всероссийский научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава РФ, Москва, Россия;
Медицинский центр управления делами при президенте РФ, Москва, Россия

Ключевые слова: нарушения пуринового обмена, подагра, уратная нефропатия.

Key words: purine metabolism disturbances, gout, urate nephropathy.

Нарушение пуринового обмена достаточно широко распространено и, по данным различных исследователей, регистрируется у 5—12% обследованных. Существует определенная тенденция к увеличению распространенности данного дисметаболизма прежде всего вследствие известного расширения воздействия таких экологических факторов, как возрастающая возможность накопления в организме избытка свинца и увеличение потребления алкоголя. Последние, как хорошо известно, нарушают пуриновый обмен и могут привести к эпидемическому росту уратной нефропатии в настоящее время. Данные факты диктуют необходимость формирования клинической концепции поражения почек при нарушении пуринового обмена, позволяющей найти подходы к решению проблемы популяционной профилактики в нефрологии [4, 5]. В настоящее время обсуждаются 2 механизма развития гиперурикемии с подразделением на почечную и метаболическую формы. В первом случае в основе развития гиперурикемии лежит нарушение почечной экскреции уратов, обусловленное функциональными или органическими повреждениями почек при нормальном уровне образования мочевой кислоты в организме. Данная форма нарушения пуринового обмена может быть установлена при наличии определенной не уратной формы поражения почек и при сниженной ниже нормального уровня почечной экскреции мочевой кислоты. Наряду с этим, хорошо известны многочисленные и разнообразные причины гиперпродукции мочевой кислоты [11].

В 1975 г. В.Т.Emmerson и P.G.Row [8] выделили 2 последовательные стадии поражения почек при нарушении пуринового обмена с гиперпродукцией мочевой кислоты — гиперурикозурическую и гиперурикемическую. При избыточной продукции мочевой кислоты почки соответственно увеличивают выведение уратов с мочой (компенсаторная гиперурикозурия), сохраняя нормоурикемию до тех пор, пока вследствие специфического уратного повреждения почки начинают терять эту способность, что в конечном итоге приводит к гиперурикемии. Это положение нашло подтверждение в наблюдениях за детьми с синдромом Леша—Найхана, а также за больными миелолимфобластомами, когда выраженная гиперпродукция мочевой кислоты компенсируется ее большим выведением с мочой вплоть до периода уратного повреждения почек, нередко имеющего клиническую картину острой мочекишечной нефропатии (ОМН) [11].

В наших наблюдениях развитие специфического уратного повреждения почек с исчезновением гиперурикозурии и возникновением гиперурикемии было зарегистрировано при проспективном наблюдении родственников с наследуемым нарушением обмена мочевой кислоты. Гиперурикозурия от 800 до 2100 мг/сут, в среднем (1268 ± 126) мг/сут, с нормальным уровнем мочевой кислоты в крови (4,6—6,2) мг/дл была выявлена у 54 пациентов. Повышенная экскреция мочевой кислоты сохранялась и существенно не менялась на фоне низкопуриновой диеты. В наших наблюдениях из 54 пациентов с гипер-

урикозурией у 48 зарегистрированы проявления уратной нефропатии. Наиболее характерным на данной стадии нарушения пуринового обмена было развитие ОМН, имевшее место у 16 пациентов. Диагностика данного варианта уратного поражения почек трудна из-за ее скоротечности и, как правило, быстрого, в течение нескольких дней, исчезновения ее проявлений. Эпизоды ОМН имеют тенденцию к повторению, индуцируются интеркуррентными заболеваниями, протекающими с высокой лихорадкой, значительной физической нагрузкой, тепловыми процедурами, употреблением пищи, богатой пуринами, особенно в сочетании с алкоголем. В редких случаях ОМН сочетается с острой почечной недостаточностью (ОПН), азотемией, потребовавшей у 3 наших пациентов проведения 2—5 сеансов гемодиализа. Наиболее типичным проявлением ОМН являлось эпизодическое появление бурой мочи, иногда только в течение 1 дня, нередко однократное, в более выраженных случаях с возможным повышением АД. Специфическим проявлением ОМН была регистрация преходящей гиперурикемии с возможным достаточно быстрым восстановлением гиперурикозурии. Последнее происходит не всегда: при динамическом наблюдении за 8 нашими пациентами зарегистрировано стабильное снижение урикозурии и развитие постоянной гиперурикемии. Однако, по-видимому, не только клинически проявляющаяся ОМН, но и латентные эпизоды кристаллизации мочевой кислоты в почечных канальцах при гиперурикозурии могут быть фактором риска развития уратной нефропатии. Динамическое наблюдение выявило тенденцию к снижению почечной экскреции мочевой кислоты и увеличению урикемии у этих больных. Преципитация аморфной и кристаллической мочевой кислоты во внутритубулярном аппарате почек может быть невыраженной и протекать достаточно латентно с обратимой дистрофией эпителия в проксимальной части нефрона, но с возможным разрывом базальной мембраны, миграцией интра-тубулярных кристаллов в интерстиций с образованием интерстициальных гранул и развитием перитубулярного воспаления. Таким образом, на ранних стадиях формирования уратной нефропатии имеющаяся в этот период гиперурикозурия может не только приводить к рецидивирующим эпизодам острой уратной канальцевой обструкции, известной в литературе как ОМН, но и вызывать медленное, незаметное повреждение почек, которое, на наш взгляд, может расцениваться как хроническая гиперурикозурическая персистирующая обструктивная тубулярная нефропатия.

При 6-месячном наблюдении за 16 пациентами с гиперурикозурией без клинических признаков ОМН и отсутствием изменений в общем анализе мочи выявлена отчетливая тенденция к снижению почечной экскреции мочевой кислоты и увеличению урикемии. Нам представляется возможным использовать контроль скорости снижения урикозурии на протяжении наблюдения пациента как показателя развития и прогрессирования уратной нефропатии.

Как показали наши исследования, своевременно выделить из группы лиц, имеющих нарушение пуринового обмена в виде гиперурикозурии, позволяет исследование микроальбуминурии (МА) и определение активности N-ацетил-D-глюкозаминидазы (НАГ).

Выявление МА проводилось иммунохимическим турбидиметрическим микрометодом с использованием набора реактивов фирмы «Orion Diagnostica» (Финляндия) на полуавтоматической аналитической системе ФП-900М фирмы «Labsystems» (Финляндия). Активность НАГ определяли адаптированным к полуавтоматической аналитической системе ФП-900М микрометодом с помощью наборов реактивов «Biochemica Test Combination "NAG"» фирмы «Boehringer Mannheim» (Германия).

У 23 пациентов из 70 со стойкой гиперурикозурией отмечалось повышение микроальбуминурии и активности фермента НАГ, у 47 — эти показатели были в пределах нормы. Повышение микроальбуминурии выше 30 мг/сут и активности канальцевого фермента НАГ выше 5 ЕД/л является важным диагностическим признаком поражения почек при гиперурикозурии (в том числе бессимптомной), которое регистрируется у 32,9% молодых пациентов, имеющих этот метаболический дефект. Повышение микроальбуминурии выше 160 мг/сут позволяет предполагать значимые морфологические изменения еще до появления протеинурии.

При проведении морфологического исследования почечных биоптатов пациентов с высокой гиперурикозурией и мочевым синдромом были выявлены следующие типы гломеруло-нефритов (ГН): мезангиопролиферативный (МП) (у 7), мезангиокапиллярный (у 3), диффузный фибропластический (у 1), фокально-сегментарный гломерулярный гиалиноз (ФСГГ) (у 7), лобулярный (у 1), минимальные изменения (у 2), мембранозная нефропатия (у 2). При этом в 12 биоптатах с различными вариантами ГН были найдены значительные тубулоинтерстициальные изменения, представленные распространенным склерозом стромы, лимфогистиоцитарной инфильтрацией интерстиция почки, атрофией и субатрофией канальцев, артериологиалинозом. В 8 наблюдениях (МП ГН

и минимальные изменения) признаки поражения интерстиция были выражены слабо и характеризовались умеренной дистрофией эпителия канальцев. У 4 пациентов с ФСПГ склеротические изменения напоминали таковые при начальных стадиях диабетической нефропатии и локализовались преимущественно в рукоятке клубочка, тубулоинтерстициальный компонент был у них также достаточно выражен. Следовательно, у значительной части пациентов со стойкой гиперурикозурией и мочевым синдромом при морфологическом исследовании были обнаружены тубулоинтерстициальные изменения, морфологический вариант гломерулярных изменений существенного значения не имел. Таким образом, очевидно, что тубулоинтерстициальные изменения достаточно характерны для больных с высокой гиперурикозурией и мочевым синдромом. Это согласуется с данными J.Richmond и P.Kincaid-Smith, которые обнаружили значительные склеротические процессы в почках у пациентов с семейной гиперурикозурией, что не соответствовало минимальной клинической картине поражения почек [9], а также с описанием выраженного тубулоинтерстициального компонента у 9-летней девочки из семьи с семейной подагрой [10]. Общей особенностью этих наблюдений и наших результатов является определенная диссоциация между минимальными клиническими проявлениями и выраженными морфологическими изменениями в почках при нарушении пуринового обмена, что также подтверждает возможность латентного характера течения уратной нефропатии, особенно на гиперурикозурической стадии.

В исследованиях, проведенных на кафедре терапии и профзаболеваний (в сотрудничестве с кафедрой патологической анатомии) ММА им. И.М.Сеченова, была показана также возможность возникновения иммуноопосредованного повреждения почек при нарушении пуринового обмена с развитием хронического гломерулонефрита, приводящего к прогрессирующему нефросклерозу [3, 6].

Обобщая известные механизмы патогенеза уратной нефропатии, представляется целесообразным в рамках гиперпродукции мочевой кислоты любого генеза выделять гиперурикозурическую стадию с возможным развитием гиперурикозурической нефропатии или гиперурикозурического тубулоинтерстициального нефрита. По нашим данным, переход гиперурикозурической стадии нарушения пуринового обмена в гиперурикемическую сопровождается развитием артериальной гипертензии (АГ); повышенное АД в целом было зарегистрировано у 96,6% из 650 обследованных с гиперурикемией. Патогенез развития АГ при нарушении пуринового

обмена, по-видимому, неоднозначен и включает воздействие многих факторов, в том числе характерных для данной категории лиц таких проявлений, как избыточная масса тела, гиперлипидемия, нарушение толерантности к углеводам. Однако наблюдаемое нами становление АГ в период развития ОМН свидетельствовало о важности почечного механизма ее происхождения. О такой возможности писал еще в 1958 г. Е.М.Тареев, отмечая, что закупорка уратами мочевых путей, в том числе проксимальных канальцев, петли нефрона, дает как местные явления стаза мочи и атрофию канальцевого эпителия, так и общие — АГ [7]. Эти клинические данные и выявленные нами [1] корреляционные связи между гиперурикозурией и АГ в эпидемиологическом исследовании позволяют обсуждать возможность контроля нарушения пуринового обмена в целях первичной профилактики АГ у этой достаточно большой в популяции группы лиц.

Наши данные о распространенности гиперурикозурии (19,3%) и гиперурикемии (6,7%) в популяции позволяют предположить, что только примерно у $1/3$ пациентов с избыточным продуцированием мочевой кислоты и гиперурикозурией развивается II стадия клинической картины нарушения пуринового обмена, по-видимому, вследствие специфического уратного повреждения почек [2]. Эти результаты достаточно определенно свидетельствуют о необходимости более активной лекарственной коррекции не только гиперурикемии, но и в существенной мере гиперурикозурии, в том числе и при отсутствии классических проявлений подагры в виде артритов или тофусов. Однако ситуация с лечением пациентов с нарушением пуринового обмена до настоящего времени остается крайне неадекватной имеющимся фармацевтическим возможностям. Полученные нами, по данным анамнеза, сведения свидетельствуют о том, что только 4,8% от всей продолжительности болезни пациенты с классической суставной подагрой использовали аллопуринол. Основной причиной неадекватного лечения этих больных был поздний диагноз, нередко вследствие плохой осведомленности врачей об этой болезни. Характерные для подагры достаточно короткие, продолжительностью до нескольких дней, приступы артритов, полное выздоровление от них, возможность самостоятельного использования нестероидных противовоспалительных средств также затрудняли выявление и включение в круг имеющихся у больного других проявлений подагры, таких как повышенное АД, поражение почек, нередко гиперлипидемия, гипергликемия. На наш взгляд, значительная распространенность нарушения пури-

нового обмена в популяции делает практически значимыми специальный целенаправленный расспрос пациента с АГ в сочетании с поражением почек по типу латентного нефрита, особенно с гематурией, склонностью к избыточной массе тела у больного или его родственников, и даже при отсутствии характерных подагрических артритов — определение мочевой кислоты в крови, суточной моче и почечного клиренса уратов. Достаточно обоснованным является обследование детей этих пациентов по определенной программе, с обязательным изучением суточной почечной экскреции мочевой кислоты (для раннего выявления гиперпродуцентов мочевой кислоты и включения их в группу риска) с целью проведения прежде всего нелекарственной программы вмешательства.

Повреждающее действие гиперурикозурии к моменту регистрации гиперурикемии, осуществляемой прежде всего в рамках биохимического скрининга, приводит к уже выраженному поражению почек. Так, у всех 650 наших пациентов с гиперурикемией зарегистрировано нарушение концентрационной функции почек, проявляющееся никтурией или снижением относительной плотности мочи. У 289 из них, по данным УЗИ почек, зарегистрированы выраженные признаки нефросклероза, у 112 пациентов — с различным уровнем гиперкреатининемии.

Течение почечной недостаточности характеризовалось медленным прогрессированием азотемии, особенно при исходном уровне креатинина крови, не превышающем 3–5 мг/дл, при адекватном контроле гиперурикемии и, как правило, имеющейся АГ. При проспективном наблюдении за данными пациентами у 26 из них в различные сроки развилась терминальная уремия. Возраст больных варьировал от 33 до 62 лет (в среднем 49,8 года) и был существенно выше (51 против 41 года), чем у пациентов с терминальной уремией, обусловленной другими причинами. Лечение гемодиализом больных с терминальной уремией вследствие подагры имело некоторые особенности. Так, у 3 из них сохранялись типичные подагрические артриты, развитие которых нередко совпадало с интенсификацией гемодиализа и значительной дегидратацией. В целом, отмечена тенденция к более низкой урикемии в процессе лечения гемодиализом,

однако, как правило, у всех пациентов к очередному гемодиализу ее уровень достигал степени гиперурикемии. Характерными были затруднения с осуществлением сосудистого доступа для повторных гемодиализов и при проведении трансплантации почки, обусловленные выраженным артериосклерозом у большинства данных пациентов.

Таким образом, высокая частота нарушения пуринового обмена в популяции, возможность раннего поражения почек еще в стадии компенсаторной гиперурикозурии и реальность дальнейшего прогрессирования уратной нефропатии вплоть до терминальной стадии ХПН требуют более активной диагностики данного вида поражения почек и, на наш взгляд, открывают путь к этиологическому лечению и, что особенно важно, к первичной популяционной профилактике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бритов А.Н., Мухин Н.А., Елисеева Н.А. и др. Изучение взаимосвязей уровней артериального давления и некоторых показателей пуринового и электролитного обмена на выборке из организованного населения // Тер. арх.—1997.—Т. 63, № 4.—С. 50—54.
2. Бугаева Н.В., Балкаров И.М. Артериальная гипертензия и нарушение пуринового обмена // Тер. арх.—1996.—№ 4.—С. 36—39.
3. Максимов Н.А., Варшавский В.А., Балкаров И.М. и др. Иммунокомплексный гиперуремический нефрит: некоторые аспекты морфологии и патогенеза // Тер. арх.—1986.—№ 8.—С. 97—101.
4. Мухин Н.А. Профилактическая нефрология и образ жизни современного человека // Тер. арх.—1993.—№ 6.—С. 4—10.
5. Мухин Н.А. Подагра — только ли болезнь суставов? // Клин. фармакол. и тер.—1994.—№ 1.—С. 31—34.
6. Пальцев М.А., Варшавский В.А., Максимов Н.А., Балкаров И.М. Морфологическая характеристика гиперурикемического варианта хронического гломерулонефрита // Арх. пат.—1988.—№ 6.—С. 8—15.
7. Тареев Е.М. Нефриты.—М.: Медгиз, 1958.
8. Emmerson B.T., Row P.G. An evaluation of the pathogenesis of the gouty kidney // Kidney Int.—1975.—Vol. 8.—P. 65—71.
9. Richmond J., Kincaid-Smith P. et al. Familial urate nephropathy // Clin. Nephrol.—1981.—Vol. 16, N 4.—P. 163—168.
10. Simmonds H.A., Warren D.J., Cammeron J.S. et al. Familial gout and renal failure in young women // Clin. Nephrol.—1980.—Vol. 14, N 4.—P. 176—182.
11. Wyngaarder J.B., Kelley W.N. Gout and Hyperuricemia.—New-York, 1976.

Я.Ю.Багров

НЕФРОГЕННЫЙ НЕСАХАРНЫЙ ДИАБЕТ:
ПАТОГЕНЕЗ И КЛИНИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫNEPHROGENIC DIABETES INSIPIDUS:
PATHOGENESIS AND CLINICAL VARIANTS

Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М.Сеченова РАН, Санкт-Петербург, Россия

Ключевые слова: антидиуретический гормон, рецепторы V_2 , водные каналы, генетические дефекты.**Key words:** antidiuretic hormone, V_2 receptors, water channels, genetical defects.

Многочисленные клинические и экспериментальные данные свидетельствуют о том, что гормональные эффекты, реализуемые с участием почек, зависят не только от уровня содержания гормонов в крови, но и от чувствительности к ним органа.

Наиболее яркие и многообразные примеры зависимости гормональных эффектов от структурных и функциональных особенностей почек можно найти при исследовании нефрогенных форм несахарного диабета. Причина в том, что конечный эффект антидиуретического гормона (АДГ) в огромной степени определяется состоянием почечной ткани, способностью почек функционировать как единое целое, что лежит в основе работы противоточно-множительной системы.

Особенность действия АДГ заключается в том, что он не только повышает проницаемость апикальной мембраны собирательных трубок путем встраивания в мембрану водных каналов [24], но и обуславливает создание и поддержание так называемого поперечного или кортико-папиллярного осмотического градиента. Функции по обеспечению этого градиента (вспомогательные функции АДГ) [22] следующие: 1) увеличение фильтрации в глубоких (юкстамедуллярных) нефронах; 2) стимуляция активного транспорта натрия хлорида в толстой восходящей петле Генле; 3) повышение проницаемости собирательных трубок для мочевины.

Все эти эффекты служат одной цели — накоплению в интерстиции мозгового вещества осмотически активных веществ, необходимых для движения воды из просвета канальца в интерстиций, а затем в кровь. Исчезновению, «размыванию», градиента способствует усиление кровотока в мозговом веществе почек. Суживающее действие АДГ на сосуды мозговой

зоны, осуществляемое в отличие от антидиуретического эффекта через рецепторы V_1 , препятствует такому размыванию.

Хотя перечисленные эффекты АДГ справедливо относятся к категории вспомогательных, именно с их нарушением связана большая часть патологических состояний, о которых будет идти речь в настоящей статье.

Основная же функция АДГ, роль которого у человека и всех млекопитающих (кроме свиньи) играет аргинин—вазопрессин (АВП), состоит в повышении водной проницаемости апикальной мембраны эпителия собирательных трубок. Практически каждый этап передачи сигнала от взаимодействия АВП с рецептором типа V_2 до встраивания водных каналов может быть объектом врожденных патологий.

Нарушения чувствительности почек к АВП могут быть разделены на 2 основные группы, представленные в классификации.

Классификация нефрогенного несахарного диабета человека и животных (ННД)

- I. Первичные нарушения передачи гормонального сигнала (наследственные аномалии):
 1. Изменение количества и аффинности рецепторов.
 2. Нарушения взаимодействия рецепторов с G-белками.
 3. Ускоренная деградация вторичного посредника — цАМФ (ННД мышей).
 4. Нарушения свойств водных каналов.
 5. Нарушение реакции целой почки на гормональный сигнал (укорочение петли нефрона со снижением кортико-папиллярного осмотического градиента и развитием ННД у мышей, олигоневрония, синдром Фанкони у человека).
- II. Вторичные нарушения передачи сигнала и реакции почки на гормональные воздействия:
 1. Нарушения, вызванные изменениями электролитного состава плазмы (приобретенными и врожденными):
 - а) гиперкальциемия;
 - б) гипокалиемия.

2. Нарушения, вызванные фармакологическими и токсическими воздействиями (литий, тетрациклины, винкристин, колхицин, фуросемид).
3. Нарушения, связанные с приобретенным изменением структуры и целостности почек (склероз мозгового вещества, уменьшение числа нефронов).

Первая — объединяет первичные нарушения передачи и восприятия гормонального сигнала. К этой категории относятся довольно многочисленные врожденные отклонения различных компонентов передачи сигнала и почки в целом.

Нарушения функции рецепторов. Мутации, приводящие к патологии рецептора V_2 , могут выражаться как в снижении его способности связывать гормон [21], так и в нарушении его сопряжения с G-белком — необходимым компонентом передачи сигнала от рецептора V_2 к аденилатциклазе [19]. В настоящее время описаны 63 варианта мутаций рецептора V_2 [10], большую часть которых составляют миссенс- и нонсенс-мутации и сдвиг рамки. Далеко не для всех известных мутаций описаны фенотипические дефекты. Однако и число мутаций, и число дефектов значительно больше у мужчин [16], что соответствует генетической характеристике нефрогенного несахарного диабета (ННД) как рецессивного, связанного с X-хромосомой, заболевания (табл. 1).

Мы уже говорили о мутации рецепторного гена, нарушающей взаимодействие рецептора с Gs-белком. Мутация может выражаться в сниженной аффинности рецепторов V_2 к АВП. Чтобы активировать аденилатциклазу (АЦ) при этом дефекте, требуется в 60 раз большее коли-

чество гормона. По-видимому, уменьшенная способность связывать гормон может быть результатом как дефекта каждого отдельного рецептора, так и снижения их экспрессии на поверхности базальной мембраны [21].

Значительной вариабельности генных нарушений, а в работе голландских ученых было обнаружено 13 вариантов нарушений в 23 семьях с ННД [16], соответствует широкий диапазон клинических проявлений. Чем раньше возникают признаки ННД, тем тяжелее она протекает. У новорожденных обильная полиурия может быстро привести к тяжелой дегидратации с повышением температуры и судорогами.

Поскольку рецепторы V_2 участвуют не только в регуляции водной проницаемости, но и в процессах агрегации тромбоцитов и свертывания крови (фактор VIII), эти функции также страдают при некоторых мутациях рецепторного гена [2].

Аномалии фосфодиэстеразы цАМФ. Генетические дефекты АЦ не описаны, но хорошо изучена весьма необычная аномалия фермента, расщепляющего вторичный мессенджер антидиуретического гормона — цАМФ, вызывающая ННД у мышей линии DI+/+ (табл. 2). Генетический дефект фосфодиэстеразы (ФДЭ) цАМФ IV типа заключается в повышенной способности расщеплять цАМФ, которого остается недостаточно для проведения сигнала от рецепторов V_2 [13]. Результатом является стойкая гипоосмолярность мочи — до 325 мосм/кг H_2O . Полное восстановления нормальной реакции на вазопрессин вызывает ингибитор ФДЭ IV — ролипрам, а неполное — ингибитор ФДЭ III — цило-

Таблица 1

Наследственные формы нефрогенного несахарного диабета у человека

Мутантный ген	Характер мутации	Тип наследования	Патогенез	Клинические проявления
Ген рецептора V_2	Делеция, инсерция, миссенс-мутация	X-сцепленный рецессивный	Снижение сродства рецептора к гормону, нарушение сопряжения с G-белком	Полиурия, полидипсия, нечувствительность к вазопрессину
Ген аквапорина-2	Миссенс-мутация	Аутосомный рецессивный	Нарушение встраивания водных каналов	Полиурия, полидипсия, нечувствительность к вазопрессину

Таблица 2

Генетические варианты нефрогенного несахарного диабета (ННД) у мышей

Генотип	Фенотипические последствия мутации	Механизм развития ННД	Источник
DI+/+	Мутация фосфодиэстеразы цАМФ, вазопрессин-резистентный ННД	Ускоренный распад вторичного мессенджера вазопрессина цАМФ	Homma S. et al., 1991
VIIOS/+	Снижение числа нефронов, аномалия, противоточно-множительной системы, вазопрессин-резистентный ННД	Снижение или отсутствие кортико-папиллярного осмотического градиента	Valtin H., 1997
DIOS/+	Те же изменения, но более выраженные	Отсутствие кортико-папиллярного осмотического градиента	Valtin H., 1977

стамид, что свидетельствует о частичном вовлечении в дефект и этого изоэста ФДЭ цАМФ [6]. Морфологическим эквивалентом этого дефекта является неспособность гормона стимулировать образование внутримембранных частиц в апикальной мембране АДГ-чувствительных клеток, в данном случае эпителия собирательных трубок [6]. Эти образования, обнаруженные при электронной микроскопии, считаются эквивалентом встраивания в мембрану везикул, содержащих водные каналы [24]. Внутримембранные частицы появляются после введения АВП при ННД этого типа только при добавлении ингибитора ФДЭ цАМФ IV-ролипрама и, частично, после ингибитора ФДЭ III-цилостамида [6].

Аномалии системы водных каналов. Когда впервые были описаны внутримембранные частицы [5], представление о водных каналах было весьма приблизительным. В последние годы идентифицированы и тщательно изучены белки, образующие водные каналы, — аквапорины. Аквапорин — это собственно материал, из которого состоят каналы, но часто так называют и сами каналы [24]. В настоящее время выделяют 3 типа каналов, из которых в регулируемом АДГ водном транспорте участвует лишь один — аквапорин-2 [7, 23]. Аквапорин-1 обнаружен в апикальной и базальной мембранах проксимальных канальцев и тонкой нисходящей петли Генле, т.е. участках нефрона с постоянно высокой проницаемостью для воды. Мутации гена аквапорина-1 у людей не сопровождаются никакими изменениями водного транспорта, и носители этого гена практически здоровы. Аквапорин-3 обнаружен в базальной мембране собирательных трубок и о его патологических изменениях сведений нет [23]. Мутации же аквапорина-2 приводят к отчетливым проявлениям несахарного диабета, нечувствительного к вазопрессину. Аутосомная рецессивная форма нефрогенного несахарного диабета, обусловленная тремя аминокислотными заменами в аквапорине-2, характеризуется нарушением процесса встраивания мутантного белка в мембрану собирательных трубок [7]. С помощью радиоиммунного метода определения аквапорина-2 в моче было показано, что экскреция этого белка значительно увеличивается под влиянием вазопрессина у здоровых людей и у больных с несахарным диабетом центрального происхождения, но не у лиц с нефрогенной формой несахарного диабета [15].

Использование иммунологических методов определения аквапорина-2 позволило обнаружить, что встраивание его в мембрану собирательных трубок почки крыс с несахарным диабетом, вызванным приемом лития, нарушено

[18]. Однако это не свидетельствует о прямом действии лития на процесс встраивания аквапорина-2 в мембрану. Литий влияет на многие звенья передачи сигнала от рецептора вазопрессина [9, 11].

Острое отравление литием встречается относительно редко. Как правило, токсическое действие лития на почки наблюдается при систематическом его применении при маниакально-депрессивном, или, как его именуют в англоязычных источниках, биполярном психозе. Его содержание в крови повышается при этом в 5000 раз, и он становится как бы фактором внутренней среды. К рассмотрению роли внутренней среды в изменении чувствительности почки к гормонам мы и переходим.

ГОРМОНАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ, ВЫЗВАННЫЕ ИЗМЕНЕНИЯМИ ЭЛЕКТРОЛИТНОГО СОСТАВА ПЛАЗМЫ

Гиперкальциемия. Это расстройство водно-электролитного обмена является наиболее частой и серьезной причиной гормональных нарушений. Роль гиперкальциемии в развитии подобных состояний усугубляется тем обстоятельством, что стойкая гиперкальциемия практически всегда сопровождается гипокалиемией, которая сама по себе является частой причиной нефрогенного несахарного диабета [8]. Но если стойкая гиперкальциемия оказывает однозначно тормозящее действие на антидиуретический эффект, то влияние кратковременных сдвигов в содержании кальция в плазме крови оказывается значительно более сложным. Влияние кальция на передачу сигнала от рецепторов V_2 затрагивает все звенья: от взаимодействия гормона с плазматической мембраной до полимеризации микротрубочек, необходимой для движения водных каналов к апикальной мембране. При этом Ca^{2+} является одновременно активатором АЦ, необходимой для образования цАМФ и ФДЭ, которая, расщепляя вторичный мессенджер цАМФ, угнетает передачу сигнала. Наряду с хорошо известным угнетающим действием кальция на антидиуретический эффект, повышение его содержания с 1,25 до 3,75 ммоль/л в жидкости, омывающей собирательные трубки, усиливает антидиуретический эффект вазопрессина [12]. По-видимому, правильнее говорить об оптимальном для антидиуретического эффекта диапазоне содержания Ca^{2+} в клетке [14]. Стойкая гиперкальциемия, как правило, сопровождается нарушением концентрирующей способности почки вплоть до развернутой картины нефрогенного несахарного диабета. Последний развивается при всех состояниях, сопровожда-

Таблица 3

Заболевания, часто сопровождающиеся нефрогенным несахарным диабетом

Заболевание	Механизм развития ННД	Особенности течения ННД
Хронический интерстициальный нефрит	Снижение кортико-папиллярного осмотического градиента	Вариабельное, обычно средней выраженности
Первичный гиперальдостеронизм (синдром Конна)	Гипокалиемия, гипертензия, интерстициальный склероз, гломерулосклероз	Прогрессирующее, часто тяжелое
Первичный гиперпаратиреоз	Гиперкальциемия, кальциноз интерстиция	Прогрессирующее, тяжелое
Саркоидоз	Повышение чувствительности к витамину D ₃ , гиперкальциемия	Зависит от степени гиперкальциемии
Синдром Барттера	Гипокалиемия, интерстициальный склероз, повышенная секреция паратгормона	Определяется выраженностью и длительностью гипокалиемии
Синдром Гиттельмана	Гипокалиемия, интерстициальный склероз, повышенная секреция паратгормона + гипомagneзиемия	Определяется выраженностью и длительностью гипокалиемии
Серповидно-клеточная анемия	Деформация эритроцитов в гиперосмолярной среде, ишемия медуллярной зоны	Вариабельное

ющихся гиперкальциемией: гиперпаратиреозе [8], саркоидозе, синдроме Шегрена (табл. 3). Выраженность почечных проявлений гиперкальциемии колеблется от умеренного снижения концентрирующей способности почек с полиурией, не превышающей 3 л/сут, до выраженных форм нечувствительного к вазопрессину несахарного диабета. Если эти нарушения не связаны с тяжелыми структурными изменениями почек, главным образом интерстиция мозгового вещества, то они могут быть полностью устранены при ликвидации причины, их вызвавшей, например удалением паращитовидных желез при первичном гиперпаратиреозе. В таких случаях можно говорить о функциональных причинах полиурии. К этим механизмам относятся вызванные избытком ионов кальция нарушения проведения гормонального сигнала на различных уровнях от рецептора до экзоцитоза водных каналов. Торможение сигнала на уровне АЦ может быть опосредовано простагландинами, секрецию которых стимулирует кальций. Простагландины могут снижать чувствительность почки к АДГ как на уровне клетки, так и на органном уровне, усиливая медуллярный кровоток и способствуя «вымыванию» градиента [22]. Перераспределение почечного кровотока с увеличением доли медуллярного кровоснабжения было получено в эксперименте при повышении Ca^{2+} до 7,3 ммоль/л в крови, оттекающей от почек [4].

Роль гипокалиемии в ННД. Другой функциональной причиной снижения чувствительности почек к АДГ при гиперкальциемии являются дистальный канальцевый ацидоз и сопровождающая это состояние гипокалиемия. Гипокалиемия усугубляет проявление нефрогенного несахарного диабета при гиперкальциемии, но может

быть и самостоятельной причиной этого синдрома. Однако причины развития полиурии при преходящей гипокалиемии неясны. Имеются данные о подавлении реабсорбции натрия хлорида в восходящей толстой петле нефрона при гипокалиемии, однако признаков уменьшения концентрации натрия в интерстиции мозгового вещества почек при этом состоянии не выявлено. Определенную роль может играть усиление секреции простагландинов, вызываемое гипокалиемией [1, 8]. Длительно же существующая гипокалиемия, например при первичном гиперальдостеронизме, может приводить к тяжелому склерозу медуллярного интерстиция со всеми вытекающими отсюда последствиями.

Гипонатриемия. Это состояние, вызванное как снижением потребления натрия хлорида или его потерей, так и усиленным потреблением воды, приводит к нерезко выраженным проявлениям несахарного диабета. Это связано в значительной мере с падением содержания натрия в интерстиции мозгового вещества почки, о чем уже говорилось выше. Впрочем, нарушение концентрирующей способности почек при гипонатриемии имеет сложные механизмы и частично связано с подавлением секреции АДГ. С другой стороны, расстройства заведомо центрального происхождения, такие как гипоталамическая форма несахарного диабета или нейрогенная полидипсия, могут приводить к нарушениям концентрирования мочи нефрогенного типа за счет падения медуллярного осмотического градиента [9].

Полидипсия, приводящая к нарушению концентрирующей способности почек, может быть результатом длительного применения лития. Этот лекарственный препарат, о котором уже говорилось выше, является редким приме-

ром вещества, подавляющего антидиуретическую реакцию на всех ее звеньях. Между тем многие фармакологические агенты, стимулирующие секрецию АДГ (антиопухолевые вещества типа винкристина, нейролептики фенотиазинового ряда), подавляют эффект вазопрессина на уровне чувствительных к нему клеток.

НЕФРОГЕННЫЕ ЭНДОКРИНОПАТИИ, ВЫЗВАННЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ВЕЩЕСТВАМИ

Список подобных препаратов и перечень механизмов их действия весьма обширны. Однако эта тема хорошо освещена в литературе [9, 17]. Поэтому мы остановимся на наиболее важных в практическом отношении примерах. Из препаратов, которые подавляют почечный эффект вазопрессина, кроме уже упоминавшегося лития, большой интерес представляют антибиотики тетрациклинового ряда. Один из них, демеклоциклин, даже стал средством для лечения синдрома неадекватной секреции АДГ [9]. Однако и рутинные антибиотики этого ряда (тетрациклин, хлортетрациклин) способны вызывать небольшие нарушения концентрирующей способности почек.

Основным способом лечения лекарственных форм ННД является отмена препарата. Однако это не всегда возможно. Прежде всего это касается отмены лития у больных с маниакально-депрессивным психозом. Полиурия, вызванная литием, может существенно уменьшиться под влиянием нестероидных противовоспалительных веществ, угнетающих синтез простагландинов, который стимулируется литием. Однако при длительном приеме и они небезопасны. Значительно безопаснее использование амилорида [11]. Более сильные салуретики, такие как гипотиазид, могут снижать степень полиурии, но в то же время способны, выводя натрий и калий, усиливать литиевую интоксикацию. Безусловно полезны препараты калия или повышение его содержания в пище. Как уже говорилось, при длительном приеме лития возникают стойкие изменения почечного интерстиция, приводящие к невозможности создания осмотического градиента.

Подобные состояния, которые можно охарактеризовать как хронические интерстициальные нефропатии, может вызывать не только литий, но и другие лекарственные препараты. Наиболее известны в этом качестве нестероидные противовоспалительные препараты (фенацетин, индометацин, ибупрофен), противосудорожное и антиаритмическое средство дифенин, полусинтетические препараты пенициллинового ряда, особенно метициллин, антибиоти-

ки аминогликозидной группы, цефалоспорины. По-видимому, любой лекарственный препарат при индивидуальной гиперчувствительности к нему может вызвать хроническую интерстициальную нефропатию с более или менее выраженным снижением чувствительности к АДГ. Подобные патологические состояния почек могут возникать и как следствие хронических почечных заболеваний воспалительного характера, к описанию которого мы переходим.

ИЗМЕНЕНИЕ ПОЧЕЧНОГО ИНТЕРСТИЦИЯ КАК ПРИЧИНА РАЗВИТИЯ НЕФРОГЕННОГО НЕСАХАРНОГО ДИАБЕТА

Говоря об этой форме заболевания, можно с уверенностью констатировать ее весьма существенное увеличение. Если в 1966 г. выдающийся знаток этой проблемы Zollinger писал о редкости и как бы неполной реальности этого заболевания, в настоящее время его существование и частота не вызывают сомнения. Причины интерстициальных заболеваний почек многообразны: первичное поражение интерстиция токсического, инфекционного, ишемического, радиационного характера и вторичное вовлечение интерстиция в хронические заболевания почек с первичным поражением клубочков. Все эти разнообразные по формам и механизмам развития состояния сходны в одном — они сопровождаются более или менее выраженным дефектом концентрирования мочи. Наиболее выражена гипостенурия при склерозе медуллярного интерстиция, где создается осмотический градиент. Но градиент может существенно снижаться при интерстициальном нефрите и по причине снижения фильтрации и уменьшения доставки натрия хлорида к восходящей толстой петле нефрона. По этой же причине снижение чувствительности к АДГ может развиваться уже на ранних стадиях ХПН.

ХПН сопровождается таким количеством тяжелых эндокринных расстройств, что сниженная чувствительность почек к АДГ в результате нарушения ее целостности и функционирования противоточно-множительной системы отступает на задний план. Однако способность почки к концентрированию мочи при снижении функции почек — важнейший прогностический признак.

ЗАБОЛЕВАНИЯ, СОПРОВОЖДАЮЩИЕСЯ НЕФРОГЕННЫМ НЕСАХАРНЫМ ДИАБЕТОМ (ННД)

Как правило, речь идет о стойких электролитных нарушениях и о патологических изменениях медуллярного интерстиция. Как уже

Таблица 4
Заболевания, при которых может развиваться
нефрогенный несахарный диабет (ННД)

Заболевание	Патогенез ННД
Опухоли толстой кишки	Сдавление мочеточников, гидронефроз
Лимфома Беркита	Лимфоидная инфильтрация, молочно-кислый ацидоз
Миелома	Синдром легких цепей, тубулопатия
Болезнь Шегрена	Гиперкальциемия, интерстициальный склероз
Идиопатический ретроперитонеальный фиброз	Сдавление мочеточников, гидронефроз
Психогенная полидипсия	Водный диурез, «размывание» осмотического градиента

говорилось выше, длительно существующие гипокальциемия и гиперкальциемия, например при синдроме Конна, синдромах Барттера и Гительмана, гиперпаратиреоидизме, приводят к тяжелым поражениям интерстиция со снижением или полным исчезновением кортико-папиллярного осмотического градиента (см. табл. 3) [20]. Первичные изменения интерстиция нередко происходят при хронических пиелонефритах и гломерулонефритах с выраженным тубулоинтерстициальным синдромом. К числу относительно частых причин развития ННД можно отнести серповидно-клеточную анемию, амилоидоз, саркоидоз Бека.

Относительно редкой причиной появления ННД может быть сдавление мочеточников внутрибрюшинной или забрюшинной опухолью с развитием гидронефроза (табл. 4).

Причины ННД при этих патологических состояниях, очевидно, те же, что и при интерстициальном склерозе. Значительно менее понятна природа обратного явления — развития гидронефроза при врожденных формах ННД, где они составляют около 70% заболеваний мочевыводящих путей. Возможно, речь идет о сочетанном генетическом дефекте, но нельзя исключить причинной зависимости между полиурией и развитием гидронефроза. Как казуистику можно указать на развитие ННД при миеломе, лимфоме Беркитта, психогенной полидипсии, идиопатическом ретроперитонеальном фиброзе (см. табл. 4).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При всей разнородности эндокринные нарушения нефрогенной природы отличаются общим свойством — как правило, они тяжело протекают и плохо поддаются лечению. Это,

естественно, не относится к случаям гормональных нарушений, возникающих на функциональной основе, в частности к преходящим осложнениям лекарственной терапии или кратковременным нарушениям электролитного обмена.

Практически безнадежными в плане лечения оказываются генетические дефекты, приводящие к врожденному нефрогенному несахарному диабету. При изолированном дефекте рецепторов могут оказаться эффективными прямые активаторы аденилатциклазы типа форсколина либо ингибиторы фосфодиэстеразы цАМФ — метилксантины или ролипрам. Есть сведения об эффективности тиазидов при нетяжелых формах врожденного ННД. Однако успехи молекулярной биологии и генной инженерии столь велики, что даже не поддающиеся в настоящее время коррекции патологические состояния могут оказаться излечимыми в ближайшем будущем. Внушает надежду огромная вариабельность клинических проявлений генных расстройств. Это свидетельствует о значительных компенсаторных возможностях как на генотипическом, так и на фенотипическом уровне.

ЛИТЕРАТУРА

1. Berl T., Teitelbaum I. Effects of hypokalemia and hypercalcemia on water metabolism // *Vasopressin*.— N-Y., 1985. — P. 543—552.
2. Bichet D.G., Razi M., Arthus M.F. et al. Epinephrine and dDAVP administration in patients with congenital nephrogenic diabetes insipidus. Evidence for a pre-cyclic AMP V_2 receptor defective mechanism // *Kidney Int.*—1989.—Vol. 36, N 5.— P. 859—866.
3. Birnbaumer M., Gilbert S., Rosenthal W. An extracellular congenital nephrogenic diabetes insipidus mutation of the vasopressin receptor reduces cell surface expression affinity for ligand, and coupling to the Gs/adenylyl cyclase system // *Mol. Endocrinol.*— 1994.—Vol. 8, N 7.—P. 886—894.
4. Brunete M.G., Vary Y., Carriere S. Hyposthenuria in hypercalcemia a possible role of intrarenal blood-flow redistribution // *Pflug. Arch.*—1973.—V. 350, N 1.—P. 9—23.
5. Chevalier Y., Bourguet Y., Hugon Y.S. Membrane associated particles: distribution in frog urinary bladder epithelium at rest and after oxytocin treatment // *Cell Tissue Res.*—1974. — Vol. 152, N 1.—P. 129—140.
6. Coffey A.K., O'Sullivan D.Y., Homma S. et al. Induction of intramembranous particle clusters in mice with nephrogenic diabetes insipidus // *Am. J. Physiol.*—1991.—Vol. 261, N 4.— P. F640—F646.
7. Deen P.M., Croes H., van Aubel R.A. et al. Water channels encoded by mutant aquaporin-2 genes in nephrogenic diabetes insipidus are impaired in their cellular routing // *J. Clin. Invest.*— 1995. —Vol. 95, N 5.—P. 2291—2296.
8. Epstein F.H. Disturbances in renal concentrating ability // *Disturbances in body fluid osmolality*, Bethesda.—1977.— P. 251—265.
9. Forrest Y.N., Singer Y. Drug-induced interference with action of antidiuretic hormone // *Disturbances in body fluid osmolality*, Bethesda.—1977.—P.309—340.

10. Fujiwara T.M., Morgan K. Molecular biology of diabetes insipidus // *Ann.Rev.Med.*—1995.—Vol. 46.—P. 331—343.
11. Godinich M.Y., Battle D.S. Renal tubular effects of lithium // *Kidney Int.*—1990.—Vol. 37, Suppl. 28.—P. S52—S56.
12. Goldfarb S. Effects of calcium on ADH action in the cortical collecting tubule perfused in vitro // *Am.J.Physiol.*—1982.—Vol. 243, N. 5.—P. F481—F486.
13. Homma S., Gapstur S.M., Coffey A. et al. Role of AMP phosphodiesterase isozymes in pathogenesis of murine nephrogenic diabetes insipidus // *Am.J.Physiol.*—1991.—Vol. 261.—P. F237—F243.
14. Ishikawa S., Saito T. Optimal concentration of cellular free calcium for AVD-induced cAMP in collecting tubules // *Kidney Int.*—1990.—Vol. 37, N 4.—P.1060—1066.
15. Kanno K., Sasaki S., Hirata Y., Ishikawa S. et al. Urinary excretion of aquaporin-2 in patients with diabetes insipidus // *N.Engl.J. Med.*—1995.—Vol. 332, N 23.—P.1540—1545.
16. Knoers N.V.A.M., van den Ouweland A.M.W., Verdijk M. et al. // Inheritance of mutations in the V2 receptor gene in thirteen families with nephrogenic diabetes insipidus // *Kidney Int.*—1994.—Vol. 46, N 1.—P.170—176.
17. Laszlo F.A., Laszlo F.Yg., De Wied D. Pharmacology and clinical perspectives of vasopressin antagonists // *Pharmacol. Rev.*—1991.—Vol. 43, N 1.—P. 73—108.
18. Marples D., Christensen S., Christensen E.I. et al. Lithium-induced downregulation of aquaporin-2 water channel expression in rat kidney medulla // *J.Clin.Invest.*—1995.—Vol. 95, N 4.—P. 1838—1845.
19. Rosenthal W., Antaramian A., Gilbert S., Birnbaumer M. Nephrogenic diabetes insipidus AV2 vasopressin receptor unable to stimulate adenylyl cyclase // *J.Biol.Chem.*—1993.—Vol. 268, N 18.—P. 13030—13033.
20. Simon D.B., Lifton R.P. The molecular basis of inherited hypokalemic alkalosis: Bartter's and Gitelman's syndromes // *Am.J.Physiol.*—1996.—Vol. 271, N 5.—P. F961—F966.
21. Tsukaguchi H., Matsubara H., Mori Y et al. Two vasopressin type 2 receptor gene mutations R143P and delta V278 in patients with nephrogenic diabetes insipidus // *Biochem.Biophys. Res. Commun.*—1995.—Vol. 211, N 3.—P. 967—977.
22. Valtin H. Genetic model for hypothalamus and nephrogenic diabetes insipidus // *Genetic models for hypothalamus and nephrogenic diabetes insipidus, Bethesda.*—1974.—P.197—215.
23. Van Lieburg A.F., Knocks N.V., Deen P.M. Discovery of aquaporins: a break through in research on renal water transport // *Pediatr. Nephrol.*—1995.—Vol.9, N 2.—P.228—234.
24. Verkman A.S., van Hoek A.N., Ma T. et al. Water transport across mammalian cell membranes // *Am.J.Physiol.*—1996.—Vol. 270, N 1.—P. C12—C30.

© А.М.Есаян. 1997
УДК 616.61-002-02:616.5-002.525.2.001

А.М.Есаян

ВОЛЧАНОЧНЫЙ НЕФРИТ: СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ

LUPUS NEPHRITIS: MODERN APPROACHES TO TREATMENT

Научно-исследовательский институт нефрологии

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

Ключевые слова: волчаночный нефрит, классификация, лечение.

Key words: lupus nephritis, classification, treatment.

Системная красная волчанка (СКВ) — это симптомокомплекс, поражающий многие системы и органы и характеризующийся образованием аутоантител и иммунных комплексов. Антиядерные антитела (АНА) являются наиболее известными среди них, и именно обнаружение АНА является наиболее существенным подтверждением диагноза (редко встречаются и АНА-негативные случаи с достоверно установленной СКВ).

Хотя некоторые изменения в почечных биоптатах отмечаются почти у всех больных с СКВ, клинические проявления поражения почек возникают у 60 % и серьезные — у примерно 30% пациентов с данным заболеванием [26]. Почечная недостаточность была и остается одной из основных причин смерти больных [6, 46].

J.C. Nossent и соавт. [39] провели проспективное наблюдение за 110 пациентами с СКВ, у 35% из которых развился волчаночный нефрит. При отсутствии признаков вовлечения в процесс почек 10-летняя выживаемость составила 93%. Клинические проявления нефрита возникали, как правило, в течение первых 3 лет от начала заболевания и сопровождалась снижением выживаемости (10-летняя выживаемость 62%). Наибольшая летальность отмечена среди лиц мужского пола старше 25 лет и у женщин моложе 25 лет. При этом скорость прогрессирования почечной недостаточности в этих группах была примерно равной.

Спектр патологических изменений в почках может варьировать от асимптоматической мезангиальной пролиферации до агрессивного диффузного мембранопротрофиеративного гломерулонефрита, приводящего к почечной недостаточности [25]. Морфологические изменения в почках при волчаночном нефрите сопровождаются протеинурией, микрогематурией, лейкоцитурией, появлением цилиндров и, нередко, азотемией. Для волчаночного нефрита характерны снижение уровня комплемента [27] и по-

вышение уровня антител к так называемым dsDNA (anti-double stranded DNA) [26].

Клинические проявления волчаночного нефрита неплохо согласуются с гистологическими изменениями почечной ткани, и некоторые авторы считают, что рутинное использование нефробиопсий излишне [46]. Все же, по мнению большинства исследователей, корреляции эти не настолько прочны, чтобы отказаться от использования нефробиопсии. Последняя особенно важна для правильного подбора терапии [5].

В настоящее время принято классифицировать изменения в почечных биоптатах при волчаночном нефрите согласно критериям Всемирной организации здравоохранения [25], в несколько упрощенном виде представленным в таблице [24].

Нормальные клубочки (класс I ВОЗ). Клубочки при световой микроскопии нормальные, иммунофлюоресцентное свечение может отсутствовать или же имеются отложения С3 и различных иммуноглобулинов. При электронной микроскопии возможно отсутствие изменений или наличие мезангиальных депозитов. Наблюдать описанную картину редко удается, так как пациенты с такими гистологическими изменениями имеют минимальные клинические проявления вовлечения почек и обычно биопсию почки им не производят.

Мезангиальный гломерулонефрит (класс II ВОЗ). Характеризуется мезангиальными депозитами иммуноглобулинов с минимальной (класс IIA) или выраженной (класс IIB) пролиферацией мезангиальных клеток и матрикса. Электронно-плотные депозиты присутствуют в области мезангия и могут распространяться на мембраны капилляров. Пациенты имеют обычно только умеренную протеинурию (меньше 1 г/сут) и гематурию. Нефротический синдром и азотемия не характерны для этого класса волчаночного нефрита.

Фокальный пролиферативный гломерулонефрит (класс III ВОЗ). Этот вариант характеризуется сегментарными участками клеточной пролиферации в менее чем 50 % полученных клубочков. Иммуноглобулины и комплемент присутствуют вдоль всех капилляров и обычно также значительно представлены в мезангиуме. Электронно-плотные депозиты имеются в субэпителиальных областях некоторых периферических капиллярных петель и во всех мезангиальных пространствах. Изменения в моче всегда имеют место: как правило, отмечаются умеренная эритроцитурия, суточная протеинурия — от 0,5 до 2 г. Наблюдается некоторое снижение клубочковой фильтрации — 60—80 мл/мин. Нефротический синдром и почечная недостаточность развиваются крайне редко, и появление их обычно свидетельствует о трансформации процесса в диффузную пролиферативную форму заболевания. При правильном подборе базовой терапии СКВ течение фокального пролиферативного гломерулонефрита достаточно благоприятное.

Диффузный пролиферативный гломерулонефрит (класс IV ВОЗ) характеризуется пролиферативными изменениями в более чем 50% клубочков с более выраженными гистологическими повреждениями. Наблюдаются участки некроза, значительно утолщенные базальные мембраны, дающие картину «медных проволок», и клеточные полулуния. Значительные отложения иммуноглобулинов и комплемента выявляются в мезангии и вдоль капилляров клубочков при иммунофлюоресцентной микроскопии. Фибриновые отложения также часто имеют место, особенно в сочетании с клеточными полулуниями. При электронной микроскопии обнаруживаются электронно-плотные депозиты в субэндотелиальном пространстве и в мезангиуме с субэпителиальными отложениями или без них.

Клинико-функциональные проявления зависят от выраженности морфологических повреждений и включают снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ), иногда до олигурической почечной недостаточности, выраженную эритроцитурию, цилиндрурию и протеинурию до 10 г/сут и выше. Однако в некоторых случаях столь значительных нарушений функционального состояния почек может и не быть.

Прогноз для пациентов с диффузным пролиферативным гломерулонефритом значительно хуже, чем при других гистологических формах.

В прошлом 5-летняя выживаемость колебалась между 25 и 50%. По последним данным, 5-летняя выживаемость составляет от 75 до 80% [26], по-видимому, главным образом за счет возросших возможностей более совершенной диализной техники и трансплантации почек, более взвешенного и целенаправленного применения кортикостероидов и цитотоксических агентов и лучшей диагностики и лечения присоединившейся инфекции. Почечная недостаточность остается наибольшей проблемой у пациентов с данным заболеванием. Хотя многие больные хорошо поддаются терапии, есть также немало пациентов, у которых неуклонно прогрессирует почечная недостаточность, несмотря на упорную продолжительную и агрессивную терапию.

Мембранозная нефропатия (класс V ВОЗ). Клинические и патологические изменения при данной форме волчаночного нефрита имеют значительное сходство с проявлениями идиопатической мембранозной нефропатии. Гистологически нет видимой пролиферации клеток клубочков, но заметны скопления иммуноглобулинов между стенкой капилляров и ножковыми отростками эпителиальных клеток. Нефротический синдром часто имеет место и, хотя почечная недостаточность прогрессирует медленно, в итоге развивается у большинства пациентов. Сочетание с другими классами часто встречается, как это видно в классификации ВОЗ (см. таблицу). Если субэпителиальные отложения иммуноглобулинов сочетаются с клеточной пролиферацией, говорят о пролиферативном типе клубочковых повреждений, что требует более настойчивого лечения. Важно отметить, что

Классификация ВОЗ волчаночного нефрита

Класс	Световая микроскопия	Депозиты
I	Норма	Нет
II	Мезангиальный:	Мезангиальные ± субэндотелиальные
A	мягкий	
B	умеренный	
III	Фокальный пролиферативный:	Мезангиальные, субэндотелиальные ± субэпителиальные
A	чистый	
B	пролиферация и склероз	
C	склероз	
IV	Диффузный пролиферативный	Мезангиальные, субэндотелиальные ± субэпителиальные
V	Мембранозный:	Субэпителиальные
A	чистый	
B	с классом II	Субэпителиальные + мезангиальные
C	с классом III	Субэпителиальные + мезангиальные и субэндотелиальные
D	с классом IV	Субэпителиальные + мезангиальные и субэндотелиальные
VI	Прогрессирующее склерозирование	Нет или вариебельно

почти у половины больных с мембранозной нефропатией содержание АНА может быть нормальным, поэтому данный диагноз возможно уточнить только с помощью почечной биопсии. Многие больные с наличием только субэпителиальных отложений остаются сохранными достаточно длительное время, нуждаясь лишь в базовой терапии СКВ (малые дозы глюкокортикоидов). Однако в случае развития нефротического синдрома или снижения функции почек возникает необходимость в усилении терапии.

Клубочковый склероз (класс VI ВОЗ). В некоторых биоптатах выявляются преимущественно склеротические изменения в клубочках, подобные идиопатическому фокальному склерозу. В настоящее время нет полной ясности, является ли склероз изначальным проявлением заболевания у определенной части больных или же это результат предшествующих воспалительных изменений. Так же как и при других нефропатиях, склеротические изменения возникают в поздних стадиях всех гистологических типов, сопровождающихся прогрессированием процесса.

Существенно отметить, что примерно в 30% случаев возможно перекрытие и/или трансформация одной морфологической формы в другую [5]. Наиболее часто происходит трансформация мезангиального гломерулонефрита и фокального пролиферативного гломерулонефрита в диффузный пролиферативный гломерулонефрит и всех этих форм — в мембранозную нефропатию. Трансформация в обратном направлении также возможна. Например, фокальный пролиферативный гломерулонефрит, леченный глюкокортикоидами, может трансформироваться в мембранозную нефропатию с развитием нефротического синдрома у больного. Повторная биопсия в случае успешного лечения диффузного пролиферативного гломерулонефрита может обнаружить всего лишь мезангиальные изменения клубочков. Следовательно, степень воспалительных изменений и распределения иммуноглобулинов в клубочках может изменяться, вероятно, вследствие успешной патогенетической терапии. Вот почему биопсия почек (в некоторых случаях и повторная) так необходима при данном заболевании.

Прежде чем перейти к вопросам лечения волчаночного нефрита, необходимо остановиться еще на одном аспекте диагностической нефробиопсии — так называемом индексе хронизации (ИХр), как методе полуколичественной оценки степени перманентных повреждений почек (индекс активности — показатель выраженности воспалительных изменений оказался не столь информативным, и останавливаться на нем в данном обзоре мы не будем) [46].

Степень специфических гистологических изменений, таких как склерозирование клубочков (1), фиброзные полулуния (2), атрофия канальцев (3) и фиброз интерстиция (4), выражается в баллах (0 — отсутствие, 1 — умеренные, 2 — средней степени, 3 — выраженные). Таким образом, максимальное значение ИХр может быть равно 12 (3 × 4). ИХр более 1 уже считается значимым. Если ИХр более 1, а функция почек не нарушена (клиренс креатинина больше 70 мл/мин), необходимо уточнить, достаточна ли доза глюкокортикоидов, получаемых пациентом. Сочетание наличия клеточных полулуний (выраженная активность) и высокого ИХр является крайне неблагоприятным прогностическим показателем.

Оптимальная схема лечения больных с СКВ активно обсуждается ревматологами и нефрологами, однако не вызывает сомнений тот факт, что основными препаратами в терапии заболевания при выраженной активности волчаночного нефрита являются глюкокортикоиды и цитостатики. Обсуждаются лишь различные схемы назначения данных препаратов [8].

Кортикостероиды были первыми препаратами выбора, однако они часто оказываются неэффективными при тяжелых формах СКВ, вызывая одновременно ряд инфекционных и других, более поздних, осложнений [43, 47].

В дальнейшем было показано, что присоединение к терапии цитостатиков эффективнее контролирует процесс прогрессирования волчаночного нефрита, нежели применение только глюкокортикоидов [13, 17, 42, 44].

Анализ более 400 работ, опубликованных с 1990 по 1995 г. для оценки успехов и противоречий в диагностике и терапии СКВ, проведенный D.T.Voumpas и соавт. [10], показал, что применение пульс-терапии циклофосфаном эффективнее предотвращает развитие нарушений функции почек по сравнению с пульс-терапией метилпреднизолоном с последующим 6-месячным пероральным приемом глюкокортикоидов. Кроме того, пульс-терапия циклофосфамидом ежеквартально существенно уменьшает вероятность повторных обострений. Однако оптимальные продолжительность и интенсивность цитотоксической терапии остаются не вполне определенными.

V.K.Bansal и соавт. [8] провели мета-анализ (сравнение результатов лечения пациентов с определенными критериями включения/исключения по суммарным данным нескольких исследований) с целью уточнения эффективности различных схем терапии волчаночного нефрита. По системе MEDLINE (ключевые слова: волчаночный нефрит, клинические испытания, проспективные исследования) проводился полный

поиск публикаций, посвященных лечению волчаночного нефрита с 1970 по 1995 г. Сравнивались результаты лечения по частоте развития ХПН и летальности в 19 нефрологических центрах ($n = 440$) в следующих группах: 1) только преднизолон *per os*; 2) азатиоприн с преднизолоном или без него; 3) азатиоприн и циклофосфамид *per os* с преднизолоном; 4) циклофосфамид внутривенно с преднизолоном. Результаты мета-анализа показали, что иммуносупрессивная терапия в сочетании с глюкокортикоидами предпочтительнее, чем только преднизолон *per os*, так как в первом варианте меньше вероятность развития ХПН и ниже летальность. Авторы полагают, что снижение летальности обусловлено, в том числе, и уменьшением суммарной дозы преднизолона, принимаемого больными за весь период заболевания и/или протективным действием цитостатиков в отношении побочных эффектов преднизолона. Второе: нет преимуществ в эффективности одного цитостатика по сравнению с другим. Третье: внутривенные инфузии циклофосфамида не имели преимуществ перед пероральным с позиций подавления активности нефрита и выживаемости, хотя в первом случае значительно меньше отмечалось побочных эффектов.

Значительный положительный опыт применения пульс-терапии циклофосфаном накоплен и в клинике проф. И.Е.Тареевой [42].

Большинство детских нефрологов также придерживаются мнения о необходимости подключения цитостатиков при тяжелых клинкоморфологических проявлениях волчаночного нефрита [28, 38]. Причем предпочтительнее применение болюсной терапии циклофосфаном [28, 49] в связи с меньшей частотой осложнений.

D.C.Yan и соавт. [49] критериями для начала интермиттирующей пульс-терапии циклофосфаном считают: 1) выявление при нефробиопсии пролиферативного гломерулонефрита (класс IV ВОЗ); 2) нефротический синдром, рефрактерный к высоким дозам стероидной терапии и 3) тяжелые побочные эффекты стероидной терапии. Циклофосфамид вводили внутривенно капельно 1 раз в месяц в течение первых 6 мес и с интервалом в 2–3 мес в последующие 2 года. При этом среднее количество вливаний на одного пациента составило $6,5 \pm 0,5$. Начальная доза циклофосфамида составляла $0,5 \text{ г/м}^2$ и затем постепенно повышалась до $1,0 \text{ г/м}^2$ при ежемесячном повышении дозы на $0,25 \text{ г/м}^2$. После 6 мес лечения отмечалось значительное улучшение клинко-лабораторных показателей, в том числе и клиренса креатинина почти вдвое — с $(44,7 \pm 5,7)$ до $(81,9 \pm 2,7)$ мл/мин.

При своевременном подключении цитостатической терапии удается значительно улучшить прогноз заболевания, добиться стабилизации функционального состояния почек [9, 19, 42, 44]. Интересно, что более ранние исследования не вызвали столь однозначного оптимизма в отношении цитостатиков [17]. Токсичность этих препаратов хорошо известна и зависит от дозы и продолжительности применения [16]. Осложнения при применении цитостатиков возникают вследствие их иммуносупрессивного (предрасположенность к инфекциям) и/или фармакологического (геморрагический цистит, рак мочевого пузыря и фиброз при применении алкилирующих агентов) действий.

В настоящее время предпочтение отдается внутривенной пульс-терапии циклофосфамидом, которая, позволяя добиваться хорошего терапевтического эффекта, вызывает значительно меньше побочных явлений. В частности, при таком режиме наблюдается значительно меньше осложнений со стороны мочевого пузыря. Это обусловлено небольшой продолжительностью контакта токсичных метаболитов со слизистой оболочкой при каждой инфузии (всего 36 ч) и значительно меньшей общей курсовой дозой препарата. Простые арифметические расчеты показывают, что в течение года пациент получает более 24–30 г препарата *per os*, в то время как общая доза пульсовой терапии составит менее 15 г. Далее, при обычных дозах циклофосфамида ($0,5$ – $2,0 \text{ г/м}^2$) наименьшие значения лейкопении — $(2,0$ – $3,0) \cdot 10^5/\text{л}$ — отмечаются на 8–12-й день от даты пульсового вливания и возвращаются к норме в течение 3 нед. Инфекционные осложнения развиваются в основном в период наибольшего падения количества лейкоцитов [48].

R.Martinelli и соавт. [32] наблюдали за 20 пациентами с активно текущим СКВ и волчаночным нефритом (у 4 из них с вовлечением ЦНС), которые не отвечали на лечение в дозе, по крайней мере, $0,5 \text{ мг/кг}$ или на 1 г метилпреднизолона в течение 3 дней. Все пациенты получали внутривенно циклофосфамид в начальной дозе $0,5 \text{ г/м}^2$ поверхности тела. Если лейкопения не достигала значений ниже $2,5 \cdot 10^5/\text{л}$ на 10–14-й день после инфузии, то дозу следующего вливания циклофосфамида (на 30-й день после первой) увеличивали до $0,75 \text{ г/м}^2$, а затем — до $1,0 \text{ г/м}^2$ на 3-й месяц от начала терапии, с последующими введениями еще 3 следующих месяца. Таким образом, курс лечения состоял из 6 ежемесячных внутривенных вливаний циклофосфамида. При таком режиме эффективность терапии составила 80%, что проявилось уменьшением протеинурии и стабилизацией почечной функции. Отсутствие ответа на терапию бы-

ло отмечено у лиц с быстрым прогрессированием почечной недостаточности.

В связи с переходом на рыночные отношения немаловажное значение приобретает и экономический фактор. Выкладки по России отсутствуют (во всяком случае, нам они были недоступны), поэтому приводим пример сравнительного анализа экономической целесообразности применения только преднизолона и сочетания преднизолона с циклофосфаном в США [33]. Авторы исходили из того, что прирост числа больных с тяжелой волчаночной нефропатией в 1988 г. составил 1130 человек. Эта цифра была использована для данного анализа как гипотетическая когорта прироста числа пациентов за год. Рассчитывали ожидаемую частоту развития терминальной почечной недостаточности при каждом варианте терапии, учитывали возраст, пол, а также экономический эффект за счет сохранения трудоспособности пациентов. В результате тщательных расчетов было доказано, что, несмотря на большую текущую стоимость комбинированной терапии, в конечном итоге такое лечение оказывается более экономичным за счет уменьшения расходов на диализную терапию, трансплантацию почек, а также сокращения числа дней нетрудоспособности. Экономия расходов на вновь обнаруживаемых ежегодно больных с волчаночным нефритом за 10-летний период наблюдения за ними составила более 90 млн американских долларов.

Тем не менее нельзя забывать, что применение цитостатиков чревато нередкими и достаточно грозными осложнениями. Так, M.De Bandt и соавт. [15] в течение 4 лет наблюдали за 37 пациентами, получавшими интермиттирующую пульс-терапию циклофосфаном, и отметили 25 эпизодов инфекционных осложнений у 20 пациентов, 2 случая геморрагического цистита, гастроинтестинальные побочные эффекты (12/37), нейтропению (5/37), транзиторную аменорею (4/28). Общая летальность составила 19%, неэффективность терапии и прогрессирование почечной недостаточности отмечены у 5 пациентов, обострение в период или после прекращения терапии было у 8. Авторы полагают, что пульс-терапию циклофосфаном при наличии показаний необходимо начинать как можно раньше (не позднее 6 мес от начала обострения), так как при более позднем начале терапии меньше шансов на успех и в то же время возрастает риск развития ятрогенных осложнений.

Таким образом, несмотря на обнадеживающие результаты иммуносупрессивной терапии, она остается небезопасной и начинать ее можно лишь при *полной информированности и согласия пациента*.

Из других лечебных мероприятий не ослабляет внимание в отношении применения плазмафереза у таких больных. Так, Н.Н.Euler и соавт. [20] у 14 женщин с волчаночным нефритом, которым до этого цитостатики были отменены, выполняли 3 сеанса плазмафереза с последующей цитостатической терапией (3 болюсных введения циклофосфана в дозе 12 мг/кг, затем — пероральный прием препарата *per os* в течение 6 мес). Цель такой «синхронизации» плазмафереза и цитостатической терапии — разрушить патогенные клоны лимфоцитов в период их максимальной компенсаторной активации, индуцированной плазмаферезом. Результаты, полученные при такой схеме лечения, обнадеживают: у 12 пациенток терапия была прекращена, 9 находились в полной ремиссии и в поддерживающей терапии не нуждались на момент сообщения (более 2 лет), у 2 возникли рецидивы на 5-й и 39-й месяц соответственно, 1 погибла от цирроза печени неясной этиологии.

М.А.Pohl и соавт. [40] на клиническом материале, правда небольшом, попытались доказать, что плазмаферез не увеличивает риск инфекции у пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию.

Все же сведения об эффективности и безопасности плазмафереза в лечении волчаночного нефрита противоречивы, большинство из этих исследований основаны на клиническом впечатлении и не объективизированы контролируемыми испытаниями.

Е.Ј.Lewis и соавт. [30], выполнив контролируемое рандомизированное исследование влияния плазмафереза в сочетании с глюкокортикоидной и цитостатической терапией на течение тяжелого волчаночного нефрита в 14 центрах ($n = 89$), не нашли каких-либо преимуществ по сравнению с той же схемой лечения, но без применения плазмафереза.

Учитывая дороговизну процедуры, возможные осложнения, такие как индуцированная цитратами гипокальциемия, септические, тромботические, трансфузионные осложнения, назначение плазмафереза должно быть строго аргументировано и, по-видимому, целесообразно в основном при тромботической тромбоцитопенической пурпуре, нередко сопровождающей и усугубляющей течение СКВ [3, 48].

В последнее время появляются сообщения о применении циклоспорина А (ЦсА) в лечении различных иммунных заболеваний [22]. Несмотря на то, что эти исследования основаны на немногочисленных наблюдениях и/или неконтролируемы, складывается впечатление, что ЦсА позволяет достичь ремиссии у детей и взрослых при гломерулонефрите с минимальными изменениями, при фокальном и сегментарном гло-

мерулосклерозе у детей, но менее эффективен при фокальном сегментарном гломерулосклерозе взрослых, а также у детей, резистентных к стероидам. Препарат не оказывает существенного влияния на течение IgA-нефропатии, но уменьшает протеинурию и замедляет темпы прогрессирования ХПН при мембранозной нефропатии. Обнадеживающие результаты получены при применении ЦсА в лечении волчаночного нефрита. Применение низких доз ЦсА позволило P.D.Yin и X.Y.Yang [50] добиться погашения активности волчаночного нефрита на ранних стадиях терапии, снизить дозы стероидов и циклофосфана, минимизировать побочные эффекты этих препаратов.

Описаны также случаи успешного применения ЦсА у больных с волчаночным нефритом, когда другие препараты были неэффективны, — отмечались снижение выраженности симптоматики, уменьшение протеинурии, улучшение функции почек [22].

ЦсА на клеточном уровне блокирует покоящиеся лимфоциты в фазе G_0 и G_1 клеточного цикла и подавляет запускаемую антигеном продукцию и секрецию лимфокинов (включая интерлейкин-2 — фактор роста Т-лимфоцитов) активированными Т-лимфоцитами и, в отличие от цитостатиков, не подавляет гемопоэз и не влияет на функционирование фагоцитирующих клеток [2], т. е. обладает определенной избирательностью действия.

Необходимо отметить, что ЦсА — липофильный препарат, его всасывание зависит от таких факторов как дисперсия в желудочно-кишечном тракте, секреция желчи, содержание жира в пище, поэтому прием его пероральной формы сопряжен со значительными колебаниями уровня в крови (27 % и более), что требует постоянного фармакодинамического контроля [31].

Появление новой формы препарата — Сандимун Неорал (Novartis-Switzerland), произведенной на основе эмульсионной технологии и выпускаемой в виде микроэмульсии, позволяет более надежно подбирать пероральную дозу циклоспорина [34]. Это достигается за счет дисперсии липофильных и гидрофильных молекул в кишечнике и, тем самым, лучшего всасывания, на которое не влияет секреция желчи [4]. Первые сообщения о применении неорала при резистентном к гормонам нефротическом синдроме весьма обнадеживают [1]. Однако не следует забывать, что неорал, как и любой циклоспорин, нефротоксичен (спазм афферентной артериолы), поэтому необходим строгий контроль за функциональным состоянием почек. Существенным препятствием для широкого применения препарата является также высокая стоимость препарата.

Пример успешного применения ЦсА вдохновляет исследователей к поиску препаратов более прицельного действия. В мае 1996 г. в Microsoft Internet Explorer было сообщение о второй фазе клинических испытаний препарата LJP394 фирмы «La Jolla Pharmaceutical Company». У 58 пациентов с умеренной активностью волчаночного нефрита было показано, что LJP394 предотвращает продукцию антител к dsDNA патологическими В-лимфоцитами. Препарат хорошо переносился больными, и эффект был дозозависимым. Один из участников исследования, Joseph Cash из Кливлендского Клинического Фонда, высказался по этому поводу, что «в первую очередь в терапии СКВ должны применяться лекарственные вещества, которые специфически подавляют антитела, ответственные за повреждение тканей, без грубой супрессии остальной иммунной системы». С этим нельзя не согласиться.

Другое сообщение касалось препарата под названием «Alexion» («Alexion Pharmaceuticals», USA) — ингибитора C5 комплемента. Было продемонстрировано подавление активности волчаночноподобного аутоиммунного заболевания у животных.

Y.Nagayama и соавт. [35] вводили простагландин E_1 внутривенно 1 раз в день в течение 4 нед 3 пациентам с волчаночным нефритом, сопровождающимся тяжелым нефротическим синдромом с гистологически установленным диффузным пролиферативным гломерулонефритом, и получили выраженное снижение протеинурии и восстановление белкового состава крови. В течение 5 последующих лет ремиссия заболевания сохранялась.

Продemonстрировано также положительное влияние на функциональное состояние почек при волчаночном нефрите антагонистов рецепторов тромбоксана [14].

Таким образом, несмотря на значительный прогресс в терапии волчаночного нефрита, поиск путей дальнейшего совершенствования терапевтических подходов продолжается и позволяет надеяться на получение более устойчивых результатов, предотвращение или, по крайней мере, значительное отдаление сроков развития почечной недостаточности при меньших проявлениях ятрогении.

Необходимо отметить, что пациенты с волчаночной нефропатией в стадии ХПН нуждаются в заместительной терапии так же, как и пациенты с другими почечными заболеваниями. Летальность наиболее высока в первые 3 мес от начала диализной терапии. Основная причина смерти таких больных — инфекционные и сердечно-сосудистые осложнения [12].

Важно иметь в виду, что у 10–30% пациен-

тов с бурным течением волчаночного нефрита может развиваться обратимая почечная недостаточность, поэтому трансплантация почки у пациентов с СКВ может быть осуществлена спустя не менее 3 мес от начала диализной терапии. Иммуносупрессивная терапия не отличается от той, которая назначается другим реципиентам почечного трансплантата. Причем развитие волчаночного нефрита в аллотрансплантате наблюдается чрезвычайно редко [12].

В целом наиболее полная картина современных мировых тенденций в ведении пациентов с волчаночным нефритом дана A.Doria и соавт. [19], которые проанализировали вопросники, разосланные в 135 центров, в основном в Европе, занимающихся СКВ. Ответили 59 из них, что позволило определить некоторые основные направления в подходах к лечению волчаночного нефрита среди специалистов, которых можно считать «экспертами» в данной проблеме: 1) нефробиопсия производится для характеристики морфологических изменений в почках и повторно, когда имеет место повторное обострение процесса или неэффективна проводимая терапия; 2) при волчаночном нефрите II класса ВОЗ назначается стероидная терапия *per os*, а III и IV класса ВОЗ — стероидами в сочетании с цитостатиками (предпочтение отдается внутривенной пульс-терапии циклофосфаном); 3) подавляющее большинство исследователей полагаются на индекс хронизации при оценке почечного прогноза. В то же время нет определенности в подходах к терапии V класса ВОЗ — мембранозного гломерулонефрита, особенно с умеренной активностью, при котором только в 47 % центров использовалась сочетанная терапия стероидами и цитостатиками.

На основании рассмотренных литературных данных, принципы лечения волчаночного нефрита можно свести к следующему. В случае если клубочковая фильтрация не снижена, а суточная протеинурия менее 2 г, можно обойтись без нефробиопсии. При этом показано назначение преднизолона в дневной дозе 0,5 мг/кг, что должно снизить протеинурию до исходной в течение 2—8 нед (*нестероидные противовоспалительные препараты, получаемые пациентом по поводу экстраренальных проявлений СКВ, необходимо отменить сразу же после появления первых признаков поражения почек, так как они существенно ухудшают функцию почек и ускоряют процессы склерозирования*). После этого доза преднизолона может быть снижена вплоть до полной его отмены или, если в процессе снижения отмечается нарастание протеинурии, должна быть подобрана постоянная поддерживающая доза препарата. Если же протеинурия персистирует на том же уровне, нарастает или же сопро-

вождается снижением СКФ, необходима биопсия почки с целью подбора более активной терапии. В таких случаях, как правило, выявляется диффузный пролиферативный гломерулонефрит (класс IV ВОЗ) либо мембранозная нефропатия (класс V ВОЗ) и терапевтическая тактика базируется на двух главных концепциях: 1) глюкокортикоиды необходимы для подавления активности воспалительного процесса, выраженная активность требует высоких доз кортикостероидов; 2) наличие признаков снижения функциональных возможностей почек (склерозирование) свидетельствует о недостаточной адекватности предшествующей терапии, и срочно должна быть рассмотрена необходимость назначения цитотоксической. Решение о назначении цитотоксических агентов необходимо принять как можно раньше в отношении пациентов, у которых по результатам нефробиопсии можно ожидать прогрессирования патологических процессов в почках (показатель ИХр более 3). При очень высоких показателях ИХр (> 8) и низкой скорости клубочковой фильтрации (менее 10—20 мл/мин) вероятность получения эффекта от проводимой терапии слишком мала, а соотношение риск осложнений/успех иммуносупрессивной терапии (*risk/benefit ratio*) слишком высоко, поэтому таким пациентам целесообразнее назначать симптоматическое лечение с последующим началом заместительной терапии (диализ, трансплантация) после развития терминальной почечной недостаточности.

При наличии активного волчаночного нефрита с выраженными клиническими проявлениями (снижение функции почек, значительная протеинурия) показано назначение высоких доз глюкокортикоидов для быстрого подавления активности заболевания. Начальная доза преднизолона должна составить 1 мг/(кг·сут) (60—80 мг) *per os* принимать дробно в 3 приема. Это может длиться 6—8 нед до подавления активности нефрита. При выраженной активности предпочтительнее начинать лечение с пульс-терапии метилпреднизолоном в дозе 1 г/сут (внутривенно капельно в 100 мл изотонического раствора натрия хлорида, вводимого в течение 20 мин) 3 дня подряд для уменьшения последующей пероральной дозы (хотя этого не всегда удается достичь). После получения клинического эффекта доза препарата может быть дана в один прием утром. После того как уровень креатинина в крови нормализуется, а протеинурия уменьшится до минимальной, количество принимаемого преднизолона может быть уменьшено на 10 мг в каждые 2 нед, до 40 мг в день. В последующем доза преднизолона должна уменьшаться более осторожно (примерно 2,5 мг в 2 нед), вплоть до достижения наименьшей под-

держивающей дозы препарата для адекватного контроля за активностью заболевания. Иногда возможно назначение альтернирующей схемы приема преднизолона в качестве поддерживающей терапии, хотя такой режим при волчаночном нефрите менее желателен. Пациенты, длительно принимающие глюкокортикоиды, нуждаются в профилактическом приеме кальция (1000 мг в день) и витамина Д (50 000 ЕД 2 раза в неделю) для предотвращения остеопороза.

Если в течение 6—8 нед не удается добиться нормализации уровня креатинина или сохраняется протеинурия более 2 г/сут, а в почечных биоптатах отмечаются склероз интерстиция, фиброз клубочков или атрофия канальцев (ИХр > 3), необходимо назначение цитостатиков. Предпочтительнее назначать циклофосфан в начальной дозе 0,5 г/м² поверхности тела внутривенно капельно в течение не менее 1 ч 1 раз в месяц (всего 6 ежемесячных инфузий) с постепенным увеличением дозы, при необходимости, на 0,25 г/м², до 1,0 г/м² поверхности тела. Критерием адекватности терапевтической дозы циклофосфана является уменьшение количества лейкоцитов $(2-3) \cdot 10^5$ /л на 8—12-й день от проведенной пульс-терапии. Каждую инфузию циклофосфамида необходимо сопровождать значительной гидратацией организма (≥ 3 л/м² в виде внутривенных инфузий и перорального приема жидкостей) в течение суток для профилактики геморрагического цистита. При появлении тошноты, рвоты показано назначение метопролола. В дальнейшем показаны ежеквартальные введения препарата. Такое лечение продолжается в течение минимум 12 мес после достижения полной ремиссии, но не более 4 лет от начала цитостатической терапии, с последующей постепенной отменой препарата. При клиренсе креатинина ≤ 35 мл/мин доза циклофосфана должна быть уменьшена.

Наиболее серьезными токсическими проявлениями цитостатической терапии являются лейкопения и обусловленные этим бактериальные инфекции, и особенно herpes zoster, которые нередко возникают даже при отсутствии выраженной лейкопении, токсический гепатит, выпадение волос, аменорея, бесплодие [11, 32]. Наиболее важным отдаленным последствием цитостатической терапии является малигнизация, включая острую лейкемию и неходжкинскую лимфому [48].

ЛИТЕРАТУРА

1. Краснова Т.Н., Шилов Е.М., Тареева И.Е. Сандимун в лечении хронического гломерулонефрита (ХГН) с нефротическим синдромом (НС) // Тезисы докл. IV Российского национального конгресса «Человек и лекарство» 8—12 апреля 1997 г., Москва. — М.: РЦ «Фармедифо», 1997. — С. 67.

2. Справочник Видаль: лекарственные препараты в России / Ред. Н.Б.Николаева, Б.Р.Альперович, В.Н.Созинов. — М.: АстраФармСервис, 1997. — С. Б-506.

3. Тареева И.Е., Козловская Л.В., Кабаенкова Г.С., Козловская Н.Л. Тромбоцитопения у больных волчаночным нефритом // Тер. арх. — 1996. — № 5. — С. 9—13.

4. Altraif I., Levy G., Grant D. et al. Pharmacokinetic studies of Sandimmun-Neoral in liver transplant // Presented at Meeting of American Association for the Study of Liver Diseases, November 4—7, Chicago, Ill. — 1993.

5. Appel G.B., Valeri A. The course and treatment of lupus nephritis // Ann. Rev. Med. — 1994. — Vol. 45. — P. 525—537.

6. Balow J.E., Austin H.A. 3d, Tsokos G.C. et al. NIH conference. Lupus nephritis // Ann. intern. Med. — 1987. — Vol. 106, N 1. — P. 79—94.

7. Balow J.E., Austin H.A. 3d. Renal disease in systemic lupus erythematosus // Rheum. Dis. Clin. North. Amer. — 1988. — Vol. 14, N 1. — P. 117—133.

8. Bansal V.K., Beto J.A. Treatment of lupus nephritis: A meta-analysis of clinical trials // Amer. J. Kidney Dis. — 1997. — Vol. 29, N 2. — P. 193—199.

9. Belmont H.M., Storch M., Buyon J., Abramson S. New-York University/Hospital for Joint Diseases experience with intravenous cyclophosphamide treatment: Efficacy in steroid unresponsive lupus nephritis // Lupus. — 1995. — Vol. 4. — P. 104—108.

10. Boumpas D.T., Austin H.A. 3rd, Fessler B.J. et al. Systemic lupus erythematosus: emerging concepts. Part 1: Renal, neuropsychiatric, cardiovascular, pulmonary, and hematologic disease // Ann. intern. Med. — 1995. — Vol. 122, N 12. — P. 940—950.

11. Boumpas D.T., Austin H.A. 3d, Vaughan E.M. et al. Risk for sustained amenorrhea in patients with systemic lupus erythematosus receiving intermittent pulse cyclophosphamide therapy // Ann. Intern. Med. — 1993. — Vol. 119, N 5. — P. 366—369.

12. Cheigh J.S., Stenzel K.H. End-stage renal disease in systemic lupus erythematosus // Amer. J. Kidney Dis. — 1993. — Vol. 21, N 1. — P. 2—8.

13. Chu S.J., Chang D.M., Kuo S.Y. et al. Intermittent intravenous treatment of lupus nephritis with cyclophosphamide: a four-year experience with twenty-four patients // Chung Hua I. Hsueh Tsa. Chih. (Taipei). — 1994. — Vol. 53, N 6. — P. 325—330.

14. Cinotti G.A., Comunian C. Terapia farmacologica delle glomerulonefriti // Ann. Ital. Med. Int. — 1993. — Vol. 8, N 2. — P. 108—112.

15. De Bandt M., Goycochea M.V., Meyer O. et al. Traitement du lupus erythemateux aigu dissemine par cyclophosphamide en perfusions intraveineuses. Interets et limites // Ann. Med. Interne (Paris). — 1994. — Vol. 145, N 2. — P. 175—187.

16. Donadio J.V.Jr., Glasscock R.J. Immunosuppressive drug therapy in lupus nephritis // Amer. J. Kidney Dis. — 1993. — Vol. 21, N 3. — P. 239—50.

17. Donadio J.V.Jr., Holloey K.E., Ferguson R.H., Ilstrup D.M. Treatment of diffuse proliferative lupus nephritis with prednisone and combined prednisone and cyclophosphamid // N. Engl. J. Med. — 1978. — Vol. 299. — P. 1151—1155.

18. Donadio J.V.Jr., Holloey K.E., Ilstrup D.M. Cytotoxic drug treatment of lupus nephritis // Amer. J. Kidney Dis. — 1982 (Suppl.). — P. 178—181.

19. Doria A., Vitali C., Tincani A. et al. International survey on the management of patients with SLE. III. The results of a questionnaire regarding renal involvement // Clin. exp. Rheumatol. — 1996. — Vol. 14 (Suppl. 16). — S. 31—38.

20. Euler H.H., Schroder J.O., Gutschmidt H.J. et al. Intensivierte Therapie des schweren Lupus erythematosodes //

- Dtsch. Med. Wochenschr. — 1991. — Vol. 116, N 28—29. — P. 1081—1088.
21. Felson D.T., Anderson J. Evidence for the superiority of immunosuppressive drugs and prednisone over prednisone alone in lupus nephritis: Result of a pooled analysis // N.Engl.J. Med.— 1984. — Vol. 311. — P. 1528—1533.
 22. Glasscock R.J. Role of cyclosporine in glomerular diseases // Cleve. Clin. J. Med.— 1994.—Vol. 61, N 5.—P. 363—369.
 23. Gourley M.F., Austin H.A. 3rd, Scott D. et al. Methylprednisolone and cyclophosphamide, alone or in combination, in patients with lupus nephritis. A randomized, controlled trial // Ann. intern. Med. — 1996. — Vol. 125, N 7. — P. 549—557.
 24. Kashgarian M. New approaches to clinical pathologic correlation in lupus nephritis // Amer. J. Kidney Dis. — 1982. — Vol. 2. — P. 685—689.
 25. Kashgarian M. The role of the kidney biopsy in the treatment of lupus nephritis // Ren. Fail. — 1996. — Vol. 18, N 5. — P. 765—773.
 26. Knutson D.W., Abt A.B. Immune-mediated glomerulopathies // Textbook of Internal Medicine / Ed. W.N.Kelly. — J.B.Lippincott Company, Philadelphia. — 1992. — P. 712—713.
 27. Laitman R.S., Glicklich D., Sablay L.B. et al. Effect of long-term normalization of serum complement levels on the course of lupus nephritis // Am.J.Med. — 1989.— Vol. 87, N 2.— P. 132—138.
 28. Lehman T.J., Sherry D.D., Wagner-Weiner L. et al. Intermittent intravenous cyclophosphamide therapy for lupus nephritis // J. Pediatr.— 1989.— Vol. 114, N 6.— P. 1055—1060.
 29. Levey A.S., Lan S.P., Corwin H.L. et al. Progression and remission of renal disease in the Lupus Nephritis Collaborative Study. Results of treatment with prednisone and short-term oral cyclophosphamide // Ann. Intern. Med.— 1992.—Vol. 116, N 2.— P. 114—123.
 30. Lewis E.J., Hunsicker L.G., Lan S.P. et al. A controlled trial of plasmapheresis therapy in severe lupus nephritis. The Lupus Nephritis Collaborative Study Group // N. Engl. J. Med. — 1992.— Vol. 326, N 21.— P. 1373—1379.
 31. Lindholm A., Kahan B.D. Influence of cyclosporine pharmacokinetics, through concentrations, and AUS monitoring on outcome after kidney transplantation // Clin. Pharmacol. Ther. — 1993.— Vol. 54.— P. 205—218.
 32. Martinelli R., Pereira L.J., Santos E.S.C., Rocha H. Clinical effect of intermittent, intravenous Cyclophosphamide in severe systemic lupus erythematosus // Nephron. — 1996. — Vol. 74. — P. 313—317.
 33. McInnes P.M., Schuttinga J., Sanslone W.R. et al. The economic impact of treatment of severe lupus nephritis with prednisone and intravenous cyclophosphamide // Arthritis. Rheum. — 1994. — Vol. 37, N 7. — P. 1000—1006.
 34. Mueller E.A., Kovarik J.M., Van Bree J.B. et al. Improved dose-linearity of cyclosporine pharmacokinetics from a microemulsion formulation // Pharm. Res. — 1994. — Vol. 11. — P. 301—304.
 35. Nagayama Y., Namura Y., Tamura T., Muso R. Beneficial effect of prostaglandin E1 in three cases of lupus nephritis with nephrotic syndrome // Ann. Allergy.— 1988. — Vol. 61, N 4. — P. 289—295.
 36. Nived O., Sturfeld G., Wolheim F. Systemic lupus erythematosus and infections: A controlled and prospective study including an epidemiological group // Q. J. Med. — 1985. — Vol. 218.— P. 271—287.
 37. Nephritis Collaborative Study Group // Ann. intern. Med.— 1991.— Vol. 114, N 11.—P. 924—929.
 38. Nieto R.J., Sole M.E., Callis B. L. et al. Nefropatia lupica en niños. A proposito de nuestra casuística // An. Esp. Pediatr. — 1990. — Vol. 33, N 5. — P. 451—456.
 39. Nossent J.C., Bronsveld W., Swaak A.J. Systemic lupus erythematosus. III. Observations on clinical renal involvement and follow-up of renal function: Dutch experience with 110 patients studied prospectively // Ann. Rheum. Dis.— 1989. — Vol. 48, N 10.— P. 810—816.
 40. Pohl M.A., Lan S.P., Berl T. Plasmapheresis does not increase the risk for infection in immunosuppressed patients with severe lupus nephritis. The Lupus Nephritis Collaborative Study Group // Ann. Intern. Med.— 1991.— Vol. 114, N 11.—P. 924—929.
 41. Ruan J., Ye R.G. Lupus nephritis treated with impact therapy of cyclophosphamide and traditional Chinese medicine // Chung Kuo Chung Hsi Chieh Ho Tsa Chih. — 1994. — Vol. 14, N 5.— P. 276—278.
 42. Shilov E.M., Krasnova T.N., Ivanov A.A., Tareyeva I.E. Prognostic factors in lupus nephritis treated with cyclophosphamide pulses [letter] // Nephron. — 1994. —Vol. 66, N 4. — P. 488—489.
 43. Steinberg A.D., Gourley M.F., Klinman D.M. et al. Systemic lupus erythematosus // Ann. Intern. Med. — 1991. — Vol. 115. — P. 548—559.
 44. Steinberg A.D., Steinberg S.C. Long-term preservation of renal function in patients with lupus nephritis receiving treatment that includes cyclophosphamide versus those treated with prednisone only // Arthr. and Rheum.— 1991.— Vol. 34. — P. 945— 950.
 45. Tan E.M., Cohen A.S., Freis J.H. et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus // Arthr. and Rheum. — 1982. — Vol. 25. — P. 1271—1277.
 46. Tochimaru H., Yasuda K., Takekoshi Y., Mastumoto S. Current topics in childhood lupus nephritis // Acta paediatr. Jpn.— 1993. — Vol. 35, N 5. — P. 480 — 487.
 47. Wallace D.J., Podell T., Weiner D.P.G. et al. Systemic lupus erythematosus — survival patterns: Experience with 609 patients // JAMA. — 1981. — Vol. 245. — P. 934—938.
 48. Wiggins R.C. Renal biopsy and therapy in glomerular diseases // Ed.:Ed. W.N.Kelly. — J.B.Lippincott Company, Philadelphia.— 1992. —P. 783—785.
 49. Yan D.C., Chou C.C., Tsai M.J. et al. Intravenous cyclophosphamide pulse therapy on children with severe active lupus nephritis // Acta. paediatr. Sin. — 1995. — Vol. 36, N 3. — P. 203—209.
 50. Yin P.D., Yang X.Y. A clinical study on low dose cyclosporin A in the treatment of lupus nephritis // Chung Hua Nei Ko. Tsa. Chih.— 1994.— Vol. 33, N 10.— P. 684—686.

© Коллектив авторов, 1997
УДК 616-089.86-06:616.15-005-07-08

К.М.Гринева, Т.Н.Енькина, Б.Г. Лукичев, А.А. Енькин, О.А. Герасимова

О СПОСОБАХ КОРРЕКЦИИ «ИЗБЫТОЧНЫХ» АРТЕРИОВЕНОЗНЫХ ФИСТУЛ У ПАЦИЕНТОВ НА ХРОНИЧЕСКОМ ГЕМОДИАЛИЗЕ

ON METHODS OF CORRECTION OF «EXCESSIVE» ARTERIOVENOUS FISTULAS IN PATIENTS ON CHRONIC HAEMODIALYSIS

Ленинградская областная клиническая больница, Санкт-Петербург, Россия;
Научно-исследовательский институт нефрологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова, Россия

Ключевые слова: хронический гемодиализ, фистула, осложнения, сердечная недостаточность, коррекция.

Key words: chronic haemodialysis, fistulae, complications, heart failure, correction.

Одним из распространенных осложнений лечения больных хроническим гемодиализом, влияющим на социальную адаптацию и продолжительность жизни, является сердечная недостаточность. Одним из факторов, приводящих к развитию сердечной недостаточности у этой категории пациентов, является избыточный сброс крови через артериовенозную фистулу (АВФ) [2–5]. На далеко зашедших этапах расстройств гемодинамики встает вопрос о хирургической коррекции «избыточных» АВФ. В этой связи мы считаем целесообразным поделиться собственным опытом выполнения таких вмешательств.

Наблюдались 28 пациентов: — 16 мужчин и 12 женщин, средний возраст ($41 \pm 0,3$) года, — получающих гемодиализ ($4 \pm 0,6$) года.

Для исследования АВФ использовали метод ультразвукового дуплексного сканирования (ДС), оценивали анатомическое и функциональное состояние артериального и венозного сегментов, зоны соустья, измеряли объемную скорость кровотока (ОСК) в фистуле, изучали пути коллатерального кровотока.

Величина объемной скорости кровотока в фистуле сопоставлялась с показателем минутного объема кровообращения (МОК), полученным при выполнении стандартной доплероэхокардиографии [5].

Ультразвуковые исследования АВФ и сердца выполнялись на аппаратах «Loqic-500» (США), «Алока-630» (Япония).

У пациентов со сбросом крови через АВФ (2580 ± 226) мл/мин, составляющим 25–50% МОК, в связи с отсутствием эффекта от проводимой консервативной терапии была выполнена хирургическая коррекция кровотока по АВФ.

На первом этапе работы нами использовалась у 8 пациентов спираль Веденского, предложенная автором для экстравазальной компрес-

сии недостаточных клапанов вен нижних конечностей [1]. Уменьшение диаметра артериализованной вены достигалось путем накручивания 1,5–2 см спирали на дистальный сегмент вены при соотношении размера спирали и диаметра сосуда 1:2. Витки спирали фиксировали к стенке вены. Обычно в раннем послеоперационном периоде шунтовый кровоток, по данным ультразвукового ДС, уменьшался до (856 ± 98) мл/мин, что составляло не более 10% МОК. Однако эффект от операции всегда был кратковременным, через 3–6 мес прогрессировала сердечная недостаточность вследствие неуклонного возвращения к исходной объемной скорости кровотока по АВФ.

Дальнейший поиск более результативного способа редукции избыточного кровотока через АВФ был основан на гемодинамических особенностях конструкции АВФ по типу «конец вены в бок артерии». С этой целью была проведена следующая проба у 20 больных, планируемых на реконструкцию АВФ: после измерения ОСК по АВФ под контролем ультразвукового датчика выполняли чрескожную компрессию проксимального отдела питающей артерии в течение 5 мин, при этом по артериализованной вене регистрировался поток с ОСК (680 ± 64) мл/мин, обеспечиваемый достаточным ретроградным притоком через систему ладонных артериальных анастомозов. Полученный на фоне компрессионной пробы кровоток по фистуле был на наш взгляд приемлемым для проведения адекватного гемодиализа.

У 20 пациентов операция реконструкции АВФ заключалась в выделении под местной анестезией приносящей артерии выше артериовенозного соустья с ее временным пережатием. При сохранении над АВФ (100%) систолического шума приносящий сегмент артерии лигировали. Артерию перевязывали на 2–3 см выше

анастомоза для сохранения кровотока в зоне соустья со сбросом в мелкие ветви артерии, что предотвращает образование слепого тромбированного участка.

В послеоперационном периоде наблюдения в течение $(19 \pm 0,2)$ мес у этой группы больных кровотоки по АВФ сохранялись на уровне (860 ± 74) мл/мин, не регистрировались рецидивы сердечной недостаточности.

Таким образом, можно полагать, что: 1) артериовенозные фистулы с ОСК более 25% МОК являются потенциально опасными у больных на гемодиализе в плане развития сердечной недостаточности; 2) при формировании АВФ по типу «конец вены в бок артерии» фистулярная вена заполняется из проксимального и дистального сегментов приносящей артерии. Особенность подобной конструкции АВФ во всех случаях хирургической коррекции избыточного кровотока позволяет, во-первых, добиться положительного результата в лечении сердечной недостаточности, во-вторых — сохранить АВФ пригодной для проведения адекватного гемодиализа.

ЛИТЕРАТУРА

1. Веденский А.Н. Пластические и реконструктивные операции на магистральных венах.— М.: Медицина, 1979.
2. Енькина Т.Н., Тришин В.Н., Учваткин В.Г. и др. Ультразвуковое комплексное исследование сердечной гемодинамики и величины сброса крови по АВФ у больных ХПН на гемодиализе// Конференция: Современные методы ультразвуковой диагностики заболеваний сердца, сосудов и внутренних органов.— М., 1996.— С. 133—134.
3. Енькина Т.Н., Лукичев Б.Г. Прогнозирование результатов лечения сердечной недостаточности у больных ХПН на фоне хронического гемодиализа//Сборник материалов V Конференции нефрологов Северо-Запада России.— СПб., 1997.— С.57—58.
4. Dongrady G., Rocha P., Barron B. et al. Hemodynamic effects of arteriovenous fistulae in chronic hemodialysis patients at rest and during exercise//Clin. Nephrol.— 1981.— Vol. 15, N 2.— P. 75—79.
5. Riley M., Beagstrone E.H., Sterling W.A., Dietselm A.G. Echocardiographic assessment of cardiac performance in patients with arteriovenous fistulas// Surg. Gynec. Obstet.— 1978.—Vol. 146.— P. 203—208.

© К.М.Сергеева, Т.Е.Заячникова, 1997
УДК 616.61-07-053.2/.5:616.379-008.64-055.26/.28

К.М.Сергеева, Т.Е. Заячникова

СОСТОЯНИЕ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ, РОЖДЕННЫХ ЖЕНЩИНАМИ, БОЛЬНЫМИ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

CONDITION OF THE KIDNEYS IN CHILDREN FROM MOTHERS WITH DIABETES MELLITUS

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

Ключевые слова: диабетическая фетопатия, ультразвуковая нефрометрия, объемы почек, скорость клубочковой фильтрации, почечный транспорт ионов.

Key words: diabetic fetopathy, ultrasound nephrometry, kidney volumes, glomerular filtration rate, renal transport of ions.

Рост заболеваемости сахарным диабетом, ранняя инвалидизация больных, поражение сосудов жизненно важных органов, тяжелые осложнения, в том числе и развитие хронической почечной недостаточности, нацеливают на выявление возможных врожденных анатомических и функциональных дефектов органов мочевой системы у потомства женщин, больных диабетом.

В свете концепции о так называемых бессимптомных периодах заболевания [10] представляют интерес свидетельства о генетической предрасположенности к диабетическим микроангиопатиям, которые по времени выявления опережают клинические проявления нарушений углеводного обмена [3, 6, 11]. Принимая к сведению генетическую теорию развития диабетических микроангиопатий, актуальным представляется сопоставление результатов исследования состояния почек у детей, рожденных женщинами с диабетом, с таковыми у страдающих сахарным диабетом детей соответствующего пола и возраста, рожденных от матерей, больных хроническим гломерулонефритом.

Наш опыт базируется на результатах проспективного наблюдения за развитием 90 детей в возрасте от 3 до 15 лет, родившихся в НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О.Отта РАМН у матерей, страдающих сахарным диабетом, в том числе инсулинзависимым (I типа) — 60, инсулиннезависимым (II типа) — 14 и гестационным диабетом — 16 пациенток. Группу сравнения составили 22 ребенка от 15 матерей, больных хроническим гломерулонефритом, верифицированным морфологическим исследованием биоптата почки. В контрольную группу вошли 22 ребенка, больных сахарным диабетом I типа, в возрасте от 7 до 15 лет. В группах об-

следуемых детей углубленно изучали наследственный и биологический анамнез, особенности течения антенатального и постнатального периодов жизни путем анализа медицинской документации и расспроса. При клиническом обследовании проводилась оценка состояния органов и систем по общепринятой методике осмотра с учетом результатов параклинического обследования, проводимого по плану обследования больных с нефропатиями.

Проводилось ультразвуковое сканирование почек в масштабе реального времени на аппарате SAZ-50A фирмы «Тошиба», линейным и секторным датчиками частотой 5 МГц, по методике полипозиционного сканирования [7]. Объем почек измерялся по формуле эллипсоида:

$$V = A \cdot B \cdot C \cdot 0,524 [1],$$

где V — объем почки в см^3 , A — максимальный продольный, B — максимальный поперечный, C — максимальный переднезадний размеры почек в см. Для нивелирования индивидуальных колебаний размеров почек полученную величину объема почки пересчитывали на идеальную массу тела в кг и стандартную площадь поверхности тела в м^2 .

Оценку функционального состояния почек проводили методом радионуклидной нефрографии (РНГ) на отечественной радиометрической установке КП РДИ 2030 с ^{123}I -гиппураном в дозе 0,01–0,02 МБк/кг массы тела. При анализе нефрограмм использовали вычисления эмпирических параметров ($T_{\text{макс}}$, $T_{1/2 \text{ макс}}$) [4] и расчетных показателей (секреторная мощность, общая концентрационная способность, минутная секреция, минутная экскреция) по методу R.P.Krueger [13] и C.C.Winter [15].

Определение уровня клубочковой фильтрации, канальцевой реабсорбции воды, концентрации креатинина, мочевины, ионов натрия, калия, хлора и неорганического фосфора в крови и моче проводили с помощью стандартных методик. На основании полученных данных биохимического исследования, проведен расчет параметров парциальных почечных функций [8]. Вычислены величины клиренсов мочевины, натрия, калия, хлора, неорганического фосфора, фракционной экскреции ионов натрия, калия, хлора, реабсорбируемой фракции фосфора.

В результате проведенного обследования у 32,3% детей от матерей, больных диабетом, выявлены различные аномалии органов мочевой системы (удвоения, нарушения ротации почек, аплазия, aberrантный сосуд, подковообразная почка, пиелозктазии, дивертикул мочеточника), что значительно превышает частоту обнаружения таковых у детей, больных диабетом (13,6%), и у детей от матерей с гломерулонефритом (22,7%), хотя последние относятся к группе высокого риска врожденных нефропатий [7]. Выявлена зависимость врожденных пороков почек у детей от наличия диабетических микроангиопатий ($r=0,86$) и степени компенсации диабета матери во время беременности ($r=0,68$).

Приведенные данные не противоречат мнению ряда авторов [12, 14], связывающих высокую частоту пороков развития у детей обследуемой группы с гипоксией плода в периоде органогенеза на фоне сосудистых расстройств матери и прямым тератогенным действием кетоновых тел, свободно проходящих фетоплацентарный барьер.

Следовательно, для профилактики врожденных аномалий органов у детей от матерей, больных диабетом, оправданна установка на планирование и ведение беременности на фоне удовлетворительной компенсации углеводного обмена.

Сопоставление результатов ультразвуковой нефрометрии показало достоверное увеличение относительных размеров почек у детей, рожденных женщинами, больными диабетом, по сравнению с таковыми в двух других обследуемых группах. Так, объем почек у них составил: для правой — $1,85 \pm 0,05 \text{ см}^3/\text{кг}$, для левой — $1,92 \pm 0,05 \text{ см}^3/\text{кг}$, против аналогичных данных у детей от матерей, больных гломерулонефритом и составивших $1,57 \pm 0,07 \text{ см}^3/\text{кг}$ и $1,77 \pm 0,07 \text{ см}^3/\text{кг}$ ($p < 0,01$), и у детей, страдающих диабетом I типа, — $1,55 \pm 0,1 \text{ см}^3/\text{кг}$ и $1,76 \pm 0,1 \text{ см}^3/\text{кг}$ соответственно ($p < 0,05$). Наибольшие размеры почек отмечаются у детей при инсулиннезависимом диабете матери и составляют $2,1 \pm 0,12$ для правой и $2,11 \pm 0,11$ — для левой почки против $1,85 \pm 0,05$ и $1,92 \pm 0,05$ при инсулинзависимом и $1,7 \pm 0,09$ и $1,85 \pm 0,06$ — при гестацион-

ном диабете матери ($p < 0,05$). Видимо, увеличение объема почек плода, расцениваемое как критерий диабетической фетопатии [2], сохраняется и в постнатальном периоде у детей от матерей, больных диабетом. Гипертрофия почек в данной группе детей, возможно, является результатом структурной перестройки почек в антенальном и постнатальном периодах под влиянием изменений почечной гемодинамики, нарушения функционального равновесия между мезангиальными структурами и капиллярами клубочков в ответ на метаболические, гормональные и микроциркуляторные нарушения при сахарном диабете матери. Обнаружены прямые значимые корреляции относительных объемов почек детей от инсулинзависимой формы диабета матери, а также ожирения матери и заболевания ее острым пиелонефритом во время беременности ($p < 0,01$), что расценено как дополнительные факторы риска гипертрофии почек у детей данной группы.

Анализ результатов радионуклидной нефрографии показал наличие функциональных изменений почти у половины пациентов от матерей, больных сахарным диабетом (47,1%), что примерно соответствует таковым в группе детей, больных диабетом (45,5%), и значительно превосходит данные у детей от матерей с гломерулонефритом, у которых изменения на нефрограммах фиксировались в 15,8% наблюдений. В двух первых группах отмечались однотипные изменения в нефрограммах: так, нарушения секреторного сегмента составили у детей от матерей с диабетом и у детей, больных диабетом, 45% и 20% соответственно, в то время как у детей от матерей, больных гломерулонефритом, обнаружены исключительно нарушения экскреторно-транспортного сегмента кривой.

Выделен широкий спектр корреляций расчетных показателей нефрограмм, характеризующих отдельные функции почек, наиболее значимыми из которых являются прямая корреляция показателя минутной секреции с наличием сахарного диабета I типа у матери, связь показателя минутной секреции с диабетом II типа у матери, диабетической фетопатией у ребенка в периоде новорожденности и ожирением в постнатальном периоде; обратная зависимость показателя общей концентрационной способности от относительных объемов почек у детей, рожденных женщинами, больными сахарным диабетом ($p < 0,05$). Можно заключить, что имеют место различия в патогенезе почечного дизэмбриогенеза, обусловленного различными типами сахарного диабета у матери во время беременности и это выражается неоднородностью функциональных изменений на нефрограммах потомства женщин, больных диабетом I и II типов.

В результате проведенного исследования у 16 детей (17,8%) от матерей, больных сахарным диабетом, диагностирован вторичный хронический пиелонефрит на фоне врожденной аномалии почек, причем 11 пациентам (68,8%) диагноз поставлен впервые, без явной клинической симптоматики и отчетливых лабораторных признаков, что соответствует современным представлениям о характере течения заболевания.

Анализ клинико-лабораторных данных показал очевидное преобладание среди пациентов с признаками инфекции мочевыводящих путей детей от матерей, больных сахарным диабетом I типа, протекавшим с декомпенсацией во время беременности. Выявлены прямые корреляции наличия хронического пиелонефрита у ребенка с диабетом I типа у матери, а также с нефропатией беременных, многоводием и ранним переводом на искусственное вскармливание ребенка на первом году жизни ($p < 0,05$). Не обнаружено зависимостей выявления пиелонефрита у детей от пола, возраста, а также от размеров почек по данным ультразвуковой нефрометрии, что позволяет исключить воспалительный процесс в тубулоинтерстициальной ткани как причину гипертрофии почек у потомства матерей, больных сахарным диабетом.

При анализе парциальных функций почек у детей обследуемых групп обнаружено, что величины минутного диуреза и скорости клубочковой фильтрации в группе детей от матерей, больных диабетом, достоверно выше таковых у детей от матерей с гломерулонефритом и составляют $(0,67 \pm 0,03)$ и $(117,9 \pm 6,5)$ мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$ против $0,5 \pm 0,05$ и $107,7 \pm 9,9$ при $p < 0,01$ и $p < 0,05$ соответственно. Сопоставление аналогичных показателей у детей основной группы и детей, больных диабетом, показало достоверные различия минутного диуреза, который составил у последних в среднем $0,98 \pm 0,08$ мл/мин ($p < 0,01$), в то время как скорость клубочковой фильтрации достоверно не различалась у пациентов этих групп ($118,6 \pm 16,4$ мл/мин; $p < 0,05$). Следует отметить прямую корреляцию показателя клубочковой фильтрации с относительными размерами почек у обследованных детей ($r = 0,46$, $p < 0,05$). Подобные изменения у потомства больных диабетом матерей можно было бы объяснить гемодинамическими изменениями на органном и организменном уровнях, свойственными заболеванию, однако доступными нам клинико-лабораторными методами этого подтвердить не удалось (отсутствие гипергликемии, глюкозурии, ацетонурии у пациентов).

Оценка параметров внутрипочечных процессов проводилась в условиях физиологического водно-питьевого режима, но не максимального водного диуреза, что не позволило

точно установить топику поражения различных отделов нефрона. Однако получены данные, позволяющие говорить о наличии у детей обследуемой группы тубулярной дисфункции, выражающейся в нарушении почечного транспорта отдельных веществ. Отмечается статистически достоверное ($p < 0,05$; $p < 0,01$) снижение клиренса и экскреции натрия с мочой, а также повышение его фракционной экскреции в группе детей, рожденных женщинами, больными сахарным диабетом, при сопоставлении с аналогичными показателями у детей от матерей с хроническим гломерулонефритом. Описанные изменения в первой группе детей имели общие тенденции с таковыми у больных диабетом детей, что объясняется единством повреждающего влияния метаболических изменений, свойственных сахарному диабету, на канальцевый аппарат почки у пациентов этих групп. Аналогичные тенденции отмечаются при анализе показателей транспорта хлора и неорганического фосфора в нефроне. Обнаружены снижение экскреции хлора и неорганического фосфора, снижение клиренса и дистальной экскреции хлоридов, повышение клиренса фосфора и экскретируемой фракции хлора, снижение величины реабсорбируемой фракции фосфора у детей от матерей, больных диабетом, при сопоставлении данных показателей с показателями детей от матерей, больных гломерулонефритом ($p < 0,05$). Показатели транспорта хлора и фосфора у детей первой группы были сопоставимы с таковыми у больных диабетом пациентов.

В табл. 1 сопоставляются показатели парциальных функций у детей от матерей, больных диабетом, гломерулонефритом, и у детей, больных сахарным диабетом.

Очевидно, что изменения ряда показателей парциальных функций, характеризующих интенсивность транспорта натрия, хлора, фосфора в нефроне у детей, антенатальный период жизни которых протекал на фоне диабета матери, имеют общие тенденции с таковыми у больных диабетом детей, что позволяет предположить единый механизм повреждающего действия метаболических и гормональных нарушений, свойственных сахарному диабету, на канальцевый аппарат почки. Это предположение согласуется с результатами исследования Т.В.Савельевой [9], которое показало факт содержания фосфолипидного спектра цитомембран эритроцитов у новорожденных с диабетическими фетопатиями таковому у их больных диабетом матерей. Утверждается, что усиление процесса перекисного окисления липидов, обусловленное перенесенными плодом и новорожденным гипоксией и гипогликемией, способствует накоплению лизоформ, что может слу-

Таблица 1

Показатели парциальных функций почек у детей от матерей, больных сахарным диабетом и хроническим гломерулонефритом, и у больных диабетом детей ($\bar{X} \pm m$)

Показатели функции почек	Дети от матерей, больных		Дети, больные диабетом, 3-я группа (n=22)	Достоверность различий между группами (p)		
	диабетом, 1-я группа (n=56)	нефритом, 2-я группа (n=19)		1—2-я	1—3-я	2—3-я
Клиренс натрия, мл/мин	0,7±0,03	1,5±0,33	0,81±0,08	<0,01	<0,05	<0,05
Клиренс калия, мл/мин	10,9±0,8	9,0±1,3	12,8±1,1	<0,05	>0,05	<0,05
Клиренс хлора, мл/мин	1,23±0,14	1,9±0,15	1,3±0,1	<0,05	>0,05	<0,05
Клиренс фосфора, мл/мин	17,14±1,9	12,2±3,1	18,6±2,6	<0,05	>0,05	<0,05
Реабсорбируемая фракция фосфора, %	83,2±2,5	88,3±0,7	81,4±4,7	<0,05	<0,05	<0,05

Таблица 2

Показатели парциальных функций почек у детей, рожденных женщинами, больными разными типами сахарного диабета ($\bar{X} \pm m$)

Показатели функции почек	Сахарный диабет матери			Достоверность различий между группами (p)		
	I типа, 1-я группа (n=45)	II типа, 2-я группа (n=10)	гестационный, 3-я группа (n=11)	1—2-я	1—3-я	2—3-я
Клиренс креатинина, мл/мин	126,8±0,26	76,5±6,5	113,4±0,8	<0,05	<0,05	<0,05
Клиренс натрия, мл/мин	0,68±0,04	0,35±0,03	0,76±0,07	<0,05	>0,05	<0,05
Клиренс калия, мл/мин	12,8±0,9	7,6±0,6	9,7±1,2	<0,05	<0,05	<0,05
Клиренс хлора, мл/мин	1,15±0,1	1,63±0,12	1,1±0,14	<0,05	>0,05	<0,05
Клиренс фосфора, мл/мин	18,9±1,3	13,4±1,6	17,2±2,3	<0,05	>0,05	<0,05
Реабсорбируемая фракция фосфора, %	80,5±3,5	88,2±0,9	82,7±6,9	<0,05	>0,05	<0,05

жить пусковым механизмом развития патологических состояний в функциональных системах. Общность ответных реакций мембранных структур позволяет предполагать, что модификация липидного состава происходит не только в эритроцитах, но и в других клетках организма, в частности в мембранах клеток почечных канальцев, приводя их к нестабильности.

В табл. 2 приведены показатели парциальных функций почек у детей, рожденных женщинами, больными разными типами диабета. Показано, что у детей от матерей с диабетом I типа и гестационным диабетом в большей степени нарушен транспорт хлора и фосфора, а у детей от матерей с диабетом II типа — транспорт натрия и калия.

Специфичность повреждающего действия сахарного диабета матери на тубулярный аппарат почек плода подтверждается однотипностью канальцевых дисфункций у детей обследуемой группы, у детей, больных диабетом, и наличием достоверных различий в параметрах парциальных функций почек и у детей, генетически предрасположенных к нефропатиям в силу заболевания матери хроническим гломерулонефритом.

ЛИТЕРАТУРА

- Акимов А.Б., Бурых М.П. Ультразвуковая морфометрия структур почек плода // Вестн. рентгенол. — 1990. — № 5—6. — С. 162—165.
- Бадалян С.С. Функция почек плода при беременности, осложненной сахарным диабетом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Л., 1986. — 23 с.
- Давиденкова Е.Ф., Либерман И.С. Генетика сахарного диабета. — М.: Медицина, 1988. — 160 с.
- Зубовский Г.В. Радиоизотопная диагностика в педиатрии. — Л.: Медицина, 1983. — 167 с.
- Игнатова М.С., Дегтярева Э.М., Фокеева В.В. Наследственная предрасположенность к заболеваниям органов мочевой системы и почечный дизэмбриогенез — основа развития нефропатий у детей // Педиатрия. — 1993. — № 1. — С. 80—84.
- Касаткина Э.П. Сахарный диабет у детей. — М.: Медицина, 1990. — С. 204—206.
- Кулагин М.С., Дворяковский И.В. О диагностической ценности эхографии почек у детей // Педиатрия. — 1990. — № 2. — С. 43—46.
- Наточин Ю.В. Физиология почки: формулы и расчеты. — Л.: Наука, 1974. — С. 26—36.
- Савельева Т.В. Особенности фосфолипидного спектра эритроцитов и активности АТФазы новорожденных при заболевании матери сахарным диабетом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Л., 1991. — 21 с.

10. Саркисов Д.С. О существовании так называемых бессимптомных периодов болезни // Арх.пат.— 1984.— № 4.— С. 3—11.

11. Alexander R. Die angiologische Bedeutung der microzirkulation // Herz — Kreislauf.— 1973.— Bd. 5, N 3.— S.126—137.

12. Deger R. Du Frukund spatprognose von Kindern diabetischer mutter // Pediat. V. Erenrggeb.— 1970.— Bd.9.— S.261—271.

13. Krueger R.P., Sandars A.P., De Meris W., Baylin C.C. Analyses of the radiorenogram curve // Amer. J. Roent.— 1961.— Vol. 86, N 5.— P.809—892.

14. Pedersen E., Moested L., Tugstrup J. Congenital malformation in newborn infants of diabetic women // Lancet.— 1964.— Vol. 1.— P.1124—1126.

15. Winter C.C. Pediatric urological tests using radioisotopes // J. Urol.— 1966.— Vol. 95, N 4.— P.584—587.

Вниманию врачей!

На базе НИИ нефрологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова открыты
КУРСЫ УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ВРАЧЕЙ ПО НЕФРОЛОГИИ И ДИАЛИЗУ

С 06.10.97 г. по 29.11.97 г. намечен цикл тематического усовершенствования (ТУ1):

«КЛИНИЧЕСКАЯ НЕФРОЛОГИЯ И ГЕМОДИАЛИЗ»

для заведующих и врачей нефрологических отделений.

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

План циклов усовершенствования на 1998 г. будет опубликован
в 4-м номере журнала «Нефрология» за 1997 г.

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, 6/8,
НИИ нефрологии СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова

Телефон: (812) 234-01-65; (812) 234-67-23; (812) 234-91-91

Факс: (812) 234-65-30; (812) 234-91-91



© А.Д.Кожевников, 1997
УДК 616.15:616.61-092

Памяти профессора В.М.Дильмана

А.Д. Кожевников

РОЛЬ МОДИФИЦИРОВАННОГО СЫВОРОТОЧНОГО АЛЬБУМИНА В ПАТОГЕНЕЗЕ НЕФРОПАТИЙ: НЕКОТОРЫЕ ФАКТЫ И ГИПОТЕЗЫ

THE ROLE OF MODIFIED SERUM ALBUMIN IN PATHOGENESIS OF RENAL DISEASES: SOME FACTS AND HYPOTHESES

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

Ключевые слова: заболевания почек, метаболические механизмы,
модифицированный человеческий сывороточный альбумин.

Key words: renal diseases, metabolic mechanisms, modified human serum albumin.

Трудно со всей определенностью отнести данную публикацию к разряду лекции, оригинальной статьи или гипотезы, так как некоторые полученные автором факты новы, а некоторые из них достаточно неожиданны и лишь сравнительно недавно опубликованы. Сегодня мы попытаемся суммировать и объединить ранее разрозненные сообщения по теме, разрабатываемой нами около 10 лет.

В 1984 г. [5] мы впервые сообщили, что универсальный белок-переносчик — сывороточный альбумин (А) — в очень больших количествах присутствует в сыворотке крови больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН) и с нефротическим синдромом (НС) в денатурированном (точнее, в модифицированном) состоянии. Сопоставление полученных клинических данных со сведениями, почерпнутыми из фундаментальной литературы по биохимии и биофизике по данному вопросу [1, 8, 10], позволило нам сформулировать и обосновать несколько принципиально важных соображений, непредвзятое осмысление которых дает возможность несколько иначе взглянуть на некоторые патофизиологические механизмы гломерулонефрита (ГН).

Установлено, что сывороточный А легко вступает во взаимодействие с таким относительно инертным или даже «вредным», в привычном для клинициста понимании, веществом, как мочевины. Мочевина представляет собой слабый катион. Характер ее связи с белком относится к разряду преимущественно электростатических взаимодействий. В норме одна молекула мочевины соединяется с концевой COOH -группой по-

липептида А, т. е. взаимодействие идет в соотношении 1 моль А на 1 моль мочевины [7].

Первичная структура белка, т. е. последовательность аминокислот в молекуле, наиболее устойчива. Вторичная и третичная структуры, определяющие α -спирализацию молекулы и дальнейшее формирование глобулы, что и обеспечивает возможность молекулы осуществлять свои физиологические функции в полном объеме, напротив, очень лабильны. Они обладают необычайно высокой скоростью изменения своей пространственной организации [10]. Деспирализация (модификация) белка представляет для него опасность в плане поддержания своей целостности, так как в данном случае на молекулах «обнажаются» дополнительные реакционноспособные участки. Возможное повреждающее воздействие самых разнообразных физико-химических факторов (лиганды, протеолитические ферменты, ионизирующая радиация, ультрафиолетовое облучение и т.д.) будет направлено именно на эти уязвимые места. Нам чрезвычайно импонирует мысль некоторых исследователей [8, 13] о том, что мочевины, соединяясь с этими обнаженными участками молекулы, защищает белок. Следовательно, на молекулярном уровне она выполняет отнюдь не инертную, а чрезвычайно важную в физиологическом смысле функцию обеспечения самоподдержания структурной целостности молекулы А. Так обстоит дело, если мочевины присутствует в крови человека в физиологических или близких к ним концентрациях.

Не менее интересно, что мочевины всегда присутствует в крови, лимфе, интерстициаль-

ной и цереброспинальной жидкости. (может быть, именно для реализации приписываемых мочеvine функций?) не только у млекопитающих, но и у других видов живых существ, вплоть до, насколько нам известно, рептилий, амфибий, хрящевых рыб и других живых существ, стоящих на самых низких ступенях эволюции. Укажем также на общеизвестный факт, что мочеvine синтезируется именно в тех органах, в частности — в печени, где образуется и А, и другие одноцепочечные белки. Наконец, минимально допустимая концентрация мочевины в биологических жидкостях организма, возможно, — такой же жестко регулируемый параметр, как минимальный уровень глюкозы, на поддержание которого направлено действие практически всех гормонов, кроме инсулина и некоторых простагландинов.

Немного отклоняясь от последовательности изложения, позволим себе, в интересах дела, кратчайший экскурс в область эволюционной «протофизиологии». Согласно расчетам математиков, самопроизвольное зарождение сложных полипептидов, по теории вероятности, практически невозможно. Однако с помощью физико-химических экспериментов доказано, что мочеvine может (и могла — в так называемом опаринском бульоне) возникнуть абиогенно, т. е. из «элементарных» (неорганических) веществ [8]. Далее ее роль оказалась настолько важной, что именно благодаря ее протективным свойствам сформировались вначале «протопротеины», а затем и «основа жизни» — сложные многоцепочечные белки.

Увеличение концентрации мочевины в крови, намного превышающее ее физиологические уровни, напротив, ведет к деспирализации белка, далее — к его денатурации, а при достижении концентрации мочевины (в опытах *in vitro* до 8 ммоль/л) — к необратимой денатурации и к потере белком всех его физиологических свойств [14].

Повышенный уровень мочевины в крови больных с ХПН, вне зависимости от причины, вызвавшей последнюю, ведет к утрате нормальных (а по логике вещей — и транспортных) свойств А. Таким образом, кроме того, что уровень альбумина в крови больных с ХПН снижен (недостаток питания, уменьшенная кишечная абсорбция, гиперкатаболизм), — даже оставшийся у них альбумин неполноценен. Тогда, по определению, он не способен в необходимой мере выполнять свою транспортную функцию в отношении энергетических субстратов, гормонов и лекарственных средств. Подобную ситуацию мы предложили обозначить термином «неэффективный метаболизм» [5]. Поясним его смысл: содер-

жание энергетических субстратов и гуморальных регуляторов в крови больных достаточно или избыточно, однако они не могут эффективно доставляться в ткани-мишени из-за «пареза» транспортной системы, представленной, в частности, сывороточным А. Клиническим отражением этого феномена является удивительно точная характеристика больных с ХПН, обозначенная акад. Е.М.Тареевым, хотя и в несколько ином смысле, как «*vita minor*».

Серьезный материал для размышления представили нам данные обследования больных с НС без нарушения суммарной функции почек (точнее — с нормальным уровнем мочевины и креатинина в сыворотке крови). Степень связывания мочевины с А, в пересчете на одну молекулу последнего, оказалась у них едва ли не такой же, как у больных с тяжелой ХПН [5]. Объяснить это явление иначе нежели признанием наличия первично аномальных свойств сывороточного А у пациентов с НС мы не смогли.

В своих более ранних работах мы пытались обратить внимание на удивительное сходство метаболических нарушений у больных с ХПН и с НС без нарушения азотовыделительной функции почек [11]. Именно здесь уместно упомянуть об этом, иначе будет труднее понять интерпретацию результатов наших последующих наблюдений.

Кратко резюмируя рассуждения, представленные выше, можно высказать пока еще робкое предположение: на первый взгляд, возможность значительного повышения аффинитета мочевины к сывороточному А в условиях патологии (в том числе при ХПН и НС) — явление вроде бы отрицательное. Однако, может быть, благодаря именно этому обстоятельству сывороточный А на самом низком — молекулярном — уровне организации жизни в той или иной мере «сумел» уцелеть как молекула.

Следующий этап нашей работы был основан на методе исследования собственной флюоресценции сывороточного А здоровых доноров, больных ГН с НС и с ХПН [6]. Методологическая сторона вопроса тщательно описана в упомянутой статье, и ее подробное изложение не соответствует задачам данной публикации.

Важнейшим результатом этого этапа исследований мы считаем обнаруженную нами исключительно высокую корреляцию ($r = 0,885$; $p < 0,005$) между степенью качественных (конформационных) изменений сывороточного А и величиной суточной протеинурии. Такая высокая взаимосвязь данных показателей заставляет думать не просто о наличии прямой корреляции, но об их функциональной связи. Иначе говоря, при наличии протеинурии клубочково-

го происхождения с мочой теряется преимущественно (если не исключительно!) изначально денатурированный (модифицированный) белок, т. е. лишенный свойственного ему в норме отрицательного электростатического заряда. За сведениями о характере взаимодействия сывороточных белков и базальной мембраны при ГН, обладающей в норме также отрицательным электростатическим зарядом, и о современных взглядах на механизмы клубочковой протеинурии отсылаем читателя к почти исчерпывающему обзору В.Я.Плоткина [10].

Осмелимся именно здесь поставить вопрос, касающийся природы и происхождения ГН (а может быть, и других нефропатий): действительно ли первопричиной заболевания является исключительно поражение нефрона (гломерулярного фильтра)? Точно так же давно уже стало привычным считать, что весь комплекс сложнейших метаболических нарушений в организме нефрологического больного развивается вторично. Верно ли это? Сравнительно редким исключением являются работы, посвященные выявлению самостоятельной роли некоторых метаболических факторов (а может быть, первичных обменных нарушений), способных влиять на развитие и прогрессирование ХПН и НС.

Следующий этап нашей работы преследовал цель подтвердить правомочность высказанной выше гипотезы с помощью еще одного метода. Для этого была предпринята попытка исследовать конформационные свойства сывороточного А у больных с ХПН и с НС (без нарушения азотовыделительной функции почек) с помощью флуоресцентного зонда [12].

Степень нарушений конформационных свойств сывороточного А у больных с ХПН и с НС оказалась очень выраженной и, в количественном отношении, соизмеримой. Так, в частности, у больных с НС, вне зависимости от морфологической формы гломерулонефрита ($n = 28$), у больных ГН с суточной протеинурией свыше 1 г/сут, у больных с ХПН с протеинурией свыше 1 г/сут, а также у успешно леченных больных с НС после достижения у них клинической ремиссии (срок наблюдения 3 мес) сопоставимые глубокие конформационные изменения А удалось регистрировать с высоким постоянством [12].

Из изложенного можно сделать предварительный осторожный вывод: несмотря на несомненное положительное влияние иммуномодуляторов, цитостатиков и глюкокортикоидов на состояние гломерулярного фильтра у больных ГН, свойства сывороточного А при этом практически не восстанавливаются.

Предлагаем принять к сведению результаты еще одного проведенного нами эксперимента: взаимодействие сывороток крови 4 больных с НС с углеродным сорбентом марки СКН-2М в течение 1 ч при комнатной температуре *in vitro* показало, что спектрофлуориметрические характеристики частично очищенного сывороточного А у всех больных приблизились к норме [6]. Эти данные уместно сопоставить, по нашему мнению, с положительным влиянием на течение ГН у некоторых больных, леченных углеродными сорбентами в клинических условиях.

Факт, ранее нами не публиковавшийся: у 4 больных с тяжелым нелеченным НС (у одного из них — амилоидоз почек, развившийся на почве X-гистиоцитоза легких, подтвержденный гистологически; у остальных троих — мембранозно-пролиферативный ГН) на протяжении 10—12 сут ежедневно определяли суточную протеинурию, которая составила, с незначительными колебаниями, от 8 до 11 г. В лечебных целях за указанный период каждому из них производили двукратное переливание человеческого альбумина (100 мл 10% раствора). Один из растворов А вводили каждому больному внутривенно капельно *per se*. Достоверного, хотя и превышающего в среднем на 2—3 г/сут, увеличения протеинурии в последующие 2—3 дня не отмечалось. Этим же больным спустя несколько дней вводили препарат А той же серии и в той же дозе, предварительно облученный при длине волны 254 нм на аппарате «Изолюда» в строгом соответствии с требованиями инструкции, касающихся условий и режима ультрафиолетового облучения цельной крови, со скоростью тока препарата А через кювету из увиолевого стекла ($12 \pm 0,2$) мл/мин (данный фрагмент работы выполнен совместно с М.А.Шабуниним в 1991 г.). В последующие сутки у всех 4 больных суточная протеинурия однократно возросла до 18—25 г, а в последующие дни продолжала персистировать на прежнем присущем каждому больному уровне ($P_{\text{гмф}} < 0,025$). Никаких других изменений в клиническом статусе, а также в самочувствии больных не произошло. Эксацербация течения болезни не отмечена. Приведенные данные, представляющие собой результат почти прямого опыта, показывают, что гломерулярный фильтр пропускает, скорее всего, только денатурированный белок. В нашем наблюдении — практически весь, введенный извне.

«Загруженный» мочевиной белок теряет свой отрицательный электростатический заряд. В простом опыте мы показали следующее: у 8 практически здоровых людей в возрасте от 19 до 24 лет традиционным методом определя-

ли СОЭ; у них же (при соблюдении всех необходимых методологических условий) СОЭ определяли повторно с добавлением в цитратный раствор, в соответствующем пересчете, мочевины (ЧДА) до ее конечной концентрации 30 ммоль/л. Величина СОЭ возрастала при этом у всех исследуемых в 3—5 раз ($p < 0,01$). Точка приложения влияния мочевины на величину СОЭ (на белки крови? на электростатический заряд ее форменных элементов?) нам, разумеется, с полной определенностью неизвестна. Об этом можно было бы и не говорить, если бы так настойчиво не говорили сами за себя факты, изложенные в начале статьи.

Справедливости ради, необходимо отметить, что модифицированные формы сывороточного А с практически неизменным постоянством встречаются в крови пациентов с самыми различными тяжелыми соматическими заболеваниями, например, при злокачественных новообразованиях, при различных формах ИБС и первичных (семейных) гиперлипопротеидемиях, при хронических гепатитах и циррозах печени (здесь можно напомнить о давно известной этиопатогенетической роли вируса гепатита В в генезе некоторых гломерулопатий), при гипотиреозе, сахарном диабете, шизофрении и т. д. [1, 2].

Основываясь на методике оценки степени деспирализации А по его способности образовывать комплексы с эндогенной мочевиной, нами было показано при обследовании 9 больных с ИБС и высокой гипертриглицеридемией (фенотип гиперлипопротеидемии IV типа), что число связанных с одной молекулой А молекул мочевины колебалось в пределах от 2 до 7 (данный фрагмент работы выполнен совместно с А.В.Смирновым, Г.И.Сазонец и Т.В.Ефремовой). Все 9 больных получали комбинированную терапию углеродным энтеросорбентом марки СКН-2М в дозе 40 г/сут плюс 150 мг метформина (препарат из группы бигуанидов) ежедневно (на протяжении от 1 до 4 мес). У всех обследованных отмечены достоверное снижение уровня триглицеридов в сыворотке крови ($p < 0,05$) и одновременно уменьшение массы деспирализованного А ($p < 0,05$). Уровень общего холестерина при этом достоверно не изменялся.

В связи с изложенным, мы предлагаем обратить внимание на следующее явление: все перечисленные выше нозологические формы болезней неизменно сопровождаются односторонними изменениями таких важнейших гомеостатических показателей, как уровень сывороточного А (сочетающийся, к тому же, как мы пытались это показать, с изменениями его функциональных свойств) и дислипопротеид-

емией. Можно сказать проще: число болезней неисчислимо, но их «метаболическое самовыражение» ограничено, на биохимическом уровне, однотипными проявлениями. Здесь просматривается аналогия с механизмами развития «неспецифического адаптационного синдрома» Г.Селье. Другой пример: глубокое, отнюдь не «философское», а именно эмпирическое обобщение единства природных явлений подобного рода на протяжении многих лет доказывалось и пропагандировалось одним из выдающихся ученых нашего времени В.М.Дильманом [4].

Изложенные в настоящей статье факты и клиническая интуиция автора не позволяют успокоиться на мысли, что в основе ГН лежит исключительно первичное поражение клубочковых структур. Отвергать иммунный механизм происхождения ГН и некоторых иных форм нефропатий, конечно же, невозможно. Однако как объяснить новые факты, указывающие, возможно, на первичные изменения сывороточных белков при нефропатиях? Как убедить себя, что ГН не представляет собой своего рода «системное» заболевание и не есть поражение одного только органа — почки? В какой мере и в какой последовательности может быть вовлечена в патологический процесс печень? Может ли денатурированный (модифицированный) А сам по себе участвовать в повреждении не только канальцев, но и клубочковых структур?

Следующий этап работы, который позволил бы прояснить некоторые из поставленных вопросов, лежит за пределами возможностей клинициста.

В дефинитивной моче А, разумеется, денатурирован и, отчасти, пребывает там в виде крупных агрегатов с относительной молекулярной массой свыше 88 000, так как концентрация мочевины в ней в десятки раз превышает сывороточный уровень этого природного протектора-денатуранта. В какой форме представлен альбумин (или анальбумины) в провизорной моче? На этот вопрос сможет ответить только патофизиолог, владеющий высокой технологией микропункций. Если мы сумеем узнать это с помощью такого безусловно прямого опыта, то, возможно, некоторые звенья патогенеза ГН могут быть пересмотрены достаточно существенным образом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Альбумин сыворотки крови в клинической медицине / Ред. Ю.А.Грызунов, Г.В.Троицкий. — М.: ИРИУС, 1994. — 226 с.
2. Багдасарьян С.Н., Троицкий Г.В. Модификация сывороточных альбуминов в патологии // Докл. АН СССР. — 1980. — Т. 25, № 1. — С. 222—224.

3. Гершенович З.С., Кричевская А.А., Лукаш А.И. Особенности комплексов мочевины с белками // Докл. АН СССР.— 1971.— Т. 201, № 4.— С. 986—987.
4. Дильман В.М. Четыре модели медицины.—Л.: Медицина, 1987.—286 с.
5. Кожевников А.Д., Сазонец Г.И. Связывание мочевины с белками сыворотки крови в норме, при хронической почечной недостаточности и при нефротическом синдроме // Тер. арх.— 1984.— Т. 56, № 7.— С. 44—47.
6. Кожевников А.Д., Пархоменко Т.В., Чуприна Я.В. Обнаружение модифицированных форм сывороточного альбумина у больных гломерулонефритом с помощью спектрофлуориметрии // Тер. арх.— 1994.— Т. 66, № 6.— С. 26—29.
7. Кричевская А.А., Лукаш А.И., Карташева Л.Ф. Ассоциация мочевины с белками при ее низких концентрациях // Биохимия.— 1973.— Т. 38, № 4.— С. 700—706.
8. Гершенович Э.С., Кричевская А.А., Лукаш А.И. и др. // Мочевина в живых организмах. — Ростов н/Д, 1970.— 168 с.
9. Плоткин В.Я. Механизмы протеинурии при нефротическом синдроме // Нефротический синдром / Ред. С.И.Рябов.— СПб.: Гиппократ, 1992.— С. 56—73.
10. Попов Е.М. Естествознание и проблема белка. Химическое и пространственное строение белков. Структурная организация белков.— М.: Высшая школа, 1989.— 416 с.
11. Рябов С.И., Кожевников А.Д. Почки и обмен веществ.— Л.: Наука, 1980.— 168 с.
12. Рябов С.И., Кожевников А.Д. Исследование свойств сывороточного альбумина у больных гломерулонефритом с помощью флуоресцентного зонда // Диагностика и лечение нефропатий в стадии хронической почечной недостаточности/ Сб. материалов V конф. нефрологов Северо-Запада России.— СПб., 1997.— С. 73—74.
13. Спектор И.М. Влияние исходного состояния белка на направление и степень изменений под действием денатурированного агента// Биофизика.— 1996.— Т. 11, № 3.— С. 406—411.
14. Gordon J.A., Warren J.R. Denaturation of globular proteins. The interaction of urea and thiourea with bovine plasma albumin // J. Biol. Chem.— 1968.— Vol. 243, № 21.— P. 5663—5669.

© Коллектив авторов, 1997
УДК 616.149-07:612.015.31:616.6-092.9

В.В.Барабанова, О.Н.Замуруев, М.М.Парастаева, В.А.Титова, Л.И.Шишкина

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ ВОРОТНОЙ ВЕНЫ КАК ОТРАЖЕНИЕ ОСОБЕННОСТЕЙ ОБМЕНА КАЛЬЦИЯ ПРИ СПОНТАННОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ, ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ УРЕМИИ И ГИПЕРПАРАТИРЕОЗЕ У КРЫС

FUNCTIONAL ACTIVITY OF THE PORTAL VEIN AS REFLECTION OF CALCIUM METABOLISM CHANGES IN SPONTANEOUSLY HYPERTENSIVE, EXPERIMENTAL UREMIC AND HYPERPARATHYROID RATS

Научно-исследовательский институт нефрологии Санкт-Петербургского государственного
медицинского университета им. акад. И.П.Павлова, Россия;
Институт физиологии им. И.П.Павлова РАН, Санкт-Петербург, Россия

Ключевые слова: паратиреоидный гормон, воротная вена, гладкомышечные клетки,
хроническая почечная недостаточность, спонтанно гипертензивные крысы.

Key words: parathyroid hormone, portal vein, smooth muscle cell, chronic renal failure,
spontaneously hypertensive rats.

В патогенезе эссенциальной гипертензии у людей и спонтанной гипертензии у крыс линии Окамото (спонтанно гипертензивные крысы, СГК), как и в патогенезе экспериментальной уремии, важное место принадлежит нарушениям кальциевого обмена [2, 16, 23]. Снижение уровня кальция в сыворотке крови и увеличение паратиреоидного гормона (ПТГ) отмечены как у СГК, так и у крыс с субтотальной нефрэктомией [16]. Показано также увеличение экскреции кальция с мочой у крыс, причем механизм гиперкальциурии неизвестен [14]. Предполагается, что эссенциальная гипертензия может быть потенциальным фактором риска для развития гиперпаратиреоза [23]. Установлено наличие прямой зависимости между концентрацией ПТГ и средним артериальным давлением (АД), между активностью ренина плазмы и концентрацией Ca^{2+} в сыворотке [19].

У больных с ХПН, наряду с изменением уровня Са и ПТГ, показано увеличение уровня предсердного натрийуретического пептида (ПНП). Увеличение уровня ПНП объясняют перегрузкой сердца объемом с последующим растяжением стенок и выходом в кровь кардиопептида [22]. Снижение метаболизма ПНП почками вследствие нарушения функции почечной паренхимы приводит к снижению деградации ПНП и последующему накоплению его в крови.

Вместе с тем предполагается, что недостаточный синтез ПНП или вымывание его могли

быть одной из причин артериальной гипертензии [13]. Исследованиями, выполненными на СГК, показано, что содержание ПНП в предсердии крыс в предгипертензивный период повышено по сравнению с показателями в контрольной группе. По мере развития гипертензии отмечались повышение концентрации ПНП в крови и снижение в предсердиях. Эти данные говорят о том, что ПНП мобилизуется у гипертензивных животных как компенсаторно-корректирующий фактор, направленный на нормализацию АД посредством сосудорасширяющего и натрийуретического действия. Снижение содержания ПНП в предсердиях животных с развивающейся гипертензией является, видимо, следствием вторичного уменьшения при его длительном увеличенном вымывании в циркулирующую кровь. ПНП играет важную роль в регуляции электролитного и объемного гомеостаза. Показано, что увеличение в крови ПНП у крыс с субтотальной нефрэктомией обеспечивает адаптивное увеличение экскреции Са, Р, Na [20].

Помимо прямого влияния на экскреторную функцию, гемодинамику и сосудистую систему, ПНП ингибирует секрецию ренина, препятствует вызванному ангиотензином II сужению сосудов, противодействует вазоконстрикторному эффекту альдостерона. Предполагается первичная патогенетическая роль недостатка ПНП при синдроме идиопатических отеков [22]. Снижение концентрации Ca^{2+} и повышение ПТГ в сыворотке крови СГК, снижение содер-

Таблица 1

Биохимические показатели крови крыс исследованных групп (ммоль/л)

Группы экспериментальных животных	Cr	Ur	K	Na	Ca ²⁺	Ca _{общ.}
Контроль (n=40)	0,055±0,009	5,57±0,29	7,01±0,139	140,3±3,81	1,18±0,0042	2,39±0,018
1 мес (n=12)	0,125±0,017*	16,0±4,27*	7,14±0,183	139,3±2,94	0,89±0,007*	2,39±0,010
3 мес (n=8)	0,24±0,022*	28,3±4,13*	7,07±1,04	140,07±2,32	0,85±0,0018*	2,31±0,064
Крысы, инъекцированные ПТГ (n=10)	0,066±0,02	7,55±0,25*	6,57±0,45	140,7±0,94	0,799±0,011*	1,88±0,079
СГК (n=26)	0,056±0,011	6,17±0,41	6,83±0,13	144,7±2,32	0,94±0,0113	2,39±0,0093

* Здесь и в табл. 2: p<0,001 по отношению к контрольной группе.

Таблица 2
Протеинурия и скорость клубочковой фильтрации у крыс исследованных групп

Группы экспериментальных животных	Протеинурия, г/л	СКФ, мл/мин
Контроль (n=40)	0,28±0,14	0,69±0,03
1 мес (n=12)	0,46±0,29	0,42±0,018*
3 мес (n=8)	1,37±0,34*	0,272±0,183*
Крысы, инъекцированные ПТГ (n=10)	1,16±0,21*	0,65±0,12
СГК (n=26)	0,44±0,214	0,70±0,023

жания Са в кости [17] и циркулирующего 1,25 (ОН)₂ D₃ [15,18] и т.д. свидетельствуют о том, что по биохимическому статусу и минеральному обмену СГК близки к моделям ХПН [18]. Более того, ряд авторов считают, что СГК представляют собой потенциальную модель регуляции АД при почечных заболеваниях. Низкая реактивность СГК при систематическом введении экзогенного ПТГ по цАМФ, фосфату, Mg согласуется с почечной и скелетной резистентностью к физиологическому действию ПТГ, характерному для ХПН [18]. Снижение чувствительности почки к введению ПТГ может отражать рецепторные дефекты [24], связанные со сдвигом в мембранном и внутриклеточном обмене Са, или снижение гидроксирования витамина D₃ в почках.

Учитывая, что при развитии гипертензии в предгипертензивный период имеет место повышение содержания ПНП в предсердии, а по мере развития гипертензии увеличивается его содержание в крови и снижается в предсердиях, а также факт повышения ПНП в крови у больных ХПН вследствие перегрузки сердца объемом [22], определенный интерес представляет сравнительное исследование состояния венозной системы на разных этапах формирования как гипертензии, так и ХПН.

Для исследования функциональной активности венозных сосудов широко используется воротная вена печени (ВВ) [12]. Многочисленные данные литературы, обобщенные в обзоре

S.Greenberg, W.Wilborn [12], показали идентичность биохимических, структурных и функциональных изменений в нижней полой вене (НПВ), воротной вене и легочной артерии (ЛА) при формировании гипертензии у крыс.

Морфология, сократительная функция ВВ и механизмы ее регуляции в норме достаточно подробно изучены. Подробному исследованию подвергалась функция ВВ при иммобилизационном, эмоционально-болевым стрессе [4,5] и гипертензии у СГК [4,6,7]. Полностью отсутствуют в литературе материалы, посвященные функционированию ВВ и ее реактивности в условиях почечной патологии.

Принимая во внимание существенную роль, которую играют сосуды портального бассейна в регуляции кровообращения, а также роль венозной системы в регуляции объема крови [9], в частности увеличение почечного кровотока и диуреза при расширении правого и левого предсердий, и кроме того, роль гемодинамических нарушений в развитии ХПН, сравнительные исследования венозной системы при развитии гипертензии и формировании экспериментальной уремии представляют определенный интерес. В этой связи мы предполагаем обобщить свои данные по этой проблеме.

СОЗДАНИЕ МОДЕЛЕЙ
ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ

Для получения модели ХПН использовали крыс линии Вистар. Животным удаляли полюса одной почки, а спустя 7 дней удаляли вторую почку. В целом объем удаленной ткани составил 75—85%. Животных содержали на стандартной диете.

Перед первым этапом операции и перед забоем у крыс собирали мочу в метаболической камере в условиях водной депривации в течение 24 ч для биохимических исследований. В момент проведения первого этапа операции и перед забоем брали кровь для биохимических исследований. Данные биохимических исследований крови и мочи приведены в

табл. 1 и 2. Оба этапа операции и декапитация животного проводились под эфирным наркозом. Контролем служили данные биохимических исследований крови и мочи и морфологические исследования почки ложноперированных животных в соответствующие сроки после ложной операции. При забое оставшуюся почку взвешивали и брали для морфологических исследований.

Кроме крыс с субтотальной нефрэктомией, исследовали крыс, которым в течение 14–22 дней ежедневно внутривбрюшинно вводили паратиреоидный гормон в дозе 50 ЕД/кг массы тела.

Третья группа животных — спонтанно гипертензивные крысы линии Окамото (СГК) двух возрастных групп: ранний гипертензивный период (12–16 нед) и период устойчивой гипертензии (24–28 нед).

Всего исследовали 22 контрольных крыс, 20 животных — с нефрэктомией, 10 — с введением ПТГ, 26 спонтанно гипертензивных животных.

МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПОЧКИ

При забое животных почки фиксировали в 10% растворе формалина с последующей парафиновой заливкой. Срезы окрашивали гематоксилином, хромотропом и изучали с помощью светооптического микроскопа для оценки состояния и размеров клубочков и развития тубулоинтерстициальных изменений. Часть материала фиксировали в глутаральдегиде с последующим осмированием и заливкой в эпон. Ультратонкие срезы, изготовленные на УМТП-4, изучали на электронном микроскопе «Хитахи-300».

РЕГИСТРАЦИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У КРЫС

Измерение артериального давления у крыс контрольных и подопытных осуществлялось непрямым фотоэлектрическим методом под легким эфирным наркозом. Для измерения давления в хвостовой артерии на хвост надевали окклюзионную манжету, соединенную с манометром. Для фиксации пульсовых колебаний хвостовой артерии дистальнее манжеты закрепляли датчик с вмонтированным в него фотоэлементом. Регистрация преобразованных сигналов производилась на бумажной ленте быстродействующего самописца. Один канал регистрировал давление в манжете, другой — пульсовые колебания в хвостовой артерии. Показания давления снимали в момент исчезновения пульсовых колебаний (компрессия) в результате постепенного нагнетания воздуха в окклюзионную манжету.

ИССЛЕДОВАНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ГМК ВЕНОЗНЫХ СОСУДОВ

Исследование функциональной активности венозных сосудов осуществлялось на фрагментах ВВ печени животных. Воротная вена, обладая авторитмической сократительной активностью, является традиционным и чрезвычайно удобным объектом исследования венозной системы, в частности нижней полой вены и легочной артерии [12].

Сокращения фрагментов ВВ регистрировались с помощью механоэлектрического преобразователя 6МХИС в растворе Кребса при температуре 34 °С, pH 7,4. Сигнал фиксировался в оперативной памяти ПЭВМ «ИМКО-2М1» с последующей записью на магнитном диске и автоматизированной обработкой электромиограмм по специально разработанной программе. Компьютерный анализ электромиограмм позволил выделить фазный и тонический (тетанический тонус) компоненты в авторитмической сократительной активности ВВ (рис.1). Сократительная активность оценивалась по амплитуде фазных сокращений, тетаническому тонусу и общей амплитуде (последний параметр был зависим от двух независимых), по вкладу фазного и тонического компонентов в сокращение, а также площади под кривой, которая вычислялась за 1 мин, — $S(F+T)$ и т. д. Всего обработке подвергались 15 параметров. Кроме того, строилась гиперболическая зависимость, определяющая изменение просвета сосуда при разных уровнях механического напряжения стенки [1].

РЕЗУЛЬТАТЫ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Через 1 мес после субтотальной нефрэктомии наблюдалось увеличение диаметра клубочков, в отдельных случаях — пролиферация мезангия. При электронной микроскопии в подцитах отмечались расширение эндоплазматического ретикулума, большее число рибосом, ножковые отростки сохраняли связь с базальной мембраной. Через 3 мес после операции клубочки резко увеличивались в размерах (до 200 мкм при 100 мкм в норме). В ряде клубочков имел место сегментарный склероз. При электронно-микроскопическом исследовании обнаружено слияние ножковых отростков подоцитов отдельных капилляров петель, в цитоплазме — деструкция органелл, обилие лизосом и осмиофильных капель.

У крыс, систематически получавших инъекции ПТГ, при морфологических исследованиях обнаружены пролиферация клеток

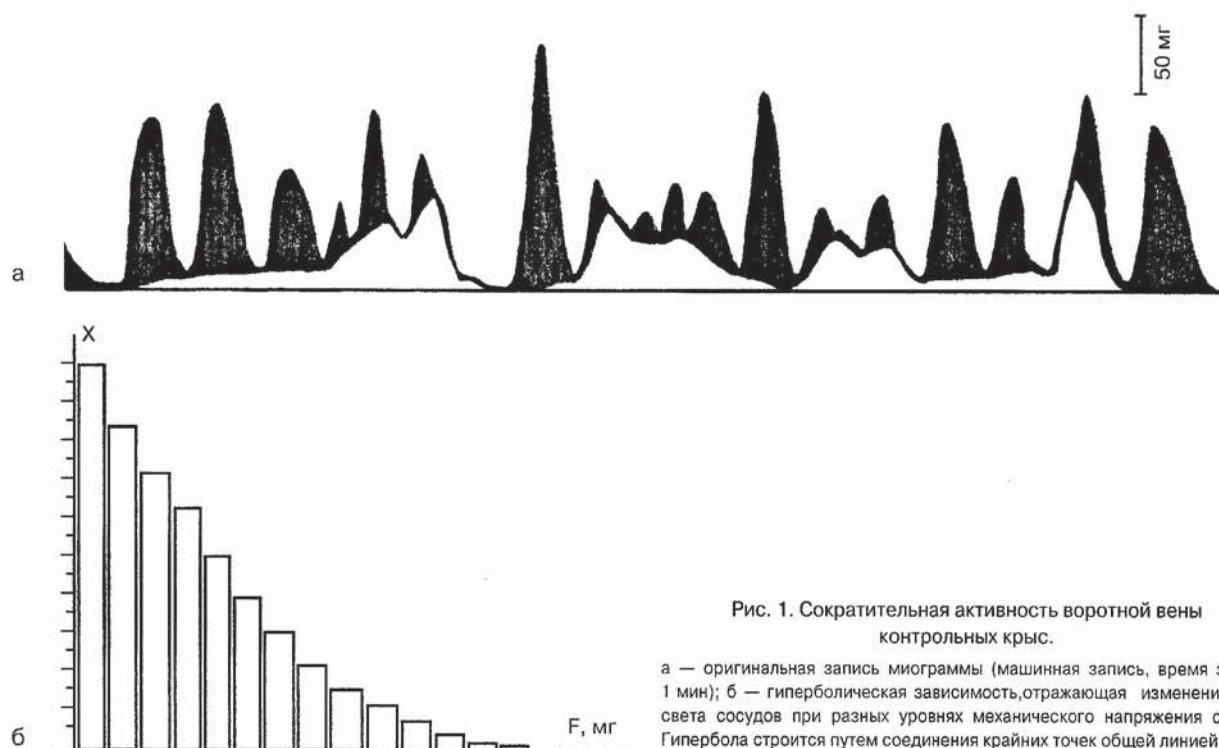


Рис. 1. Сократительная активность воротной вены контрольных крыс.

а — оригинальная запись миограммы (машинная запись, время записи 1 мин); б — гиперболическая зависимость, отражающая изменение просвета сосудов при разных уровнях механического напряжения стенки. Гипербола строится путем соединения крайних точек общей линией.

мезангия в гломерулах, нарушение щеточной каймы и зернистая дистрофия в проксимальных канальцах; дистрофия эпителия дистальных канальцев.

Крысы со спонтанной гипертензией характеризовались отсутствием изменений клубочков и интерстиция. Однако у последних обнаружены изменения стенки артериол почки по гипертензивному типу (плазматическое пропитывание, гиалиноз).

АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ И ФУНКЦИЯ ПОЧЕК

У всех исследованных групп животных отмечалось повышение АД по сравнению с контрольной группой (табл. 3). Увеличение АД регистрировалось у SGK уже в период ранней гипертензии, и далее отмечалось постепенное нарастание давления в последующие 3 мес (устойчивая гипертензия) (см. табл. 3). У крыс с субтотальной нефрэктомией повышение АД

имело место сразу после операционного стресса, и только по мере углубления уремии в течение 1—3 мес после операции отмечалось его дальнейшее нарастание. АД у этих крыс через 3 мес после субтотальной нефрэктомии достигало величины, характерной для SGK этого же возраста (см. табл. 3).

Частота сердечных сокращений (ЧСС) у крыс с субтотальной нефрэктомией и у SGK разного возраста в ходе исследования изменялась двухфазно: через 1 мес после операции, наряду с умеренным увеличением АД (в среднем на

Таблица 3

Параметры фазно-тонического сокращения воротной вены (ВВ) крыс исследуемых групп (1—3), артериальное давление (АД) и частота сердечных сокращений (ЧСС)

Группы животных	Частота сокращений ВВ	Общая амплитуда сокращений ВВ	Площадь под кривой, S (F+T)	АД, мм рт. ст.	ЧСС в 1 мин
Контроль (n=22)	17,5±1,2	1,4±0,3	41,8±1,3	115±12	315±25
1-я					
12-16 нед (n=15)	24±1,4	1,8±0,1	65,7±4,4	146±6,0	385±25
24-28 нед (n=11)	25±1,9	0,9±0,09	28,4±4,1	170±11	338±11
2-я					
1 мес (n=12)	25,8±1,7	2,4±0,1	79,3±2,3	135±9,0	371±25
3 мес (n=8)	28,7±2,3	0,8±0,09	30,1±1,1	170±15	315±21
3-я					
14 дней (n=5)	17,9±1,5	2,3±0,1	71,8±3,1	142±8,5	370±14
21 день (n=5)	21,4±1,2	0,87±0,1	28,5±2,8	—	—

Примечание. 1-я группа животных — SGK, 2-я — ХПН, 3-я — ПТГ.

15—16%), отмечалось увеличение ЧСС также на 16—17%. По мере развития уремии у крыс с нефрэктомией регистрировались дальнейший рост АД и снижение ЧСС, вплоть до восстановления контрольного уровня. Снижение ЧСС по мере роста АД отмечалось и у СГК. Так, увеличение АД в среднем на 16% к 24—28-недельному возрасту сопровождалось снижением ЧСС на 12%.

У крыс с субтотальной нефрэктомией через 3 мес в период роста АД и снижения ЧСС имели место нарастание содержания мочевины и креатинина в крови, рост протеинурии, снижение скорости клубочковой фильтрации более чем в 2 раза (см. табл. 1, 2). У СГК в период устойчивой гипертензии отмечалось повышение уровня белка в моче. Данные морфологических исследований, как было отмечено выше, показывают выраженные изменения клубочков у крыс с уремией и отсутствие таковых у СГК того же возраста. Введение крысам экзогенного ПТГ через 14 дней приводило к увеличению АД и ЧСС, пролиферации клеток мезангия и дистрофическим изменениям эпителия канальцев, функциональным нарушениям почек: у этих животных отмечалась выраженная протеинурия (см. табл. 2). Кроме того, на фоне ПТГ у интактных крыс отмечалось снижение уровня ионизированного Са крови (см. табл. 1). Такая реакция может быть связана с длительным введением высоких доз гормона и последующим развитием вторичной резистентности к его периферическому действию, характерной и для ХПН.

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ ВОРОТНОЙ ВЕНЫ

Авторитмическая активность ВВ у всех трех исследованных групп животных (кроме контрольной) в ходе эксперимента изменялась дважды. Сначала регистрировалось увеличение функциональной активности ГМК ВВ (I фаза), которое в последующем сменялось снижением активности вен (II фаза) (см. рис. 1, 2).

У крыс с субтотальной нефрэктомией через 1 мес после операции, когда отмечаются умеренное повышение АД, установившееся после операционного стресса, и начальные изменения в клубочках, свидетельствующие об их функциональном напряжении, регистрируется резкое увеличение функциональной активности ВВ (см. табл. 3). Компьютерный анализ электромиограмм показал увеличение амплитуды фазных сокращений, скорости сокращения и расслабления, амплитуды тетанического тонуса (тонический компонент сокращения), площади под кривой сокращения за 1 мин, а также увеличение выполняемой веной работы (см. табл. 3). О росте последней свидетельствует смещение гиперболы, характеризующей способность вен изменять просвет сосуда при различных уровнях механического напряжения сосудистой стенки, вправо от контрольной (рис. 3). Подобные изменения активности ВВ отмечались у СГК в период ранней гипертензии. Начальные изменения параметров фазно-тонических сокращений ВВ крыс, получавших

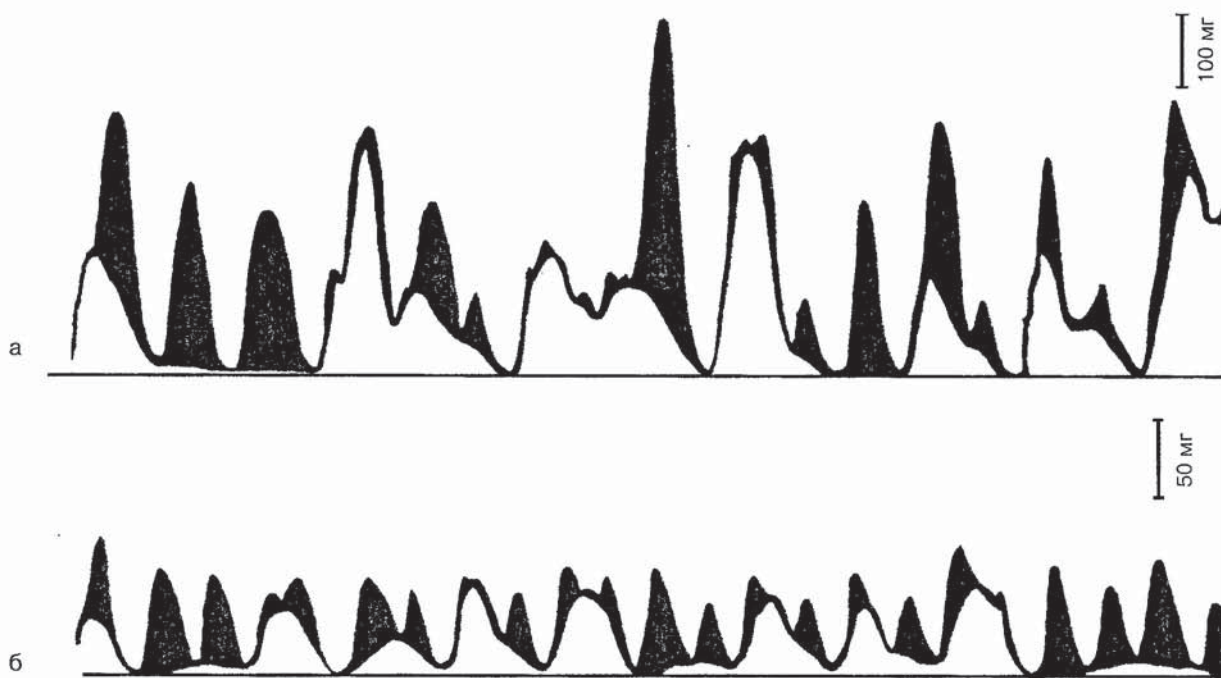


Рис. 2. Функциональная активность воротной вены крыс с экспериментальной ХПН.

а — 1 мес после нефрэктомии; б — 3 мес после операции.

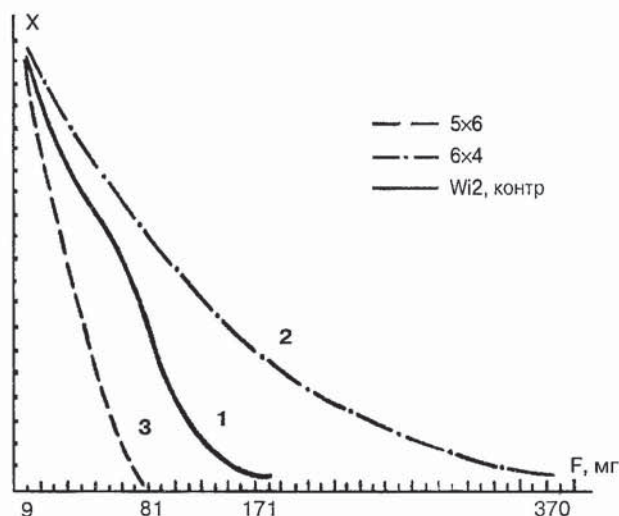


Рис. 3. Гиперболическая зависимость, отражающая изменение просвета сосуда при разных уровнях механического напряжения стенки. Смещение гиперболы вправо от контрольной (1) свидетельствует об увеличении (2), а влево (3) о снижении функциональной активности сосуда.

инъекции ПТГ (через 14 дней), также свидетельствовали о значительном повышении сократительной активности вен (см. табл. 3).

Следовательно, активация ГМК ВВ наблюдается у крыс всех исследованных групп в начальный период изменений (I фаза). Рост амплитуды фазных сокращений и увеличение скорости сокращения, имеющие место у крыс с субтотальной нефрэктомией через 1 мес после операции, у СГК и крыс, инъецированных ПТГ, свидетельствуют об увеличении входа Ca^{2+} в ГМК по быстрым потенциалзависимым кальциевым каналам, ответственным за этот компонент фазно-тонических сокращений ВВ [10].

У СГК, характеризующихся наличием генетически обусловленного дефекта мембраны — увеличенной проницаемостью ГМК для ионов натрия [21], высокая функциональная активность ВВ может быть следствием роста внутриклеточной концентрации натрия и последующей активации Na-Ca обмена (увеличение выхода ионов натрия и входа Ca^{2+} в клетку, сопровождающееся повышением внутриклеточного ионизированного кальция в каждом цикле возбуждения—сокращения) [3].

При субтотальной нефрэктомии повышение активности ГМК ВВ на начальных этапах развития ХПН (1-й месяц после операции) может быть следствием активации транспорта как кальция, так и натрия в миоциты под влиянием ряда физиологически активных веществ, которые накапливаются в крови в связи с уменьшением массы действующих нефронов.

Изменение активности венозных сосудов вследствие активации кальциевого обмена в

ГМК при развитии ранней гипертензии и экспериментальной уремии формирует ряд компенсаторно-адаптивных реакций организма, в том числе сердечно-сосудистой системы.

Учитывая, что в период ранней гипертензии у СГК имеют место высокая активность венозной системы, усиленный венозный возврат и нагрузка сердца объемом [1], а также факт усиления активности вен на начальных этапах развития ХПН и при нагрузке интактных крыс Вистар ПТГ, мы полагаем, что и здесь активация венозной системы может приводить к усилению нагрузки объемом прежде всего правых отделов сердца, а следовательно — к усилению выхода в кровь кардиопептидов, в том числе и ПНП [22]. Кроме того, при развитии уремии у крыс, как у больных с ХПН [2], в связи с уменьшением массы функционирующей почечной паренхимы имеют место снижение деградации ПНП и увеличение его концентрации в крови [22].

По мере развития гипертензии у крыс с уремией, как и у СГК [13] и крыс, инъецированных ПТГ, видимо, имеют место первоначальное понижение концентрации гормона в предсердиях и повышение в крови, приводящие в конечном счете к понижению его синтеза. Снижение синтеза ПНП и последующее понижение его концентрации в крови способствуют реализации токсического действия на сосуды таких сосудистых токсинов, как ренин и ангиотензин II [13, 20, 22], и может быть причиной увеличения АД [13]. Оба вещества воздействуют на интиму сосудов, способствуя экссудации белков плазмы и эритроцитов. Следствием нарушения синтеза ПНП и других кардиопептидов, а также накопления ряда сосудистых токсинов в крови являются срыв адаптации и развитие II фазы изменений авторитмической сократительной активности ВВ.

II фаза изменений — снижение функциональной активности ВВ — регистрировалась у животных всех исследованных групп. Площадь под кривой сокращения ВВ за 1 мин обратно коррелировала с величиной АД. При понижении работы, выполняемой веной (см. рис. 3; табл. 3), отмечалось повышение АД как при развитии стойкой гипертензии у СГК, так и при ее становлении у крыс с субтотальной нефрэктомией. Очевидно, что депрессия сократительной активности вен обусловлена нарушением транспорта кальция или энергообеспечения в ГМК. Снижение функциональной активности вен регистрировалось и у крыс, получавших инъекции ПТГ. У крыс последней группы также отмечалось повышение АД (см. табл. 3).

Учитывая однонаправленность изменений сократительной активности ВВ при действии ПТГ в опытах на изолированных сосудах и при

инфузии ПТГ крысам, а также увеличение концентрации гормона в крови у СГК и крыс с субтотальной нефрэктомией [1], можно полагать, что одним из ведущих факторов, вызывающих изменение обмена кальция в ГМК, а следовательно, изменение активности вен у крыс исследованных нами групп, является ПТГ.

Кроме того, результаты исследования венозной системы (на примере ВВ) у крыс с субтотальной нефрэктомией показали, что при сохранении относительно высокой сократительной активности вен (независимо от сроков нефрэктомии) показатели азотемии были наименьшими, в то время как у животных соответствующих сроков после операции, но характеризующихся снижением активности ВВ, развивалась уремия средней тяжести. Таким образом, активность венозной системы оказывает определенное влияние на развитие не только гипертензии, но и азотемии. Мы полагаем, что фармакологическая коррекция направленная на поддержание активности венозных сосудов (и венозного возврата) и выхода в кровь регулирующих кардиопептидов, может отодвинуть по времени наступление азотемии, обеспечить сохранение механизмов, реализующих адекватные изменения гемодинамики и проницаемости сосудов: магистральных, артериол, венул, капилляров, — а следовательно, и гомеостаз кальция на более длительный период.

ЛИТЕРАТУРА

1. Барабанова В.В., Петрова Н.Б. Функциональная активность венозной системы и электрическое поле сердца при формировании гипертензии // Физиол. журн. СССР.— 1991.— Т. 77, № 9.— С. 210—216.
2. Бауман В.Н. Биохимия и физиология витамина D.— Рига: Зинатне, 1989.— 480 с.
3. Курский М.Д., Костерин С.А., Воробец З.Д. Регуляция внутриклеточной концентрации кальция в мышцах.— Киев: Наук. думка, 1987.— 144 с.
4. Манухина Е.Б. Воротная вена и ее сократительная функция в норме и патологии // Успехи физиол. наук.— 1988.— Т. 19, № 3.— С. 45—46.
5. Меерсон Ф.З., Манухина Е.Б., Пинелис В.Г. Нарушения сократительной функции гладкой мускулатуры воротной вены крыс при эмоционально-болевым стрессе // Кардиология.— 1983.— № 11.— С. 93—98.
6. Меерсон Ф.З., Манухина Е.Б., Досагаамбетова Р.С. Нарушения сократительной функции и адренореактивности воротной вены при эмоционально-болевым стрессе и экспериментальном инфаркте миокарда и их предупреждение с помощью мембрано-протекторов // Кардиология.— 1984.— № 4.— С. 104—108.
7. Пинелис В.Г., Манухина Е.Б., Марков Х.М. Функциональное состояние гладких мышц воротной вены у спонтанно гипертензивных крыс // Бюл. экспер. биол.— 1987.— № 3.— С. 284—286.
8. Пинелис В.Г., Манухина Е.Б., Марков Х.М. Влияние эмоционального стресса на сократимость, адренореактивность и чувствительность к кальцию гладких мышц воротной вены спонтанно гипертензивных крыс // Бюл. экспер. биол.— 1987.— № 2.— С. 152—154.
9. Штейнгольд Е.Ш., Годин Е.А., Колмановский В.Б. Регулирование напряженно-деформированного состояния сосудов и гипертоническая болезнь.— М.: Наука, 1990.— 200 с.
10. Шуба М.Ф., Кочемасова Н.Г. Физиология сосудистых гладких мышц.— Киев: Наук. думка, 1988.— 246 с.
11. Giebisch G., Seldin D.W. The kidney physiology and pathophysiology.— N.Y., 1985.— Vol. 1.— P. 397—426.
12. Greenberg S., Wilborn W. Functional and structural changes in veins in spontaneous hypertension // Arch. Int. Pharmacol. Ther.— 1982.— Vol. 2, N 258.— P. 208—233.
13. Horky K., Tesar V., Lachmanova G. et al. Атриальный натрийуретический фактор и его роль в регуляции электролитного объемного гомеостаза и гомеостаза давления крови // Чехосл.мед.— 1989.— Vol. 12, № 1.— P. 1—21.
14. Lan k., Chan S., Eby B. Evidence for the role of PO₄ deficiency in antihypertensive actions of high calcium diet // Am.J.Physiol.— 1984.— Vol. 246.— P. 324—329.
15. Lucas P.A., Brown R.C., Dueke T. et al. Abnormal vitamin D metabolism, intestinal calcium transport, and bone status in the spontaneously hypertensive rat compared with its genetic control // J.Clin Invest.— 1986.— Vol. 78.— P. 221—227.
16. McCarron D.A., Muther R.S., Plant S.B. Parathyroid hormone. A determinant of post-transplant blood pressure regulation // Amer. J. Kid.Dis.— 1981.— Vol 1.— P. 38—44.
17. McCarron D.A., Lucas P.A., Lacour B. et al. Blood pressure development of the spontaneously hypertensive rat following concurrent manipulations of dietary Ca²⁺ and Na relation to intestinal Ca²⁺ fluxes // J. Clin. Invest.— 1985.— Vol. 76.— P. 1147—1154.
18. McCarron D.A., Shneidman R.J., Lee D.M. Ca²⁺ defects in experimental hypertension: SUR's renal response to chronic infusion of human PTH (1—34). // Kidney Int.— 1987.— Vol. 32, Suppl. 22.— P. 249—253.
19. Nami R., Martinelli M., Zacchei F. et al. Gennaric Calcio ionirratto sierico, parathormone, affivita renimica plasmatica nellipertensione arteriosa essenziale // Minerva Cardiangiol.— 1984.— Vol. 37, N 3.— P. 91—98.
20. Ortola J.V., Ballemann B.G., Brenner B.M. Endogenous ANP augments fractional excretion of P, Ca and Na in rats with reduced renal mass // Amer.J.Physiol.— 1988.— Vol. 255, N 6.— P. 1091—1097.
21. Postnov Y.V., Orlov S.N. Editorial Review. Cell membrane alteration as a source of primary hypertension. // J. Hypertension.— 1984.— Vol. 2, N 1.— P. 1—6.
22. Predel H.G., Bacher A., Kipnovski G., et al. Relationship of plasma concentration of human atrial pressure in patients with progressive chronic renal failure // Klin. Wschr.— 1987.— Bd. 65, N 8.— S. 127—132.
23. Singh R.B., Singh N.K., Mehta P.J., Rastogi S.S. Does calcium aggravate and cause hypertension? // Acta Cardiol.— 1987.— Vol. 62, N 6.— P. 445—467.
24. Webb R.C., Bhalla R.C. Altered calcium sequestration by subcellular fractions of vascular smooth muscle from spontaneously hypertensive rats // J. Mol. Cell Cardiol.— 1976.— Vol. 8.— P. 651—655.
25. Weight G.L., Rankin C.D. Concentrations of ionic and total calcium in plasma of four models of hypertension. // Am. J. Physiol.— 1982.— Vol. 243.— P. 365—370.

Б.А. Ребров

ВОЗМОЖНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ПРОТЕИНУРИИ НАПРЯЖЕНИЯ
У ПРАКТИЧЕСКИ ЗДОРОВЫХ РАБОЧИХPOSSIBLE MECHANISMS OF POST EXERTION PROTEINURIA
IN HEALTHY WORKERS

Кафедра терапии факультета последипломного образования Луганского государственного медицинского университета, Украина

РЕФЕРАТ

Обследованы 53 практически здоровых шахтера, среди них 12 человек с протеинурией (ПН), возникающей после рабочей смены. Все шахтеры и лица контрольной группы обследованы дважды: до- и после рабочей смены. При этом установлено, что у практически здоровых рабочих с ПН активность ренина плазмы (АРП) была значительно ниже, чем у шахтеров без появления ПН, но не отличалась от АРП контрольной группы. У рабочих с ПН уровень альдостерона (А) плазмы крови в базальный период имел тенденцию к повышению, тогда как после рабочей смены значительно снижался. Выделение Pgl_2 у них же до рабочей смены было значительно выше, чем в других группах сравнения, а после работы резко уменьшалось. Соответственно и величина соотношения $\text{TxA}_2/\text{Pgl}_2$ была в базальный период меньше, чем в контрольной группе, а в стимулированный период — больше значений в обеих группах сравнения.

Ключевые слова: шахтеры, ренин—ангиотензин—альдостероновая система, простаноиды, протеинурия напряжения.

ABSTRACT

Fifty three healthy miners were examined, twelve of them had proteinuria developing after working shift. All the miners were examined twice: before and after the working shift. It was established that healthy workers with postexertion proteinuria (P) had lower plasma renin activity (PRA) than the workers without P, but there were no differences from the control PRA. Plasma aldosterone (A) had a tendency to an elevation in the basal period while it was considerably decreased after the working shift. In the P group excretion of Pgl_2 before the working shift was considerably higher than in the other groups and was sharply decreased after work. The ratio $\text{TxA}_2/\text{Pgl}_2$ in urine of the miners with P at the basal period was less than that in the control group and after the working shift it was higher as compared with the other groups.

Key words: miners, renin—angiotensin—aldosterone system, prostanoids, exertion proteinuria.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время все большее внимание нефрологов привлекают так называемые пограничные состояния, когда при отсутствии явных изменений почек и мочевыводящих путей у некоторых людей периодически появляются изменения в моче. К таким состояниям относится, в частности, протеинурия напряжения (ПН).

Как известно, в норме моча человека содержит небольшое количество белка, которое не должно превышать 50 мг/сут или 0,033 г/л [5], источником протеинурии могут быть как плазменные, так и тканевые белки почки и других органов. При этом среди более чем 30 интактных или частично разрушенных белков плазмы, идентифицированных в моче здоровых людей

после физической нагрузки, альбумин составляет более 80% [7]. Однако точные механизмы протеинурии неясны [3].

Установлено, что чрезмерные физические нагрузки могут вызывать резкое увеличение альбуминурии, вплоть до 5000% [2], причем протеинурия напряжения выявляется у 20% здоровых лиц (в том числе спортсменов) после резкого физического напряжения [4].

Подземные горнорабочие угольных шахт выполняют во время рабочей смены работы, связанные с максимальными физическими нагрузками в условиях нагревающего микроклимата, что обуславливает высокий уровень заболеваемости почек и мочевыводящих путей. В связи с этим ранняя диагностика и предупреждение заболеваний имеет большое значение.

Целью настоящей работы явилось изучение возможных механизмов развития протеинурии после выраженной физической нагрузки у практически здоровых шахтеров.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Работа основана на результатах обследования 53 практически здоровых шахтеров, отобранных из 750 подземных рабочих угольной шахты после физикального и лабораторного обследования, а также 20 здоровых лиц контрольной группы. Всем рабочим проводился экспресс-анализ мочи на содержание кетонов, глюкозы, белка (чувствительность к альбумину при концентрации больше 0,1 г/л), гемоглобина и эритроцитов при помощи диагностических полосок LACHEMA (Чехия). Наблюдавшиеся лица с выявленными изменениями в дальнейшем подвергались тщательному обследованию, включающему ультразвуковое, рентгенологическое и лабораторное. В результате проведенных исследований была выделена группа практически здоровых рабочих (12 человек) с появлением протеинурии после рабочей смены (альбуминурия от 0,1 до 0,2 г/л).

В дальнейшем все рабочие обследовались дважды, до — (базальный уровень) и непосредственно после рабочей смены (стимулированный уровень), причем мочу для исследования собирали во флаги в течение всей рабочей смены. У всех обследуемых определяли содержание электролитов и креатинина в крови и моче по общепринятым методикам. Уровни проста-

циклина (по стабильному метаболиту 6-кетопгF_{1α}), тромбоксана A₂ (по стабильному метаболиту TxB₂) и пгF_{2α} в моче, активность ренина плазмы крови (АРП), уровень альдостерона (А) и вазопрессина (Vas) плазмы крови определяли радиоиммунологическим методом. При этом использовались стандартные коммерческие наборы реактивов производства Института изотопов Венгерской Академии наук, SB-REN-2 и SB-ALDO-2 производства фирмы CIS (Франция) и «Vasopressin-Rapid» (Швейцария). Радиометрию образцов осуществляли на компьютерной установке «Гамма-12» в автоматическом режиме. Лица контрольной группы обследованы теми же методами, в те же временные интервалы, но без выполнения физических нагрузок.

Вместе с анализом абсолютных уровней исследуемых ингредиентов определяли скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по клиренсу эндогенного креатинина, выделение (UVx), клиренсы (Cx) и фракционную экскрецию (FEx) электролитов, а также соотношение тромбоксан/простациклин (TxA₂/pгI₂).

Полученные данные сравнивали не только с показателями контрольной группы, но и с результатами обследования других шахтеров, без появления ПН.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Данные о содержании электролитов и некоторых расчетных показателей представлены в табл. 1.

Таблица 1
Основные показатели водно-солевого обмена у рабочих с постнагрузочной протеинурией (X±m)

Показатели	Группы					
	Контрольная (n=20)		Шахтеры без изменений в моче (n=41)		Шахтеры с постнагрузочной протеинурией (n=12)	
	Базальный уровень	Стимулированный уровень	Базальный уровень	Стимулированный уровень	Базальный уровень	Стимулированный уровень
РК, ммоль/л	4,27±0,12	4,13±0,15	4,06±0,05	3,9±0,07	3,87±0,15	3,83±0,12
UK, ммоль/л	50,3±5,8	72,9± 8,2**	27,1±2,2***	48,5± 4,2**	27,3±4,4***	47,4±7,9**
UVK, мкмоль/мин	31,5±3,4	61,4±11,4**	20,8±1,6***	37,8±3,6***	20,7±2,5***	42,0±8,5***
СК, мл/мин	7,2±0,6	14,3±2,5**	5,06±0,4***	9,4±0,9***	5,3±0,6***	8,9±3,2***
FEK, %	5,9±0,8	11,0±1,0**	5,0±0,4	8,9±0,5**	6,3±1,2	9,0±0,9**
PNa, ммоль/л	139,2±1,2	140,8± 1,6	136,2±0,9	136,6±1,0	130,5±2,1*,***	130,3±1,0*,***
UNa, ммоль/л	150,1±6,1	117,3± 8,4**	140,4±4,8	134±4,6***	107,3±12,5*,***	115,6±11,5
UVNa, мкмоль/мин	103,6±10,8	99,8±11,7	108,9±7,2	112,6±7,2	86,7±12,9	102,0±12,9
CNa, мл/мин	0,747± 0,08	0,709±0,09	0,79±0,05	0,84±0,06	0,66±0,09	0,78±0,1
FENa, %	0,63±0,07	0,63±0,07	0,78±0,05	0,75±0,05	0,85±0,36	0,66±0,09
PCr, ммоль/мин	0,065±0,006	0,075±0,005	0,076±0,03	0,082±0,004	0,053±0,007*	0,052±0,001*,***
UCr, ммоль/мин	13,9±1,3	13,05±0,97	11,0±0,5	11,2±0,5	7,55±1,7*,***	7,8±0,9*,***
СКФ, мл/мин	130,7±13,3	126,0±14,7	122,9±9,4	124,3±14,4	118,3±11,9	124,4±13,8

* Достоверность различий с группой шахтеров без патологии.

** Достоверность различий в группе между базальным и стимулированным уровнем.

*** Достоверность различий с контрольной группой.

Примечание. Здесь и в табл. 2: p<0,05.

Уровень калия в плазме крови (РК) во всех обследуемых группах существенно не различался. Содержание К в моче (УК) у шахтеров с ПН было почти вдвое ниже, чем в контрольной группе ($p<0,05$), но не отличалось от показателей группы шахтеров без патологических изменений в моче. В стимулированный период у всех обследованных наблюдалось значительное увеличение концентрации калия в моче, $p<0,05$. При этом УК у рабочих с ПН оставалось ниже, чем в контрольной группе ($p<0,05$), и существенно не различались с группой шахтеров без патологических изменений в моче. Изменения выделения и клиренса К были аналогичны изменениям уровня К в моче. Фракционная экскреция К (ФЕК) во всех сравниваемых группах была практически одинаковой в оба периода исследования. Однако отмечено достоверное увеличение ФЕК в стимулированный период по сравнению с базальным во всех рассматриваемых группах.

Уровень натрия в крови (РNa) у шахтеров с ПН в оба периода исследования был ниже, чем в других группах ($p<0,05$), но не различался в зависимости от фазы исследований. Содержание Na в моче (UNa) у рабочих с ПН в базальный период было ниже, чем в контрольной группе и в группе шахтеров без патологических изменений в моче ($p<0,05$). В стимулированный период по сравнению с базальным UNa у шахтеров с ПН практически не изменялось, тогда как в контрольной группе отмечено его значительное снижение. После рабочей смены UNa у шахтеров с ПН и в контрольной группе существенно не различались. В то же время стимулированный UNa у рабочих без патологии был достоверно выше, чем в контрольной группе ($p<0,05$). Выделение, клиренс и фракционная экскреция Na существенно не различались во всех сравниваемых группах.

Как видно из табл. 1, уровень креатинина в крови (PCr) у рабочих с ПН оказался ниже, чем

у шахтеров без патологических изменений в моче ($p<0,05$) и существенно не отличался от показателей контрольной группы. После рабочей смены PCr у лиц с ПН не изменился, тогда как в контрольной группе и у шахтеров без патологии отмечалась тенденция к увеличению. Вследствие этого PCr у рабочих с ПН в стимулированный период был достоверно ниже, чем в основной группе шахтеров и контрольной группе ($p<0,05$). Содержание креатинина в моче (UCr) у рабочих с ПН было значительно ниже, чем в других сравниваемых группах, в оба периода исследования ($p<0,05$).

Скорость клубочковой фильтрации во всех обследуемых группах достоверно не различалась.

Изменения ренин—ангиотензин—альдостероновой системы (РААС), синтеза Pg и вазопрессина показаны в табл. 2.

Как видно из таблицы, АРП у рабочих с ПН практически не отличалась от таковой в контрольной группе, но была значительно ниже, чем у шахтеров без патологических изменений в моче ($p<0,05$). После рабочей смены отмечена некоторая тенденция к снижению АРП во всех обследуемых группах. При этом стимулированная АРП у рабочих с ПН оставалась более низкой, чем у шахтеров без патологии в моче ($p<0,05$).

Уровень А в крови рабочих с ПН в базальный период был выше, чем в других группах, однако из-за большого разброса данных это различие оказалось недостоверным. В стимулированный период у лиц с ПН происходило резкое снижение содержания А в крови ($p<0,05$), что наблюдалось, хотя и в меньшей степени, и в контрольной группе. В то же время у рабочих без патологии в моче стимулированный уровень А практически не менялся. В результате этого стимулированный уровень А у рабочих с ПН был ниже, чем в группе шахтеров без патологии ($p<0,05$).

Базальная экскреция ТхВ₂ во всех группах была практически одинаковой. В стимулиро-

Таблица 2
Изменения РААС и синтеза Pg у рабочих с постнагрузочной протеинурией ($\bar{X} \pm m$)

Показатели	Группы					
	Контрольная группа (n=20)		Шахтеры без изменений в моче (n=41)		Шахтеры с постнагрузочной протеинурией (n=12)	
	Базальный уровень	Стимулированный уровень	Базальный уровень	Стимулированный уровень	Базальный уровень	Стимулированный уровень
АРП, нг/(мл·ч)	2,29±0,33	2,01±0,28	3,0±0,36***	2,87±0,47***	2,2±0,36*	1,71±0,8*
А, пг/мл	133,7±11,0	99,5±11,9**	140,8±12,3	138,5±17,8***	171,7±37,7	64,2±17,9*,**
ТхВ ₂ , пг/мл	222,7±44,4	100,4±10,6**	237,2±21,3	204,4±22,9***	293,3±42,9	274,0±39,4***
6-кетогФ ₁ , пг/мл	45,9±6,1	57,3±7,3	90,9±9,7***	106,6±15,4***	143,2±36,3*,***	82,0±14,5**
ТхВ ₂ /6-кетогФ ₁	4,61±0,58	1,93±0,26**	3,0±0,41	2,1±0,32**	2,68±0,73***	3,69±0,66*,***
РгF ₂ , пг/мл	416,5±56,6	390,9±62,9	481,8±42,8	462,5±45,2	559,3±120,6	341,4±108,0
Vas, пг/мл	2,73±0,71	2,42±1,1	1,52±0,36	1,46±0,07	2,3±1,3	1,52±0,24

ванный период выделение TxB_2 у шахтеров практически не менялось, а в контрольной группе уменьшалось в 2 раза и становилось значительно ниже, чем у шахтеров с ПН ($p < 0,05$). Показатели в обеих группах шахтеров как в базальный, так и в стимулированный периоды значительно не различались.

Уровень 6-кето $\text{Pgf}_{1\alpha}$ в моче до рабочей смены у рабочих с ПН был выше, чем у шахтеров без изменений в моче ($p < 0,05$), и втрое превышал показатели в контрольной группе ($p < 0,01$). После рабочей смены выделение 6-кето $\text{Pgf}_{1\alpha}$ с мочой у рабочих с ПН по сравнению с исходным уровнем значительно уменьшалось ($p < 0,05$), тогда как в других сравниваемых группах не изменялась. Вследствие этого различия в стимулированном выделении 6-кето $\text{Pgf}_{1\alpha}$ во всех группах были несущественными.

Соотношение $\text{TxB}_2/6\text{-кетоPgf}_{1\alpha}$ до рабочей смены у рабочих с ПН было значительно ниже, чем в контрольной группе ($p < 0,05$). В стимулированный период у лиц с ПН была отмечена тенденция к увеличению исследуемого показателя ($p > 0,05$), тогда как в контрольной группе и группе шахтеров без изменений в моче индекс $\text{TxB}_2/6\text{-кетоPgf}_{1\alpha}$ значительно снижался ($p < 0,05$). При этом, величина соотношения $\text{TxB}_2/6\text{-кетоPgf}_{1\alpha}$ у рабочих с ПН становилась существенно выше, чем в сравниваемых группах ($p < 0,05$).

Базальный уровень $\text{Pgf}_{2\alpha}$ у рабочих с ПН в среднем был выше, чем в других группах, но вследствие большого разброса данных его повышение оказалось недостоверным ($p > 0,05$). В стимулированный период различия между обследуемыми группами также оказались не существенными.

Изменения содержания вазопрессина во всех обследуемых группах носили характер статистически недостоверных тенденций.

При анализе корреляций в объединенной выборке рабочих — шахтеров в базальный период установлена взаимосвязь между АРП и уровнем креатинина в моче ($r = 0,68$; $p < 0,05$), а также обратная связь с уровнем К в крови ($r = -0,651$; $p < 0,05$). После работы была обнаружена корреляция между уровнем А и креатинина в плазме крови ($r = 0,584$; $p < 0,05$). Интересно отметить, что до работы экскреция 6-кето Pgf_1 отрицательно коррелировала только с уровнем Na в крови ($r = -0,742$; $p < 0,01$), а TxB_2 — с уровнем Na в моче ($r = -0,785$; $p < 0,01$), а также его выделением ($r = -0,694$; $p < 0,01$) и клиренсом ($r = -0,812$; $p < 0,01$). В то же время после работы определялась сильная положительная корреляция выделения стабильного метаболита простаглицина — 6-кето $\text{Pgf}_{1\alpha}$ с уровнем К в моче ($r = 0,713$; $p < 0,01$) и его выделением ($r = 0,765$; $p < 0,01$).

Таким образом, установлено, что у рабочих с ПН как до, так и после рабочей смены определялся более низкий уровень Na и креатинина в крови и моче. Наряду с этим, АРП у шахтеров с ПН также была значительно ниже, чем у шахтеров без появления ПН, но не отличалась от АРП в контрольной группе. Уровень А плазмы крови в базальный период имел тенденцию к повышению, тогда как после рабочей смены уровень его значительно снижался. Уровень Pgl_2 до рабочей смены был значительно выше, чем в других сравниваемых группах, а после работы резко снижался. Соответственно и величина соотношения $\text{TxB}_2/\text{Pgl}_2$ была в базальный период меньше, чем в контрольной группе, а в стимулированный период — больше показателей в обеих сравниваемых группах.

ОБСУЖДЕНИЕ

Большинство авторов относят протеинурию вследствие значительной физической нагрузки к внеклубочковой протеинурии, связанной с перераспределением тока крови и относительной ишемией проксимальных канальцев [4,5]. Кроме того, установлено, что физическая нагрузка ведет к уменьшению почечного кровотока и снижению СКФ [1]. Однако в экспериментах на собаках показано, что снижение почечного давления происходит лишь до 60 мм рт.ст., а затем ангиотензин II начинает действовать избирательно на эфферентную артериолу и вызывает повышение СКФ до нормальных величин [8, 9]. В настоящем исследовании у шахтеров без ПН как до, так и после рабочей смены отмечен высокий уровень АРП. В то же время у шахтеров, также получающих тяжелые физические нагрузки, но с ПН АРП была достоверно ниже в оба периода исследования, чем в предыдущей группе, и не отличалась от показателей АРП контрольной группы. Поэтому, возможно, что у рассматриваемой группы рабочих для поддержания нормальной СКФ были задействованы другие механизмы.

В целом ряде работ указывается на то, что TxA_2 и Pgl_2 оказывают выраженное влияние на почечный кровоток, и в частности на тонус эфферентной артериолы. При этом считается, что многие эффекты РААС опосредуются через систему локального почечного синтеза простаноидов [6, 7, 8]. В проведенном нами исследовании у рабочих с ПН исходно установлены более низкие, чем у других рабочих, соотношения $\text{TxB}_2/6\text{-кетоPgf}_{1\alpha}$ (стабильных метаболитов тромбоксана и простаглицина) за счет достоверного увеличения экскреции 6-кето $\text{Pgf}_{1\alpha}$, а в стимулированный период — значительное его увеличение за счет резкого снижения 6-ке-

то Pgf_1 и довольно высокого уровня выделения TxV_2 . Наряду с этим, в базальный период отмечается обратная корреляция 6-кето $\text{Pgf}_{1\alpha}$ с PNa и TxV_2 с UNa , UVNa и CNa . В стимулированный период установлена прямая корреляция 6-кето $\text{Pgf}_{1\alpha}$ с UK и UVK .

Остается неясным некоторое снижение концентрации Na в крови у рабочих с ПН как до, так и после рабочей смены, что требует дальнейшего изучения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Все вышеизложенное позволяет предположить, что у рабочих с ПН в условиях получения максимальных физических нагрузок в неблагоприятных микроклиматических условиях ведущую роль в поддержании почечного кровотока на нормальном уровне играют простаноиды, которые действуют, вероятно, независимо от РААС. Это происходит, по-видимому, за счет поддержания высокого уровня тромбоксана A_2 и простациклина до рабочей смены и резкого падения, хотя и не до нормальных величин, простациклина при достаточно высоком уровне тромбоксана A_2 . Возможно, что простагландин-новый путь поддержания почечного кровотока

способствует появлению феномена постнагрузочной протеинурии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Букаев Ю.Н., Гусев Б.С., Даренков А.Ф. и др. Воздействие интенсивных физических нагрузок на функциональное состояние почек // Урол. и нефрол.—1989.—№ 2.— С.3—7.
2. Клар С. Почка и гомеостаз в норме и при патологии: Пер.с англ.— М: Медицина, 1987.— 446 с.
3. Плоткин В.Я. Механизмы протеинурии при нефротическом синдроме // Нефротический синдром / Ред. С.И.Рябов.— СПб.: Гиппократ, 1992.— С. 56—73.
4. Полянцева Л.Р., Тареева И.Е. Протеинурия и нефротический синдром // Нефрология / Ред. И.Е.Тареева.— М., 1995.— Т. 1.— С. 241—269.
5. Свунцицкий А.С., Билуцка Г.О. Лабораторные инструментальные методы исследования у больных нефропатией // Нефрология / Ред. Л.А.Пирог.— К.: Здоровье, 1995.— С. 13—44.
6. Breyer M.D., Bard K.F. Arachidonic acid metabolites and the kidney // The kidney / Ed. B.M.Brenner.— Philadelphia, 1996.— Vol. 1.— P. 754—788.
7. Glasscock R.J. Proteinuria // Textbook of Nephrology / Eds. S.R.Massry, R.J.Glasscock.— Baltimore, 1989.— P. 530—534.
8. Sato H., Goto F. Mechanism of support the glomerular filtration rate by decreasing perfusion pressure for the renin-angiotensin system and thromboxane in dogs kidney // Folia Pharmacol. Jap.—1987.— Vol.90, N 4.— P. 195—203.
9. Yoshioka T., Mitarai T., Kon V. et al. Role for angiotensin II in an overt functional proteinuria // Kidney Int.— 1986.— Vol. 30, N 4.— P. 538—545.

© С.В.Дятлова, А.Н.Шишкин, 1997
УДК 616.611-002.2+616.12-008.331.1]-085.275

С.В.Дятлова, А.Н.Шишкин

ЭДНИТ (ИНГИБИТОР АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА) В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ХРОНИЧЕСКИМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

EDNYT (ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME INHIBITOR) IN TREATMENT OF PATIENTS WITH ESSENTIAL HYPERTENSION AND CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

Кафедра внутренних болезней № 2 Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И.Мечникова, Россия

РЕФЕРАТ

Обследовано 54 больных эссенциальной гипертензией (ЭГ) и хроническим гломерулонефритом с артериальной гипертензией (АГ), в возрасте от 18 до 60 лет, леченных ингибитором ангиотензинпревращающего фермента эднитом (эналаприла малеат). Терапия эднитом проводилась больным со стабильной, высокой, резистентной к предшествующей терапии АГ. Дозы, необходимые для достижения достаточного антигипертензивного эффекта, колебались от 5 до 40 мг/сут. Продолжительность лечения составила в среднем 4 нед. При лечении эднитом отмечены достоверное увеличение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) на 20%, снижение протеинурии (на 68%), уменьшение содержания мочевой кислоты (на 15%) и выраженности микрогематурии. У этих больных наблюдалось снижение уровня артериального давления (систолического — на 24%, диастолического — на 15%). Эднит хорошо стабилизировал уровень артериального давления в течение суток. У всех пациентов отмечено улучшение субъективного состояния, была хорошая переносимость препарата, не было аллергических реакций. Проведенное исследование не подтвердило наличия корреляций между морфологической формой гломерулонефрита и эффективностью лечения. Таким образом, использование эднита у больных хроническим гломерулонефритом с АГ и у больных ЭГ показало достаточно высокую эффективность этого вида терапии.

Ключевые слова: ингибитор ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), эднит (эналаприла малеат), функция почки, артериальная гипертензия.

ABSTRACT

Fifty four patients with essential hypertension and chronic glomerulonephritis with arterial hypertension aged from 18 to 60 years were treated with ednyt (enalapril maleate). All of them suffered from high arterial hypertension, resistant to traditional therapy. Ednyt was effective at a dosage from 5 to 40 mg per day. The patients were observed during 4 weeks of treatment. The treatment resulted in significantly increased glomerular filtration rate (by 20%), decrease of daily proteinuria (by 68%), of the content of serum uric acid (by 15%) and microhematuria. In these patients the blood pressure levels were decreased (systolic — by 24,0%, diastolic — by 15,0%). Ednyt had a good stabilizing effect upon blood pressure during the day. All the patients showed marked improvement of their condition. The medicine was well endured. No allergic reactions were noted. No correlation between the morphology of glomerulonephritis and effectiveness of the treatment was found out. Thus, ednyt was shown to be highly effective in treatment of patients with chronic glomerulonephritis with arterial hypertension and in treatment of essential hypertension.

Key words: angiotensin converting enzyme inhibitors (ACE inhibitors), ednyt (enalapril maleate), kidney, functions, arterial hypertension.

ВВЕДЕНИЕ

Почечные заболевания являются наиболее распространенной причиной вторичной артериальной гипертензии (АГ). Среди нефропатий,

имеющих значение в развитии гипертензии, первое место по частоте занимает гломерулонефрит [12]. Артериальная гипертензия (АГ) при гломерулонефрите рассматривается как наиболее характерное проявление почечного

заболевания [1, 10, 11]. При этом отмечаются стойкость и тяжесть гипертензии при ХГН по сравнению с другими нефропатиями [12]. По мере увеличения продолжительности гломерулонефрита частота наиболее тяжелых форм АГ нарастает [10]. АГ может быть первым клиническим проявлением хронического гломерулонефрита (ХГН), но чаще возникает на фоне длительно текущего мочевого синдрома [9]. Встречается этот синдром примерно у $1/3$ больных ХГН и традиционно рассматривается как один из наиболее характерных проявлений поражения почек. При ХГН с нефротическим синдромом АГ встречается реже, однако ее появление прогностически неблагоприятно [9].

В настоящее время получены данные, указывающие на более частое развитие гипертензии в дебюте у больных ХГН с наследственной отягощенностью по АГ [10]. Формирование АГ в финальных стадиях болезни у больных без наследственной отягощенности может быть связано с развитием тубулоинтерстициальных и склеротических изменений в почках, которые нарастают по мере увеличения продолжительности заболевания [6].

Патогенез гипертензионного синдрома связывают с тремя основными механизмами: задержкой натрия и воды; активацией прессорной системы; снижением функции депрессорной системы [5, 10, 12].

При склерозе почечной паренхимы, с одной стороны, происходит активация ренин—ангиотензин—альдостероновой системы (РААС), а с другой — утрата антидепрессорной функции почек. Роль их соотношения как ведущего механизма неодинакова при различных нефропатиях. Клиническая картина гипертензионного синдрома определяется его выраженностью, степенью поражения сердца и сосудов, активностью нефропатии, состоянием функции почек [9, 11].

Как стало известно в последние годы, одной из главных причин прогрессирования ХГН и развития склеротических процессов является нарушение внутриспочечной гемодинамики с развитием внутриклубочковой гипертензии и гиперфилтрации [1, 4, 7, 13]. При этом системная АГ может выступать как одна из составляющих развития гломерулосклероза [4, 7], поэтому АГ оказывает серьезное влияние на течение гломерулонефрита.

Ранее нами были проведены исследования, которые показали, что пятилетняя выживаемость больных мембранозно-пролиферативным гломерулонефритом с АГ составила 22%, а при мембранозно-пролиферативном гломерулонефрите без АГ — 68% [9]. Таким образом, АГ вместе с другими факторами (процессом глобально склерозированных клубочков, атрофией ка-

нальцев, клиренсом креатинина) имеет большое значение для прогноза ХГН.

На современном этапе среди спектра гипотензивных средств свойствами одновременно снижать системное и внутриспочечное давление обладают ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), что делает их препаратами выбора при гипотензивной терапии у нефрологических больных [1, 4, 7, 14, 26].

Эта группа постоянно пополняется новыми лекарственными средствами, отличающимися друг от друга фармакокинетическими и фармакодинамическими свойствами. В настоящее время число препаратов этого класса приближается к 20. Одним из представителей этой группы является эднит.

Препарат эднит (эналаприла малеат) производится фирмой «Гедеон Рихтер», Будапешт, Венгрия, в отличие от каптоприла является новым несульфгидрильным ингибитором АПФ пролонгированного действия, оказывающим гипотензивное действие при гипертонической болезни и при АГ почечного генеза. При пероральном введении эднит быстро абсорбируется в желудочно-кишечном тракте; эналаприла малеат подвергается гидролизу в печени, превращаясь в энаприлат. Препарат воздействует на РААС путем ингибирования АПФ. АПФ, в свою очередь, катализирует превращение ангиотензина I в ангиотензин II — наиболее мощный физиологический вазоконстриктор в организме — и деградацию брадикинина — наиболее мощного физиологического вазодилатора.

Целью работы было изучение клинической эффективности, переносимости и безвредности эднита, а также его влияния на основные функции почек у больных ХГН с АГ и у больных эссенциальной гипертензией (ЭГ).

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В настоящем клиническом исследовании участвовали 54 больных, в том числе 24 мужчины и 30 женщин. Из них 26 больных — ХГН с синдромом АГ в возрасте от 18 до 60 лет, средний возраст ($32,6 \pm 4,2$) года и длительностью заболевания от 1 до 12 лет, средняя продолжительность болезни составила ($9,2 \pm 2,2$) года. С ЭГ — 28 пациентов, в возрасте от 22 до 67 лет и длительностью заболевания от $1\frac{1}{2}$ до 23 лет, средняя продолжительность болезни составила ($8,2 \pm 2,1$) года. Все больные находились в нефрологическом отделении в период с сентября 1994 по апрель 1997 г.

Морфологическое исследование биоптатов почек произведено у 18 больных. Выявлены следующие варианты ХГН: у 11 — мезангиально-пролиферативный гломерулонефрит, у 6 —

мембранозно-пролиферативный и у 1 — мембранозный гломерулонефрит. Функция почек была сохранной у 22 больных и снижена — у 4 (содержание креатинина в сыворотке от 0,2 до 0,36 ммоль/л).

Антигипертензионную терапию получали ранее 22 из 54 больных. Наиболее часто больные принимали нифедипин и В-блокаторы. Сопутствующие заболевания имелись у 18 больных: ИБС — у 12, сахарный диабет — у 2, сердечная недостаточность — у 4 больных.

Эднит первоначально назначали по 5 мг/сут однократно после недельного плацебо-периода. При отсутствии эффекта через 1 нед дозу повышали индивидуально до 10–20 мг/сут. Если АД все же снижалось неадекватно в течение следующей недели, то дополнительно применяли гидрохлортиазид в суточной дозе 25 мг утром или другой диуретик (фуросемид, 40 мг/сут). При проведении терапии больным рекомендовалась диета с ограничением поваренной соли до 5 г/сут. Продолжительность лечения составила 4 нед. В отдельных случаях были отступления от общей схемы лечения.

Исходно и в процессе лечения у всех пациентов определяли частоту пульса и измеряли АД (по Короткову) в положении больного сидя, дважды с 5-минутным интервалом.

В качестве критериев оценки антигипертензионного эффекта назначаемых препаратов были выбраны следующие: положительный эффект — снижение систолического АД (САД) на 20 мм рт. ст., диастолического АД (ДАД) — на 10 мм рт. ст. или достижение АД 140/90 мм рт. ст., отсутствие эффекта — если не наблюдалось снижение АД или имелся его подъем.

У всех пациентов до лечения и в его процессе (на 4-й неделе), наряду с клиническим исследованием, проводили комплексную оценку функционального состояния почек, включающую различные методы исследования: биохимическое определение содержания мочевины, креатинина, электролитов крови и мочи; белков, белковых фракций, скорость клубочковой фильтрации и реабсорбируемую фракцию воды определяли по клиренсу эндогенного креатинина — проба Реберга, титруемые кислоты и аммиак, суточную протеинурию измеряли общепринятым методом с сульфасалициловой кислотой; клинический анализ крови, общий анализ мочи, пробу по Зимницкому и с водной депривацией.

Оценивались изменения глазного дна, данные специальных и инструментальных исследований (электрокардиография, рентгенография, обзорная и экскреторная урография, изотопная ренография, данные ультразвукового исследования почек).

Полученные результаты обрабатывали статистически и оценивали с использованием критерия Стьюдента. Различия считали статистически достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Влияние ингибитора АПФ эднита на системное АД исследовали у всех больных ХГН и ЭГ. Анализ изменений АД проводился отдельно в каждой из этих групп (табл. 1).

В группе больных ХГН с синдромом АГ и у больных ЭГ уже через 4 нед от начала лечения обнаружен выраженный гипотензивный эффект препарата. При сравнении с исходными данными отмечено достоверное снижение САД ($p < 0,0001$), ДАД ($p < 0,005$). Систолическое АД за период наблюдения снизилось на 34,9 мм рт. ст. (24%), диастолическое — на 19,4 мм рт. ст. (15%), причем в первые 2 нед лечения АД снижалось в большей степени, чем в последующие 2 нед. Гипотензивный эффект эднита сопровождался развитием отчетливой положительной динамики изменений на глазном дне (у 7 из 13 пациентов).

Следует отметить, что эффективность у больных ЭГ была примерно такой же (84%), как у больных ХГН с АГ (86%). У 86,7% пациентов, включенных в исследование, удалось достичь желаемого уровня АД. После назначения эднита эффект наблюдался с 1-го дня от начала лечения. Эднит хорошо стабилизировал АД в течение суток. У некоторых больных отмечено кратковременное снижение эффекта на 5–7-е сутки лечения, при этом добавление мочегонных препаратов (фуросемид, 40 мг, или гипотиазид, 25 мг) в течение 2–3 дней было достаточным для нормализации АД. Длительный прием эднита не приводил к привыканию, и не требовалось увеличения его доз. Антигипертензивный эффект не отмечен лишь у 4 (7,4%) боль-

Таблица 1
Динамика артериального давления
в процессе лечения эднитом

Группа больных	Срок наблюдения		
	Исходно	7 дней	4 нед
Больные ХГН с АГ (n=26)			
САД (мм рт. ст.)	183,3±8,4	151,3±4,1**	143,3±3,1**
ДАД (мм рт. ст.)	109,0±4,9	92,0±3,2**	86,6±2,4**
Больные ЭГ (n=28)			
САД (мм рт. ст.)	170,6±5,5	146,3±4,7**	136,0±3,2**
ДАД (мм рт. ст.)	109,0±3,9	93,0±2,3*	85,3±2,3**

Примечание. Различия достоверны по сравнению с исходными значениями: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,0001$.

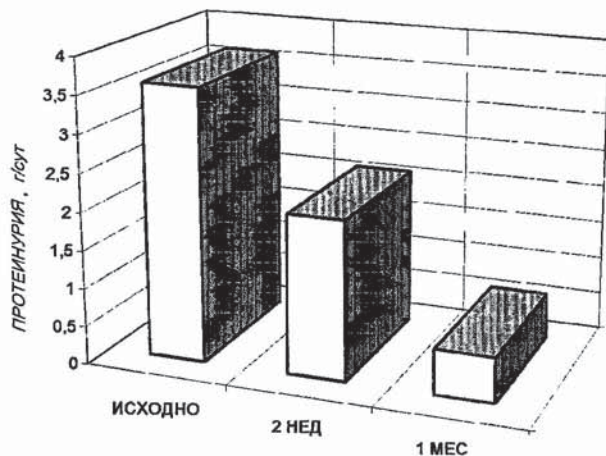


Рис. 1. Динамика протеинурии в процессе лечения эднитом.

ных преимущественно с тяжелой формой АГ.

Терапия эднитом приводила к улучшению субъективного состояния больных (уменьшение головных болей, головокружение, улучшение настроения, памяти, нормализация сна), что свидетельствует об улучшении качества жизни у этих больных.

Дозы, необходимые для достижения достаточного антигипертензивного эффекта, колебались от 5 до 40 мг/сут и составили: в группе больных ХГН с АГ в среднем $(13,8 \pm 2,2)$ мг/сут, в группе больных ЭГ — в среднем $(12,2 \pm 1,1)$ мг/сут.

Выгодным отличием ингибиторов АПФ, в том числе эднита, от других вазодилататоров (например, апрессина, празозина, нифедипина) является отсутствие их влияния на ЧСС. При длительной терапии эднитом в среднем по группе показатели ЧСС не отличались от показателей до лечения. Частота сердечных сокращений до лечения составляла в среднем 76,7 в 1 мин, после лечения — 75,8 в 1 мин.

Протеинурия в настоящее время также рассматривается в числе причин развития гломерулосклероза. В нашем исследовании протеину-

рию определяли у 54 больных. У 28 (51,9 %) больных, получавших эднит, суточная протеинурия достоверно снизилась с $(3,2 \pm 0,69)$ г/сут к началу исследования до $(0,64 \pm 0,49)$ г/сут через 1 мес ($p < 0,05$). Антипротеинурический эффект препаратов выявлялся к концу 1-го месяца лечения и составлял 68% от исходного (рис. 1). У 7 больных уровень протеинурии сохранялся. Отсутствие антипротеинурического эффекта могло быть связано с повышенным потреблением соли, так как свободное потребление натрия препятствует снижению протеинурии при лечении ингибиторами АПФ. Исходный уровень протеинурии достоверно отличался у больных с хроническим гломерулонефритом и эссенциальной гипертензией. У 16 (57,1 %) больных эссенциальной гипертензией суточная протеинурия до лечения была в пределах нормальных значений и в процессе наблюдения не увеличивалась. Важным для замедления прогрессирования почечной недостаточности является свойство ингибитора АПФ эднита уменьшать протеинурию.

В нашем исследовании при лечении эднитом уровень креатинина не нарастал даже у больных с начальными изменениями функции почек.

До назначения эднита СКФ у обследуемых больных колебалась в пределах 50–180 мл/мин и составляла в группе больных ХГН с АГ $(68,6 \pm 6,8)$ мл/мин и в группе больных ЭГ — $(107,0 \pm 10,4)$ мл/мин (табл. 2). По уровню СКФ больные распределялись следующим образом: СКФ > 120 мл/мин имела место у 12 больных, СКФ в пределах нормальных величин — у 24 и снижение СКФ — у 18.

Динамика СКФ в процессе лечения эднитом была следующей: снижение имело место у 15 человек, повышение — у 18. У больных с исходно сниженной СКФ наблюдалось более существенное ее повышение. Из 5 человек, имевших исходное увеличение клиренса креатинина, СКФ уменьшилась у 4. У 1 больного СКФ увеличилась, однако у этого больного имела место массивная суточная потеря белка (СПБ), достигшая 11,1 г/сут. Важно отметить, что СПБ у этого больного снизилась через 4 нед лечения до 5,8 г/сут.

Снижение СКФ закономерно сопровождалось уменьшением СПБ. В этой группе исходное повышение клиренса креатинина имело место у 4 больных. Из оставшихся 11 человек этой группы до лечения СПБ была массивной у всех 11.

Таким образом, проведенный анализ показал, что под влиянием эднита закономерным было увеличение СКФ. Однако эта динамика должна рассматриваться не в абсолютных цифрах, а с учетом СПБ. В случаях высокой исходной СПБ и при ее снижении в процессе лечения СКФ также снижалась. Это явление позво-

Таблица 2
Динамика функциональных показателей почек
в процессе лечения эднитом

Группы больных	Сроки наблюдения	
	исходно	4 нед
Больные ХГН (n=26)		
СКФ (мл/мин)	68,6±6,8	78,6±7,6
Содержание креатинина в сыворотке крови (ммоль/л)	0,107±0,02	0,09±0,01
Больные ЭГ (n=28)		
СКФ (мл/мин)	107,0±10,4	112,8±7,2
Содержание креатинина в сыворотке крови (ммоль/л)	0,08±0,005	0,08±0,006

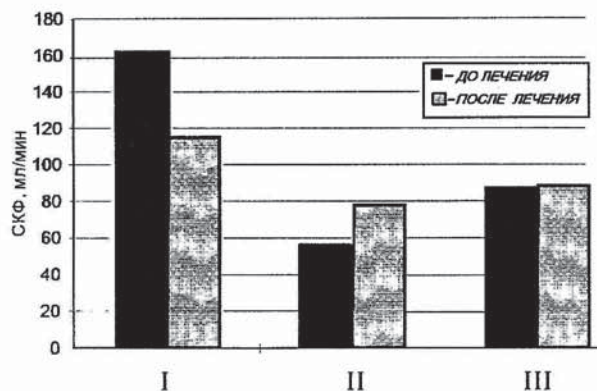


Рис. 2. Клиренс креатинина (мл/мин) в процессе лечения эднитом.

I — клиренс более 120 мл/мин; II — клиренс менее 80 мл/мин; III — клиренс от 80 до 120 мл/мин (исходный уровень клиренса креатинина).

ляет говорить об определяющей роли СПБ в формировании гиперфилтрации (этот феномен может наблюдаться при нормальных или даже сниженных абсолютных цифрах СКФ).

Реабсорбируемая фракция воды у больных колебалась от 97,9 до 99,6%, составив $(99,0 \pm 0,13)\%$ в группе ХГН с АГ и $(99,08 \pm 0,12)\%$ — в группе с ЭГ. У всех больных снижение реабсорбции отмечалось наряду со снижением СКФ.

Динамика СКФ в обследуемых группах больных в процессе лечения эднитом представлена на рис. 2.

У 24 пациентов, леченных эднитом, отмечено достоверное уменьшение содержания мочевой кислоты на 15% (рис. 3).

Содержание калия в плазме к концу исследования достоверно не изменялось по сравнению с исходными показателями.

У 8 больных с эссенциальной гипертензией и гипертрофией миокарда данные эхокардиографии свидетельствовали об уменьшении степени гипертрофии миокарда на 11%. Сходные результаты были получены в других контролируемых исследованиях антигипертензивной эффективности ингибиторов АПФ [3, 21, 25].

Побочные эффекты отмечены у 6 больных в процессе лечения эднитом: головокружение — у 2 больных, головная боль — у 1 и гипертен-

зия — у 1 больного. После развития гипотензии доза препарата была уменьшена на 50% от исходной (с 20 до 10 мг в сутки), что привело к нормализации АД. У 2 пациентов спустя 1 нед отмечалось появление легкого покашливания без признаков бронхоспазма. Побочные реакции были слабо или умеренно выражены и кратковременны. Отмены препарата не потребовалось ни в одном из перечисленных случаев.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты, полученные в нашей работе, подтверждают неоднократно продемонстрированный другими авторами устойчивый антигипертензивный эффект ингибитора АПФ эналаприла при низкой частоте побочных явлений [18, 24].

Большое значение имеют данные о влиянии препарата на функцию почек, гипертрофию миокарда и сосудистой стенки, диастолическую функцию левого желудочка у больных с АГ. Ряд работ отечественных и зарубежных исследователей посвящены влиянию ингибиторов АПФ на функции почек [2—4, 14, 15, 18]. Представляется весьма перспективным изучение почечных аспектов фармакодинамики эднита, так как получены клинические данные, подтверждающие наличие нефропротективных свойств у ингибиторов АПФ при развившемся нефроангиосклерозе и нефроангиопатиях иного генеза [15, 22, 24]. По данным R.Brunner и соавт. [14], длительное применение эналаприла улучшало функцию почек, препятствовало формированию гломерулосклероза. У больных АГ с хронической почечной недостаточностью эналаприл замедляет развитие терминальной стадии почечной недостаточности [2, 18]. В плане предупреждения быстрого прогрессирования заболеваний почек несомненным преимуществом ингибиторов АПФ по сравнению с другими гипотензивными препаратами (β -адреноблокаторами, прямыми вазодилататорами, отдельными группами антагонистов Са) является их свойство уменьшать внутриклубочковую гипертензию [1, 4, 7, 22, 27].

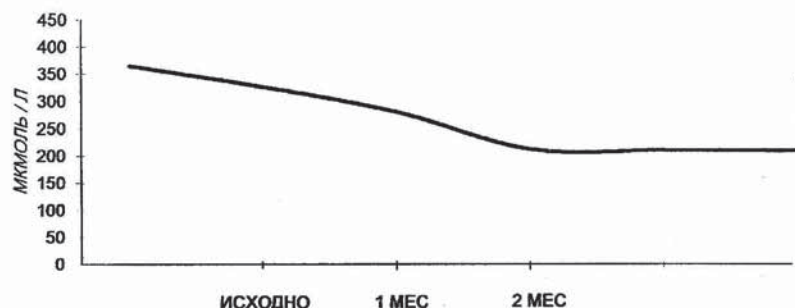


Рис. 3. Уровень мочевой кислоты в сыворотке крови в процессе лечения эднитом.

Механизм защитных внутрипочечных эффектов ингибиторов АПФ сложен. Его связывают как с устранением сосудосуживающего действия ангиотензина II в области эфферентных сосудов и уменьшением давления в клубочковой микрососудистой системе, так и с устранением его способности стимулировать сокращение и пролиферацию клеток мезангиума [14]. Не исключается также участие внутрипочечной кининовой системы в этом процессе, поскольку при ингибировании АПФ тормозится разрушение брадикинина [1, 27].

Важным для замедления прогрессирования почечной недостаточности является способность ингибиторов АПФ уменьшать протеинурию. Накоплены данные, показывающие, что ингибиторы АПФ могут снижать протеинурию у больных с имеющимся нарушением функции почек [2, 18, 20, 23], например при нефротическом синдроме у больных диабетической нефропатией. Вероятно, это достигается за счет уменьшения гломерулярной гипертензии.

В нашем исследовании клиническим подтверждением улучшения функции почек при лечении больных АГ эднитом является уменьшение суточной протеинурии в среднем на 68% у больных, имевших протеинурию в конце периода плацебо-терапии. Уменьшение трансгломерулярного прохождения белка было также отмечено как нами, так и другими исследователями при длительном лечении АГ эналаприлом [15, 18, 19]. Проведенное исследование не подтвердило наличия корреляций между морфологической формой гломерулонефрита и эффективностью лечения.

Имеются сведения, что эналаприл не только предотвращает развитие гипертрофии миокарда при АГ [7], но и вызывает ее обратное развитие [17, 21]. Уменьшение массы гипертрофированного миокарда расценивается как благоприятное последствие гипотензивной терапии, так как при этом повышается коронарный резерв миокарда [8]. Улучшению коронарной и системной гемодинамики способствует благоприятное влияние эналаприла на диастолическую функцию левого желудочка как в остром опыте, так и при длительном применении [16, 17].

Важно то, что, не уступая по антигипертензивному действию традиционно используемым препаратам (антагонисты кальция, β -блокаторы, диуретики, вазодилататоры), эналаприл не вызывает метаболических нарушений [1, 18, 26].

Обобщая результаты проведенного нами исследования, следует отметить, что эднит является высокоэффективным средством для лечения больных с ЭГ и ХГН с АГ. При этом препарат не вызывал побочных эффектов у подавляющего большинства больных.

Таким образом, эналаприл в значительной степени отвечает современным требованиям к препарату для лечения АГ: удобство и безопасность приема, стойкий контроль АД, предотвращение развития и регрессия уже имеющихся изменений в органах мишенях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Эднит (эналаприла малеат) является высокоэффективным антигипертензивным средством, которое может быть использовано для лечения больных ХГН с АГ и ЭГ.

2. Динамическое исследование функциональных показателей почек выявило, что ингибитор АПФ эднит оказывает выраженное нефропротективное действие: снижает системное АД, оптимизирует СКФ, снижает протеинурию как у больных гломерулонефритом с АГ, так и у больных с ЭГ.

3. У подавляющего большинства больных переносимость препарата была хорошей, серьезных побочных эффектов эднита не отмечено.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абрамова Э.Р., Косорукова Н.Н. Некоторые вопросы лечения нефрогенной артериальной гипертензии // Тер. арх.— 1996.— Т. 68, №10.— С. 77—82.
2. Есаян А.М., Каюков И.Г., Титова В.А. Влияние ингибитора ангиотензинпревращающего фермента эналаприла на темпы прогрессирования хронической почечной недостаточности у больных с нарушениями функционального состояния почек различной степени // Тер. арх.— 1995.— Т. 67, № 6.— С. 57—59.
3. Ивлева А.Я., Моисеев В.С., Антия И.Д. Рамиприл при лечении гипертонической болезни. Фармакодинамическое обоснование эффективности терапии начальных поражений сердца и почек // Тер. арх.— 1993.— Т. 65, № 4.— С. 52—58.
4. 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.
5. Рябов С.И., Кучер А.Г. Роль каликреин-кининовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем в формировании гипертензии при гломерулонефрите // Клин. мед.— 1990.— № 2.— С. 22—25.
6. Серов В.В., Пальцев М.А. Почки и артериальная гипертензия.— М.: Медицина, 1993.
7. Тареева И.Е. Механизмы прогрессирования гломерулонефрита // Тер. арх.— 1996.— Т. 68, № 6.— С. 5—10.
8. Филатова Н.П. Применение периндоприла (престариума) при артериальной гипертензии // Тер. арх.— 1995.— Т. 67, № 9.— С. 81—83.
9. Шишкин А.Н. Гипертония и почки // Артериальные гипертензии / Ред. Б.И.Шулутко.— Л.: ЛСГМИ, 1988.— С. 45—48.
10. Шулутко Б.И. Артериальная гипертензия при гломерулонефрите // Кардиология.— 1991.— Т. 31, № 8.— С. 64—66.
11. Acosta J.H. Hypertension in chronic renal disease // Kidney. Int.— 1982.— Vol. 22, № 6.— P. 702—712.

12. Azuma T., Nakagawa S. Secondary hypertension due to glomerulonephritis // *J. Clin. Med.*— 1992.— Vol. 50.— P. 579—585.
13. Brenner B.M., Garcia D., Anderson S. The renal abnormality in hypertension: a proposed defect in glomerular filtration surface area // *Hypertension, pathophysiology, diagnosis and management.* / Ed. by J. Laragh, B.Brenner.— N.Y.: Raven Press.— 1990.— P. 1151—1162.
14. Brunner O.R. ACE inhibitors in renal disease // *Kidney Int.*— 1992.— Vol. 42.— P. 463—479.
15. Cattran D.C., Greenwood C., Ritchie S. Long-term benefits of angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in patients with severe immunoglobulin nephropathy: a comparison to patients receiving treatment with other antihypertensive agents and to patients receiving no therapy // *Amer. J. Kidney Dis.*— 1994.— Vol. 23, N 2.— P. 247—254.
16. Garg R.S. Yusuf for the Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. Overview of randomised trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure // *JAMA.*— 1995.— Vol. 273.— P. 1450—1456.
17. Greenberg B. Effects of long-term enalapril therapy on cardiac structure and function in patients with left ventricular dysfunction. Results of the SOLVD Echocardiography Substudy // *Circulation.*— 1995.— Vol. 91.— P. 2573—2581.
18. Haggendouche T., Landais P., Goldfard B. et al. Long-term enalapril and beta-blockers in hypertensive patients with chronic renal failure // *Brit. med. J.* — 1994.— Vol. 309.— P. 833—837.
19. Lagrue G., Robeva R., Laurent J. // Antiproteinuric effect of captopril in primary glomerular disease // *Nephron.*— 1987.— Vol. 46.— P. 99—100.
20. Maschio G., Alberti 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.
21. Novo S., Nardi E., Abrignani M. et al. Regression of myocardial fibrosis in hypertensive heart disease // *Europ. Heart. J.*— 1991.— Vol. 10, Abstr. Suppl.— P. 1274.
22. Risler T., Erley C.M. Modification of renal hemodynamics and proteinuria in patients with arterial hypertension and kidney diseases // *Zeitschrift fur Cardiol.*— 1993.— Bd. 82, Suppl. 4.— S. 39—44.
23. Ritz E., Siebels M., Fliser D. Inhibition of the progression of renal failure in glomerular diseases // *Internist.*— 1993.— Vol. 34, N4.— P. 330—339.
24. Risler T., Braun N., Erley C.M. Therapy of primary chronic glomerulonephritis // *Ther. Umsch.*— 1994.— Bd. 51, N 12.— S. 807—812.
25. Schneeweiss A., Green T., Krakuer J. et al. The effect of cilazapril on systolic and diastolic cardiac function in hypertensive patients // *Europ. Heart J.*— 1989.— Vol. 10, Abstr. Suppl.— P. 935.
26. Sonnenblick E.H., Hochman J.S., Edelstein R. et al. Captopril before reperfusion: the CAPTIN Experience // *International Symposium on ACE Inhibition.*— Amsterdam, 19—23 March, 1993.
27. Xu XW., Wang HY. Uses of angiotensin converting enzyme inhibitor in kidney diseases // *Chin. med. J.*— 1995.— Vol. 75, N 2.— P. 122—124.

© Коллектив авторов, 1997
УДК 616.61-008.64-036.12-058

А.Л. Арьев, А.Г. Рябоконь, Л.В. Матвеева, Т. К. Морозова

НАРУШЕНИЯ, ОГРАНИЧЕНИЯ ЖИЗНЕДЕЯТЕЛЬНОСТИ И СОЦИАЛЬНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

IMPAIRMENT, RESTRICTION OF VITAL ACTIVITY AND SOCIAL INCOMPETENCE OF PATIENTS WITH CHRONIC RENAL FAILURE

Кафедра гериатрии медицинской академии последипломного образования, Санкт-Петербург, Россия;
НИИ экспертизы трудоспособности и организации труда инвалидов, Санкт-Петербург, Россия

РЕФЕРАТ

При обследовании 71 больного использован комплекс лабораторных, инструментальных, физиологических и психологических методов исследования. Изучены клинко-функциональное состояние основных жизнеобеспечивающих систем и их резервных возможностей, психологический статус для выявления нарушений, характеризующих течение хронической почечной недостаточности. Определены уровни физической активности, психологической, социально-средовой и профессиональной адаптации для оценки критериев жизнедеятельности и выживания.

Разработанные критерии оценки ограничения жизнедеятельности и социальной недостаточности у больных на стадии хронической почечной недостаточности позволят определить медико-социальный прогноз, дать рекомендации по совершенствованию программ реабилитации для этой категории больных с целью устранения или компенсации ограничений жизнедеятельности, повысить качество их жизни.

Ключевые слова: хронический гломерулонефрит, хроническая почечная недостаточность, функциональный резерв, ограничения жизнедеятельности, нарушения жизнедеятельности, социальная недостаточность.

ABSTRACT

A complex of clinical, laboratory, instrumental, physiological and psychological methods was used in examining 71 patients. The clinico-functional condition of main vital systems and their spare resources, the psychological status were studied in order to find out the disturbances characteristic of the course of chronic glomerulonephritis at the stage of chronic renal failure. The levels of physical activity, psychological, social-environmental and professional adaptation were determined for the evaluation of quality of life and survival. The worked out criteria of the evaluation of the impairment, restriction of vital activities and social incompetence of patients with chronic renal failure allow the perfect medico-social prognosis to be made as well as adequate recommendations concerned with the programs of rehabilitation.

Key words: chronic glomerulonephritis, chronic renal failure, functional reserve, criteria of disability, handicap, impairment.

ВВЕДЕНИЕ

В соответствии с социальной политикой государства в отношении инвалидов и новой концепцией об инвалидности задачей медико-социальной экспертизы в современных условиях является определение не только степени утраты трудоспособности, но и наличия и степени выраженности ограничений основных сторон жизнедеятельности (передвижения, ориентации, общения, способности к обучению, контроля за своим поведением, самообслуживания и т.д.)

Новый подход к инвалидности предлагает рассматривать ее как стойкое ограничение жизнедеятельности вследствие нарушения здоровья, приводящее к необходимости социальной защиты

Эти позиции изложены в Международной номенклатуре нарушений, ограничений и социальной недостаточности [12], учитывающей теоретическую концепцию и общие положения международного руководства по оценке последствий болезни.

Разработанная концепция предусматривает последовательность уровней развития болезни от нарушений к ограничениям жизнедеятельности и социальной недостаточности, позволяет разрешить многие проблемы, воздействуя на одном из уровней и получая эффект на других уровнях цепи.

Комплексный подход позволяет с новых позиций рассмотреть вопросы медико-социальной экспертизы и реабилитации при многих нозологических формах, в частности при почечных заболеваниях.

Хронический гломерулонефрит (ХГН) является одним из наиболее распространенных заболеваний почек, составляя более 1% в структуре общей заболеваемости, причем 60—80% заболевших составляют лица моложе 40 лет [4, 18, 25]. Актуальность изучения проблемы гломерулонефрита обусловлена его прогрессирующим течением с ранним развитием в 90% случаев почечной недостаточности [26], приводящей к тяжелой инвалидизации и гибели больных.

Работы авторов последних 10 лет [5, 6, 11, 13, 16], посвященные вопросам врачебно-трудовой экспертизы больных и инвалидов вследствие ХГН и с терминальной почечной недостаточностью (ТПН), находящихся на программном гемодиализе (ГД), касались лишь оценки трудоспособности и самообслуживания этой категории больных.

Наиболее сложны и мало изучены в нашей стране вопросы медико-социальной экспертизы и реабилитации больных в терминальной стадии почечной недостаточности, особенно у лиц, находящихся на лечении гемодиализом. Для врачей ВТЭК в большинстве случаев перевод больных на ГД является основанием для установления инвалидности I группы и резкого ограничения их профессиональной деятельности без учета функционального состояния организма. Публикации на эту тему в отечественной литературе отсутствуют. Социально-трудовая реабилитация в нашей стране по-прежнему остается низкой по сравнению с зарубежным опытом [9, 29]. В последние годы возник разрыв между современными достижениями в медицинской реабилитации больных нефрологического профиля и их социально-трудовой реабилитации.

Успехи в диагностике болезни на ранней доазотемической стадии и своевременное патогенетическое лечение ХГН, а также применение активных методов лечения (таких как ГД и трансплантация почек) в терминальной стадии позволяют продлить жизнь этой категории больных, вернуть их к социально активной жизни [15, 19, 23, 24, 27].

Нельзя не учитывать, что подавляющее большинство больных — лица молодого возрас-

та, для которых возможность быть в коллективе, трудиться, быть полезным дома и в семье — является важнейшим звеном реабилитации. Достаточный образовательный уровень больных требует поисков принципов их профессиональной реабилитации. Между тем вопросы доступности физического труда, нагрузок с психо-психическим напряжением, разработанные лишь в последние 2—3 года, касаются больных ХГН в доазотемической стадии почечной недостаточности [1, 7, 10]. Совершенно не изучена физическая активность больных на разных стадиях хронической почечной недостаточности (ХПН), в том числе получающих ГД.

Возрастает интерес и к исследованиям психологических расстройств при заболеваниях почек. Достаточно большое количество работ посвящено изучению эмоционально-мотивационной сферы, структуры личности, типов отношения к болезни при ХГН и ХПН [8, 14, 18].

Перспективной задачей является разработка критериев ограничения жизнедеятельности для этой категории больных в соответствии с имеющимися нарушениями функций.

Решение этой проблемы при заболеваниях почек требует иных подходов с учетом новой концепции об инвалидности и международного опыта по оценке последствий болезни, а также разработки многопрофильных программ реабилитации больных с артериальной гипертензией ренального генеза [20].

Эти вопросы стали изучаться лишь последние годы при некоторых нозологических формах. Так, при гипертонической болезни в сочетании с ишемической болезнью сердца [22] выявлялись ограничения способности передвижения, общения, ориентации, самообслуживания при II—III стадии заболевания. У больных с сахарным диабетом, протекающим с нефросклерозом, оценивались такие стороны жизнедеятельности, как передвижение, выполнение семейной роли, интеграции в общество по индексу Карновского [30]. Авторами установлено, что выявленные ограничения жизнедеятельности до гемодиализа сохраняются через 2 года после проведения активных методов лечения [28].

Исследования в этом направлении у больных ХПН вследствие ХГН не проводились.

Все вышеперечисленное обуславливает необходимость определения ограничений жизнедеятельности, степени их тяжести у больных ХПН вследствие ХГН, причем на принципиально новом методическом уровне для последующей разработки критериев инвалидности данной категории больных.

В этой связи мы попытались разработать критерии оценки ограничений жизнедеятельности больных и инвалидов с ХПН вследствие ХГН.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Для изучения критериев ограничения жизнедеятельности у больных и инвалидов вследствие ХГН на стадии ХПН использовалась Международная номенклатура нарушений, ограничений жизнедеятельности и социальной недостаточности [12], которая предусматривает выявление нарушений функций организма, приведших к тем или иным ограничениям жизнедеятельности, разных по степени тяжести, и социальной недостаточности.

Для решения поставленных задач в исследовании включены больные и инвалиды с ХПН вследствие ХГН, как ведущей и наиболее распространенной патологией почек. В исследованиях, проведенных в СПБНИИЭТИН [20] было показано, что медико-социальный прогноз больных ХГН определяется стадией ХПН, состоянием кардиореспираторной, нервной и других систем организма. Нарушения, характеризующие данное заболевание, появляются, как правило, на стадии развития почечной недостаточности, в связи с чем группы больных рассматривались на разных стадиях ХПН.

Исследования проводились от начала установления диагноза гломерулонефрита (морфологически верифицированного) до вхождения больного в ХПН. Таким образом, было проведено проспективное комплексное клинико-функциональное и психологическое обследование больных ХГН до вхождения в стадию ХПН.

Для всех больных была разработана анкета, содержащая сведения об основных синдромах заболевания, функциональном состоянии основных жизнеобеспечивающих систем организма, их резервных возможностях, доступности физических и нервно-психических нагрузок, психологической адаптации, а также информация о социальном статусе больных.

У больных с ХПН II—III стадии, находящихся на хроническом гемодиализе, дополнительно проводилась балльная оценка клинического состояния на основании расчетов соматического индекса [24], включающего ежемесячное сопоставление клинико-функциональных симптомов уремии, что позволяет судить об эффективности диализа.

В результате проведенного статистического и корреляционного анализа выделяли значимые для каждой группы нарушения. Полученные характеристики определяли те или иные ограничения жизнедеятельности, социальную недостаточность.

Обследован 71 больной ХГН в возрасте от 16 до 55 лет, из них 40 мужчин и 31 женщина. Половину обследованных составили лица в возрасте до 40 лет (53,5%).

Обследованные больные были разделены на 3 группы соответственно стадиям ХПН. В 1-ю группу вошли 25 больных (35,2%) с ХПН I стадии (доазотемическая), 2-ю группу составили 18 больных (25,4%) с ХПН II стадии (азотемическая). В 3-ю группу вошли 28 больных (39,4%) с терминальной почечной недостаточностью, находящихся на лечении ГД.

Среди больных с ХПН I стадии преобладали молодые люди в возрасте до 40 лет (72%), в группе ХПН II—III стадии, в том числе на лечении ГД, — от 30 до 55 лет (94,5% и 82,1% соответственно).

У большинства обследованных (76%) был мезангиально-пролиферативный гломерулонефрит. У 10 больных морфологическая форма не уточнена.

В работе применены клинические, функциональные, нейрофизиологические, психологические и статистические методы исследования.

При описании больных была использована терминология, принятая в отечественной литературе. Характер артериальной гипертензии (АГ) оценивали по уровню диастолического артериального давления (АД) в соответствии с классификацией ВОЗ, диагностируя мягкую (легкую), умеренную и тяжелую АГ, а в пределах мягкой АГ выделяли пограничную. По течению различали транзиторную, лабильную и стабильную АГ. Для больных, находящихся на программном ГД, АГ разделяли на контролируемую и неконтролируемую гемодиализом.

Для оценки состояния кардиореспираторной системы использован комплекс методов (ЭКГ, ИРГТ по М.И. Тищенко, эхокардиография, апекскардиография, рентгенография органов грудной клетки, велоэргометрия).

Состояние микроциркуляции оценивали по изменениям сосудов глазного дна и бульбарной конъюнктивы с использованием офтальмоскопии и биомикроскопии.

При неврологическом исследовании определяли стадию дисциркуляторной энцефалопатии по классификации Е.В. Шмидта и степень полинейропатии.

Адаптивные возможности к нагрузкам с нервно-психическим напряжением (НПН) оценивались по трем интегральным критериям: качеству деятельности, уровню функционального состояния ЦНС во время нагрузок и степени НПН по параметрам вегетативных и эмоциональных реакций.

В ходе психологического исследования использовались экспериментальные методики [2,3,17,21]: Миннесотский многопрофильный личностный опросник (ММПТ), тесты Кеттелла, Люшера, шкала тревоги МА, опросник профессиональной направленности личности (ОПН), а

также ряд психопсихологических методик для оценки состояния интеллектуально-мнестических функций (Шульте, Крепелина и т.п.), собеседования, имеющие психодиагностическую направленность. Клинико-экспертные методы включали анализ образовательного уровня обследованных, оценку тяжести и напряженности труда на основании медико-физиологической классификации тяжести работ НИИ труда.

Статистическая обработка результатов с применением параметрических методов и корреляционного анализа проведена на IBM/PC/AT 486.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При разработке критериев оценки ограничения жизнедеятельности больных гломерулонефритом на разных стадиях ХПН необходимо выбрать значимые клинико-функциональные и психологические параметры, выбор которых определяется характером нарушений. Как уже отмечалось выше, эти нарушения обусловлены, с одной стороны, степенью поражения функциональных систем, а с другой — степенью их компенсаторных возможностей и уровнем адаптации к изменившимся условиям.

Обратимся к конкретным характеристикам ограничения жизнедеятельности и нарушениям психической сферы, связанным с ними.

Снижение способности адекватно вести себя

По результатам проведенных исследований у больных ХПН не обнаружено таких ограничений жизнедеятельности, как определение местоположения во времени и пространстве, идентификация людей или объектов, осознание личной безопасности.

Снижение способности осознавать себя (Д-11). Как видно из табл. 1, степень осознания ситуации болезни зависит от тяжести ее течения. Так, больные с ХПН I, не имеющие группы инвалидности, как правило, не придают ей значения (81%). По мере нарастания (проявления) клинической симптоматики происходит увеличение осознания своей болезни, при ХПН II стадии — в 75%, при ХПН III — в 27% наблюдений. Это связано, в первую очередь, с необходимостью учитывать объективные факторы: получение группы инвалидности, ведущее к сокращению профессиональной деятельности или полному отказу от нее; постановка на учет и начало лечения гемодиализом.

Снижение способности понимать, интерпретировать и справляться с ситуацией (Д-12) может быть связано с недостаточным уровнем образования, низкой информированностью больных, со значительными нарушениями интеллектуально-мнестической сферы, главным

Таблица 1

Снижение способности адекватно вести себя (Д 10–19), %

Код Д	Показатели	ХПН I (n=25)	ХПН II (n=18)	ХПН III (n=28)
11	Снижение способности осознавать себя	19,0	25,0	73,0*
12	Снижение способности понимать, интерпретировать и справляться с ситуацией	19,0	25,0	73,0*
16	Снижение способности к обучению и профессиональной подготовке	11,0	28,0	32,0
17	Невозможность выполнять семейную роль	8,0	17,0	58,0*
18	Снижение способности выполнять профессиональную роль в обществе	43,0 *	97,0	100,0

* $p < 0,01$.

Примечание. Здесь и далее сравниваются группы с ХПН I и ХПН II, ХПН I и ХПН III.

образом с расстройствами восприятия и внимания (Н-22), нарушениями мышления (Н-19.1), нарушениями памяти (Н-19.2). Способность справляться с ситуацией зависит от эмоционального состояния, если есть нарушения эмоциональной сферы (неустойчивость эмоций, разбалансированность контролирующих систем, повышенная тревожность), то снижается способность адекватно справляться с ситуацией (реагировать на нее должным образом). Таким образом, можно увидеть, что снижение способности понимать ситуацию у больных с ХПН I связано с недостаточностью проявлений клинической симптоматики, а у больных с ХПН II–III — с интеллектуально-мнестическими и эмоциональными нарушениями.

Снижение способности к обучению и профессиональной подготовке (Д-16). Результаты исследования позволяют выявить постепенное нарастание ограничения этой сферы жизнедеятельности в зависимости от тяжести заболевания. Следует отметить, что в группе больных с ХПН I снижение способности к обучению (11%), как правило, связано с возрастом, состоянием интеллектуально-мнестической сферы, уровнем образования. У 28% больных с ХПН II способность к обучению ограничивают нарушения интеллектуально-мнестической и эмоциональной сфер, связанные с интоксикацией организма (снижение объема внимания, памяти, повышенная утомляемость, нестабильность эмоциональных состояний). В 32% случаев ХПН III к этим нарушениям прибавляются психопсихологические расстройства на уровне личности (стойкие депрессивные состояния, потеря веры в себя, свою «нужность», невротические колебания между «хочу» и «могу»).

Невозможность выполнять семейную роль (Д-17). Снижение способности выполнять семейную роль при ХПН I, как правило, не связано с болезнью и обусловлено преморбидными чертами личности, недостаточной компетентностью в области межличностных отношений (8%). При ХПН II на эту способность влияют в большей степени нарушения эмоциональной сферы, в меньшей — интеллектуально-мнестической (если они незначительные или умеренные). При значительных нарушениях интеллектуальной сферы больной нуждается в постоянном контроле, что существенно затрудняет выполнение им семейной роли. При умеренно значительных нарушениях эмоциональной сферы больной перестает контролировать свое поведение, теряет способность вести себя адекватно ситуации, ожиданиям окружающих, что существенно влияет на взаимоотношения в семье (17%). При ХПН III больные, вынужденные проходить лечение гемодиализом, имеют объективные причины, влияющие на выполнение ими домашних обязанностей. Кроме того, многие из них утрачивают или значительно теряют способность к половой жизни, что влечет за собой изменение стереотипа супружеских отношений. Следует учитывать также патопсихологические расстройства на уровне личности, частые у больных с ХПН III, которые также не способствуют выполнению ими супружеских и родительских обязанностей (см. табл. 1).

Снижение способности выполнять профессиональную роль (Д-18). Эта характеристика ограничения жизнедеятельности отражает степень участия больного в образовательной или профессиональной деятельности. Анализ полученных данных свидетельствует о том, что больным с ХПН I стадии доступен труд I, II, III степени тяжести, средненапряженный или напряженный труд.

Лишь половина больных с ХПН II стадии могут выполнять легкий физический труд и малонапряженный, остальным труд противопоказан.

Больным, находящимся на гемодиализе, физический труд в обычных производственных условиях противопоказан, в то время как доступен малонапряженный труд более чем для половины больных, а для трети — даже средненапряженный, хотя способность к полноценному выполнению профессиональной роли у них значительно снижена.

Снижение способности общаться с окружающими (Д-20)

Снижение способности общаться у 24% больных с ХПН I стадии, как правило, обусловлено преморбидными чертами личности, недо-

статочной коммуникативной компетентностью, возрастом (сужение круга общения с увеличением возраста) и мало связано с болезнью. При ХПН II в 82% случаев появляются эмоциональные нарушения, нестабильность, взрывчатость, агрессивность, что может приводить к разрушению привычных межличностных отношений, препятствовать образованию новых. У больных с ХПН III в 85% случаев, наряду с эмоциональными нарушениями, наблюдаются патопсихологические расстройства на уровне личности, которые проявляются в виде невротоподобной симптоматики: ипохондризации, депрессивных тенденциях, невротических реакциях, астенизации. Со временем у таких больных могут сформироваться психопатические черты характера (стойкий пессимизм, аффективность и взрывчатость, склонность к агрессивным реакциям, навязчивым идеям). Понятно, что все эти расстройства значительно снижают способность больных к адекватной оценке ситуации, к полноценному общению.

Таким образом, можно отметить, что на такие параметры ограничения жизнедеятельности, как снижение способности понимания, интерпретации ситуации, снижение способности к обучению, невозможность выполнять семейную роль, снижение способности выполнять профессиональную роль, снижение способности общаться, влияют факторы, не связанные с соматическим состоянием больного (низкая информированность больного, его возраст, уровень образования, культуры), и факторы, на которые влияет состояние его здоровья (нарушения интеллектуально-мнестической, эмоционально-мотивационной сфер, патопсихологические расстройства на уровне личности). Других критериев способности общаться с окружающими не выявлено.

Снижение способности совершать движения

Снижение способности совершать движения (бегать, ходить, подниматься по лестнице и т. д.) является не менее важным критерием ограничения жизнедеятельности для больных ХГН с различной стадией ХПН. Измерителем этих ограничений является физическая работоспособность больного. В соответствии с выполненной работой определялась энергетическая характеристика нагрузок для каждого больного и сопоставлялась с пределами энергозатрат по различным видам нагрузок. Разработаны допустимые нагрузки для больных с ХПН в зависимости от их групп физического состояния.

Снижение способности ходить (Д-31). Как видно из табл. 2, для больных групп физического состояния 1 и 2 нет ограничений в ходьбе. В

группе со значительным ограничением физической работоспособности снижается способность ходить до 5 км/ч, и тяжесть этих ограничений расценивается как трудности в деятельности (1). Больных, относящихся к группе неработоспособных, ограничивают скоростью ходьбы, не превышающей 3 км/ч.

В соответствии с полученными данными снижение способности ходить выявлено практически у всех больных ХГН в азотемической стадии, в том числе находящихся на ГД (94,1% и 96,4%), и в 28% — в доазотемической стадии ХПН (табл. 3).

Снижение способности преодолевать препятствия или подниматься по лестнице (Д-32). Изучаемый критерий характеризует повседневную физическую активность больного с ХПН (табл. 4). Его снижение обнаруживается уже в группе больных с умеренно ограниченным физическим состоянием (ФС), когда возникают трудности (1), связанные с подъемом по лестнице выше 2-го этажа при преодолении препятствий. Выраженная неспособность (5) подъема и спуска по лестнице наблюдалась в 4-й группе ФС (см. табл. 4).

Опосредованно снижению физической активности способствует нарушение кардиореспираторной системы, которое является основной причиной указанного ограничения. Анализ данных, представленных в табл. 3, свидетельствует о том, что практически для всех больных с ХПН характерно снижение этого показателя.

Снижение способности бегать (Д-33). Близкий по сути к вышеуказанному критерию параметр (способность бегать) характеризует активный отдых, занятия физической культурой и по доступным энергозатратам может быть разрешен лишь больным 1-й группы ФС (табл. 5), а

Таблица 2
Определение допустимых нагрузок в зависимости от группы физического состояния

Группы физического состояния	Допустимые нагрузки	Энергозатраты, ккал/мин	Тяжесть ограничения, Д-31
Работоспособная и умеренно ограниченная (1,2)	Ходьба 5 км/ч	4,5—5,6	0
Значительно ограниченная (3)	Ходьба до 5 км/ч	2,9—3,5	1
Неработоспособная (4)	Ходьба до 3 км/ч	Менее 2,9	1

Таблица 3
Снижение способности совершать движения (Д 30—39), %

Код Д	Показатели	ХПН I (n=25)	ХПН II (n=18)	ХПН III (n=28)
31	Снижение способности ходить	28,0*	94,1	96,4
32	Снижение способности преодолевать препятствия или подниматься по лестнице	72,0**	100,0	100,0
33	Снижение способности бегать	72,0**	100,0	100,0
36	Снижение способности вставать на колени или низко нагибаться	—	5,9	15,0

* $p < 0,01$.

** $p < 0,05$.

следовательно, 28% больных с ХПН I стадии (см. табл. 3).

Снижение способности вставать на колени или низко нагибаться (Д-36). Проведенное обследование подтверждает наличие данного ограничения в случаях, когда ХПН привела к значимым метаболическим, гемодинамическим сдвигам и нарушениям нервной и костной системы.

Таблица 4
Определение допустимых нагрузок в зависимости от группы физического состояния

Группы физического состояния	Допустимые нагрузки	Энергозатраты, ккал/мин	Тяжесть ограничения, Д-32
Работоспособная (1)	Подъем, спуск по лестнице, преодоление препятствий	До 9,3	0
Умеренно ограниченная (2) и значительно ограниченная (3)	Спуск, подъем по лестнице не выше 2-го этажа	До 4,4	1
Неработоспособная (4)	Невозможность подъема, спуска по лестнице, преодоления препятствий	До 2,0	5

Таблица 5
Определение допустимых нагрузок в зависимости от группы физического состояния

Группы физического состояния	Допустимые нагрузки	Энергозатраты, ккал/мин	Тяжесть ограничения, Д-33
Работоспособная (1)	Бег 8 км/ч	9,5	0
Умеренно и значительно ограниченная (2,3)	Бег противопоказан	В соответствии с группой ФС	5
Неработоспособная (4)	То же	То же	5

Среди обследуемого контингента эта группа невелика — 5,9% среди больных ХПН II и 15% — среди больных с ХПН III, находящихся на ГД (см. табл. 3).

Снижение способности владеть телом при решении некоторых бытовых задач

Снижение способности пользоваться транспортом (Д-51). Представленный критерий предусматривает способность пользоваться как общественным, так и личным транспортом. Рассматривая эти два варианта, следует подчеркнуть, что пользование общественным транспортом, который является суммарным показателем нескольких составляющих (пассивная езда, ходьба на определенное расстояние, общение с окружающими), сопряжено со значительно большими нагрузками по сравнению с использованием личного транспорта, и в группах с ХПН в азотемической стадии эта способность снижается с нарастанием тяжести ограничения

деятельности до зависимой пропорционально степени прогрессирования ХПН (табл. 6).

Рекомендуется более широко пользоваться личным транспортом, учитывая минимальный расход энергии при вождении автомобиля (2,9 ккал/мин).

Снижение способности вести независимое существование (Д-52). Выполнение нагрузок независимо от посторонней помощи допустимо больным ХГН первых трех групп ФС (табл. 7) в соответствии с энергозатратами на эти виды деятельности (хождение по магазинам, приготовление пищи, мытье посуды).

Ограничение этого критерия выявляется преимущественно у больных ХПН III, находящихся на лечении ГД, — в 60,7 % (см. табл. 7), реже у больных ХПН II (29,4%).

Снижение способности выполнять повседневные домашние дела (Д-53). Повседневные домашние дела, включающие уборку, стирку, заправку постелей, заботу об иждивенцах, требуют больше энергозатрат на их выполнение, чем ранее приведенные нагрузки, поэтому снижение этого критерия выявляется уже в доазотемической стадии (28%) (см. табл. 6), а при ХПН II—III посторонняя помощь требуется практически всем больным (тяжесть ограничения — 3, 4, 5; см. табл. 7, 8).

Снижение способности ухаживать за собой

Изучение критериев ограничения способности ухаживать за собой у больных с ХПН выявило лишь трудности в соблюдении личной гигиены (умывание, мытье волос, бритье, чистка зубов и т. д., Д-62). Это характерно для больных 4-й группы ФС и соответственно со II и III стадией ХПН (табл. 9).

Таблица 6

Снижение способности владеть телом при решении некоторых бытовых задач (Д 50—59), %

Код Д	Показатели	ХПН I (n=25)	ХПН II (n=18)	ХПН III (n=28)
51	Снижение способности пользоваться транспортом	72,0**	100,0	100,0
52	Снижение способности вести независимое существование	4,0	29,4**	60,7*
53	Снижение способности выполнять повседневные домашние дела	28,0 *	94,1	96,4

* $p < 0,01$.

** $p < 0,05$.

Таблица 7

Определение допустимых нагрузок в зависимости от группы физического состояния

Группы физического состояния	Допустимые нагрузки	Энергозатраты, ккал/мин	Тяжесть ограничения, Д-52
Работоспособная (1)	Хождение по магазинам, приготовление пищи, мытье посуды	В соответствии с группой ФС	0
Умеренно и значительно ограниченная (2,3)	То же	В соответствии с группой ФС	0
Неработоспособная (4)	Ограничение вышеуказанных нагрузок	До 2,0	1, 3, 4

Таблица 8

Определение допустимых элементарных бытовых нагрузок в зависимости от группы физического состояния

Группы физического состояния	Допустимые нагрузки	Энергозатраты, ккал/мин	Тяжесть ограничения, Д-53
Работоспособная и умеренно ограниченная (1, 2)	Уборка, стирка, заправка постели и т. д.	До 5,6	0
Значительно ограниченная (3)	Ограничение домашних дел	До 3,5	3,4
Неработоспособная (4)	То же	До 2,0	3, 4, 5

Таблица 9

**Снижение способности
ухаживать за собой (Д 60–69), %**

Код Д	Показатели	ХПН I (n=25)	ХПН II (n=18)	ХПН III (n=28)
62	Снижение способности соблюдать личную гигиену	4,0*	29,4	60,7*
63	Снижение способности принимать пищу	—	—	—
69	Другое снижение способности ухаживать за собой	—	—	—

* p < 0,01.

Таким образом, у больных с ХПН выявляются ограничения жизнедеятельности в виде снижения способности адекватно вести себя, общаться с окружающими, передвигаться, владеть телом при решении некоторых бытовых задач, ухаживать за собой, критерии и тяжесть которых в большей степени зависят от клинической картины заболевания, степени прогрессирования ХПН и ее синдромов, физической активности и психологического состояния больного, чем от социально-средовых условий.

**СОЦИАЛЬНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ
У БОЛЬНЫХ С ХПН**

Социальная недостаточность представляет собой социализацию нарушений и ограничений жизнедеятельности больных с ХПН, отражает социальные, экономические и культурные аспекты для индивида. Нарушение способности поддерживать «жизненные роли», т. е. критерии выживания [12], ведут к той или иной социальной недостаточности. Вышеописанные ограничения жизнедеятельности у больных на различных стадиях ХПН указывают на снижение таких условий для выживания, как ориентировка в окружающей обстановке, независимое существование в отношении удовлетворения физических нужд организма, включая питание и личную гигиену, эффективное передвижение, использование времени в соответствии с полом, возрастом и культурой, участие во встречах друзей и поддержание взаимоотношений с окружающими, социально-экономической деятельности посредством труда.

Социальная недостаточность из-за ограничения физической независимости. Как показали результаты исследования, физическая независимость напрямую зависит от физической активности больного, способности выполнять достаточные физические нагрузки для удовлетворения необходимых нужд организма и при ХГН возможна лишь в доазотемической стадии заболевания (72%, С-11, табл.10). Практически

все больные с ХПН II испытывают трудности в удовлетворении нужд (С-13, 14). Больные с ХПН III, находящиеся на лечении ГД, в зависимости от программы гемодиализа 2 или 3 раза в неделю требуют постоянного присутствия третьих лиц (С-15), т. е. нуждаются в социальной помощи.

Социальная недостаточность из-за ограничения мобильности. Представленные ограничения в передвижении позволили выявить социальную недостаточность практически во всех группах больных с ХПН. У больных с ХПН II–III стадии — 94% и 96% соответственно (см. табл. 10, 11) значительно снижается способность к передвижению (С-24).

Снижение физической активности, обусловленное течением заболевания (развитие сердечной недостаточности, полинейропатии), приводит к ограничению мобильности в связи с погодой или сезоном (С-22) у больных, находящихся на ГД, и к затруднению и замедлению самого процесса передвижения (С-23) у больных с ХПН в азотемической стадии.

Социальная недостаточность из-за ограничения способности заниматься обычной деятельностью. Обычная деятельность — способность индивида занимать свое время общепри-

Таблица 10

**Социальная недостаточность из-за ограничения
физической независимости, %**

Код С	Показатели	ХПН I (n=25)	ХПН II (n=18)	ХПН III (n=28)
11	Полная независимость	72,0*	5,9	—
13	Ситуационная зависимость	28,0 *	94,1	96,4
14	Зависимость, проявляющаяся через длительные промежутки времени	4,0 *	29,4	60,7 *
15	Зависимость, проявляющаяся через короткие промежутки времени	—	—	100,0 *

* p < 0,01.

Таблица 11

**Социальная недостаточность
из-за ограничения мобильности, в %**

Код С	Показатели	ХПН I (n=25)	ХПН II (n=18)	ХПН III (n=28)
21	Полная мобильность	72,0*	7,7	3,6
22	Непостоянное ограничение мобильности в связи с погодой или сезоном	—	—	15,0 *
23	Замедленная мобильность	24,0	61,0 *	35,7
24	Пониженная мобильность	28,0 *	94,0	96,4

* p < 0,01.

Таблица 12

Социальная недостаточность из-за ограничения способности заниматься обычной деятельностью, %

Код С	Показатели	ХПН I (n=25)	ХПН II (n=18)	ХПН III (n=28)
31	Обычное занятие	97,0 *	38,0 *	—
32	Периодическая неспособность к занятию	3,0	—	—
35	Снижение способности к занятию	— *	62,0 *	100,0 *

* $p < 0,01$.

Таблица 13

Социальная недостаточность из-за ограничения способности к получению образования, %

Код С	Показатели	ХПН I (n=25)	ХПН II (n=18)	ХПН III (n=28)
41	Нормальное образование	76,0 *	—	—
42	Прерывистое образование	18,0 *	63,0	55,0
47	Неполное образование	6,0 *	37,0	45,0

* $p < 0,01$.

Таблица 14

Социальная недостаточность из-за ограничения способности к интеграции в общество, %

Код С	Показатели	ХПН I (n=25)	ХПН II (n=18)	ХПН III (n=28)
71	Хорошо социально интегрированные лица	89,0 *	17,0	—
72	Сдержанное участие в жизни общества	11,0	38,0 *	12,0
73	Ограниченное участие в некоторых формах жизни общества	—	—	22,0 *
74	Пониженное участие в жизни общества в целом	—	3,0	47,0 *
75	Обеднение или очень ограниченные взаимоотношения в обществе	—	3,0	35,0 *
76	Нарушенные взаимоотношения в обществе	—	3,0	—

* $p < 0,01$.

нятым способом, обычным для данных пола, возраста и культуры.

У больных с ХПН I, как правило, нет ограничения параметра обычного занятия, т. е. у 97% обследуемых занимаются обычными для их возраста и культуры занятиями, и только 3% проявляют периодическую неспособность к таковым занятиям, что связано со сменой профессии после получения III группы инвалидности.

Среди больных с ХПН II 38% сохраняют способность заниматься обычным делом, могут продолжать работать по специальности, 62% больных имеют сниженную способность к за-

нятию, так как состояние здоровья вынуждает их находиться под постоянным медицинским контролем. Больные с ХПН III стадии, находящиеся на лечении ГД, обнаруживают в 100% случаев сниженную способность к занятию, так как вынуждены корректировать свою жизнь, ее распорядок, распределение занятий в соответствии с режимом лечения ГД, состоянием здоровья в междиализный период (табл. 12).

Социальная недостаточность из-за ограничения способности к получению образования. Больные с ХПН I, как правило, сохраняют способность к нормальному профессиональному образованию (76%), снижение этой способности связано либо с возрастом, либо с состоянием интеллектуально-мнестической сферы, обусловленным уровнем культуры, характером деятельности больного (табл. 13).

Среди больных с ХПН II 63% сохраняют способность к прерывистому образованию, в частности, к образованию, прерываемому пребыванием в больнице; 37% больных не имеют этой способности из-за умеренно значительных нарушений интеллектуальной и эмоциональной сфер, обусловленных болезнью, в частности азотемией. Больные с ХПН III в 55% случаев сохраняют способность к прерывистому образованию, а в 45% — теряют ее вследствие нарушений эмоционально-мотивационной сферы, патологических расстройств на уровне личности и возрастных особенностей.

Социальная недостаточность из-за снижения способности к интеграции в общество. Способность к интеграции в общество практически не нарушена у больных с ХПН I (89%), они в основном принимают полное участие во всех обычных взаимоотношениях, некоторые ограничения (11%) обусловлены преморбидными чертами личности, особенностями воспитания, поведения (табл. 14).

Среди больных с ХПН II хорошо интегрированных в социуме — 17%. Это, как правило, больные, не имеющие группы инвалидности и субъективно не осознающие свое заболевание. Среди них 38% — лица, сдержанно включенные в жизнь общества, что обусловлено незначительно умеренными нарушениями интеллектуальной и эмоциональной сфер, процент дезинтегрированных вследствие заболевания лиц относительно невысок (9). Сюда входят больные, которые неспособны поддерживать непринужденные отношения с новыми знакомыми (3%), индивиды, испытывающие трудности при поддержании установившихся контактов (3%), индивиды, которые испытывают трудности при общении со значимыми для них людьми (3%). Нарастание неспособности к интеграции в обществе связано, как правило, с тяжестью эмо-

циональных нарушений и наличием патопсихологических расстройств на уровне личности.

Среди больных с ХПН, находящихся на гемодиализе, практически не встречаются хорошо интегрированные в социуме личности, это связано со снижением их способности к общению, адекватному поведению, интеллектуальными и эмоциональными нарушениями. Среди больных этой группы встречаются индивиды, у которых нарушение дееспособности причиняет неспецифическое неудобство (смущение, застенчивость) и затрудняет их общение, полноценное включение в жизнь общества (12%). Есть среди них и индивиды, участвующие не во всех видах обычной жизни общества, например имеющие нарушение или снижение способности, мешающее возможности их вступления в брак (22%).

Наиболее часто среди диализных больных встречаются лица, неспособные поддерживать непринужденные отношения с новыми знакомыми. У них социальные взаимоотношения сводятся в основном к устоявшимся контактам, таким как семья, друзья, соседи (47%). Среди больных с ХПН, находящихся на гемодиализе, существует еще одна, достаточно многочисленная, группа с серьезными социальными ограничениями — это индивиды, испытывающие трудности при поддержании устоявшихся контактов. К ним относятся лица с патофизиологическими расстройствами на уровне личности: стойкими депрессивными состояниями, астенической и ипохондрической симптоматикой, нуждающиеся в психотерапевтическом и медикаментозном лечении (35%).

Таким образом, психологические параметры влияют на снижение способности к образованию и интеграции в общество больных с ХПН. Можно выделить 2 группы параметров: не связанные с болезнью — возраст, преморбидные черты личности, уровень образования, воспитания — и определяемые заболеванием, его тяжестью: нарушения интеллектуально-мнестической сферы, эмоциональной, патопсихологические расстройства на уровне личности.

Уровень адаптации или дезадаптации больного, наступившие вследствие заболевания, во многом определяется действием этих параметров. Они могут подавлять действия друг друга, могут усиливать. Например, высокий уровень образования, хорошее воспитание, интегрированная личность больного могут нивелировать, сглаживать эмоционально-мотивационные и интеллектуально-мнестические нарушения, провоцируемые интоксикацией организма, снижать показатели социальной недостаточности. Низкий уровень образования, недостаточ-

ная коммуникативная компетентность, наличие внутриличностных конфликтов и при незначительной интоксикации могут приводить как к ограничениям в различных сферах жизнедеятельности, так и к социальной недостаточности в целом. Исходя из этого, следует отметить, что определение степени нарушений различных психологических сфер крайне важно для определения социальной недостаточности у больных на стадии ХПН.

ОБСУЖДЕНИЕ

В отличие от ныне действующих принципов медико-социальной экспертизы, которые оценивают лишь два элемента жизнедеятельности — трудоспособность и самообслуживание, в современных условиях большую актуальность приобретает оценка таких критериев ограничения жизнедеятельности, как передвижение, способность к обучению, общению, контролю за своим поведением и др.

Решение этой проблемы при заболеваниях почек требует иных подходов с учетом новой концепции об инвалидности и международного опыта по оценке последствий болезни, а также результатов предыдущей работы по разработке многопрофильных программ реабилитации больных с артериальной гипертензией ренального генеза [20].

Среди заболеваний почек ХГН является ведущей и наиболее распространенной формой, характеризующейся неуклонным прогрессирующим течением с развитием ХПН и ранней инвалидизацией больных [25, 26]. Тяжесть оценки прогноза ХГН обусловлена большой частотой малосимптомных форм и вследствие этого поздним выявлением заболевания. Нередко ХГН проявляется лишь в терминальной стадии, по данным литературы, 23% больных впервые обращаются на стадии почечной недостаточности [15].

В связи с этим возрастает значимость правильной и своевременной оценки ограничений жизнедеятельности и социальной недостаточности у больных с ХПН для более раннего, комплексного и полноценного проведения медико-социальной экспертизы и реабилитации этой категории больных.

Проведенные исследования были направлены на изучение течения заболевания, состояния основных жизнеобеспечивающих систем и их резервных возможностей, психологического статуса для выявления нарушений, характерных для ХГН, определение физической активности, уровня психологической, социально-средовой и профессиональной адаптации для оценки критериев жизнедеятельности и выживания.

В процессе работы были проанализированы все критерии ограничения жизнедеятельности у больных с ХПН и определена тяжесть ограничения каждого измерителя жизнедеятельности согласно Международной номенклатуре нарушений, ограничений жизнедеятельности и социальной недостаточности [12].

В результате настоящего исследования установлено, что о нарушениях/ограничениях жизнедеятельности и о социальной недостаточности можно говорить лишь при возникновении ХПН, в соответствии с чем и изучались группы больных в зависимости от ее стадии.

К основным нарушениям, возникающим вследствие ХГН, помимо нарушения функции почек, следует отнести нарушения кардиореспираторной, метаболической функций, чувствительности, психологические и умственные нарушения, а также генерализованные нарушения обусловленные программным гемодиализом. Все вышеперечисленные нарушения определяются преимущественно начиная с азотемической стадии ХПН, и тяжесть их коррелирует со степенью прогрессирования заболевания и почечной недостаточности. Так, у больных с ХПН I стадии, кроме нарушения функции почек, клиничко-функциональные и психологические нарушения выявляются в единичных случаях и обусловлены в большей степени не самим заболеванием, а присоединением сопутствующей патологии, возрастными и личностными особенностями. Для большинства больных с ХПН II стадии характерны уже нарушения кардиореспираторной функции, нарушение памяти, количественные нарушения сознания и бодрствования, расстройства восприятия или внимания, нарушения побуждений, инстинктивное поведение, нарушение эмоций, настроения и воли. У больных с ХПН III стадии, нуждающимся в использовании диализа, к вышеперечисленным добавляются нарушение чувствительности, метаболической функции, нарушение мышления, норм поведения, нарушения в виде потери выученных интеллектуальных функций.

Выявленные нарушения у больных ХГН ведут к ограничению жизнедеятельности в виде снижения способности адекватно вести себя, общаться с окружающими, передвигаться, владеть телом при решении некоторых бытовых задач, ухаживать за собой. Критерии и тяжесть их в большей степени зависят от клинической картины заболевания, степени прогрессирования ХПН и ее синдромов, физической активности и психологического состояния больного, чем от социально-средовых условий (возраст, уровень образования, культуры, информированность больного).

По результатам проведенных исследований,

у больных с ХПН I выявляются лишь ограничения в беге, преодолении препятствий (снижение способности совершать движения), снижается способность к выполнению значительных физических и нервно-психических нагрузок (снижение способности выполнять профессиональную роль).

При ХПН II стадии у трети больных снижается способность понимать, интерпретировать и справляться с ситуацией, осознавать себя, снижается способность к обучению и профессиональной подготовке и практически у всех больных снижается способность выполнять профессиональную роль, повседневные домашние дела, пользоваться общественным транспортом, что связано с ограничением их физической активности. Эти больные сохраняют способность вести независимое существование, ухаживать за собой.

У больных с ХПН III стадии, находящихся на гемодиализе, присоединяются ограничения в способности выполнять семейную роль, ухаживать за собой, вести независимое существование.

Выявленные ограничения жизнедеятельности у больных с ХПН III стадии указывают на прогрессивное снижение таких условий для выживания, как ориентировка в окружающей обстановке, независимое существование, включая питание и личную гигиену, эффективное передвижение, использование личного времени в соответствии с возрастом и культурой, участие во встречах друзей и поддержание взаимоотношений с окружающими, социально-экономическую деятельность посредством труда.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема разработки новых критериев ограничения жизнедеятельности больных и инвалидов с различными соматическими заболеваниями в последнее время является крайне актуальной. Особенно это касается больных и инвалидов с заболеваниями почек на стадии ХПН.

Анализ нарушения, ограничения жизнедеятельности и социальной недостаточности больных с ХПН свидетельствует о неразрывности клинических, т.е. медицинских, и социальных подходов к одной общей цели — продлению жизни больного.

Проведенное исследование еще раз дает основание утверждать — основной задачей медико-социальной экспертизы и реабилитации в современных условиях является комплексный, индивидуальный медико-социальный подход при экспертизе и реабилитации больных и инвалидов на стадии ХПН. Однако сегодня назрела настоятельная необходимость в организации адекватной и высокопрофессиональной службы

социальной защиты для обеспечения устранения или уменьшения выявляемых ограничений жизнедеятельности либо создания оптимальных условий для интеграции инвалидов в общество. Последнее представляется весьма сложной, но разрешимой проблемой.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Арьев А.Л.* Клинико-функциональное обоснование доступности физической нагрузки у больных хроническим гломерулонефритом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Л., 1988. — 16 с.
2. *Березин Ф.Б., Мироненко М.П., Рожанец Р.В.* Методика многостороннего исследования личности (в клинической медицине и психогигиене). — М.: Медицина, 1975.
3. *Блейхер В.М., Круг И.В.* Патопсихологическая диагностика. — Киев: Здоровье, 1986.
4. *Бондаренко Б.Б.* Течение и исходы гломерулонефрита // Гломерулонефрит. — Л., 1980. — С. 192—213.
5. Врачебно-трудовая экспертиза и показания к рациональному трудоустройству больных с хронической почечной недостаточностью после трансплантации почки и в процессе лечения гемодиализом: Метод. реком. для врачей ВТЭК. — М., 1986. — 30 с.
6. *Гажев Б.Н.* Врачебно-трудовая экспертиза и социально-трудовая реабилитация при хронических болезнях почек: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Л., 1985. — 30 с.
7. *Гончаренко О.Т.* Медико-социальная экспертиза и реабилитация молодых мужчин с мезангиально-пролиферативным гломерулонефритом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб., 1994. — 21 с.
8. *Лебедев Б.А., Рябов С.И., Петрова Н.Н. и др.* Особенности личности больных при хронической почечной недостаточности // Клин. мед. — 1989. — Т. 67, № 2. — С. 63—67.
9. *Лебедев Б.А., Гажев Б.Н., Спиридонов В.Н., Лукичев Б.Г.* Клинико-психологические особенности профессиональной реабилитации больных на амбулаторном гемодиализе // Роль поликлинического звена в системе нефрологической помощи. — Рига: РМИ, 1982. — С. 126—127.
10. *Матвеева Л.В.* Клинико-физиологическое обоснование доступности труда с нервно-психическим напряжением у больных хроническим гломерулонефритом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб., 1994. — 22 с.
11. *Маргашвили Ш.М.* Медико-социальная экспертиза и реабилитация больных, леченных гемодиализом и перенесших трансплантацию почки: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1993. — 28 с.
12. Международная номенклатура нарушений, ограничений жизнедеятельности и социальной недостаточности (Адаптированный вариант). — М. — 1994. — 56 с.
13. Медицинская и социально-трудовая реабилитация больных и инвалидов с хронической почечной недостаточностью, леченных гемодиализом: Обзорная информация. — М., ЦБНТИ Минсобеса РСФСР, 1986. — 21 с.
14. *Муладжанова Т.Н.* Психологический анализ изменений личности у больных хронической почечной недостаточностью, находящихся на лечении гемодиализом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1983. — 14 с.
15. *Мухин Н.А., Тареева И.Е.* Диагностика и лечение болезней почек. — М.: Медицина, 1985. — 240 с.
16. Особенности оценки трудоспособности и реабилитации инвалидов с хронической почечной недостаточностью: Метод. реком. для врачей ВТЭК. — Л., 1983. — 28 с.
17. *Рубинштейн С.Я.* Экспериментальные методики патопсихологии. — М.: Медицина, 1970.
18. *Рябов С.И., Щерба Н.Н., Соловьева С.Л.* Нарушение эмоциональной сферы при хроническом гломерулонефрите // Клин. мед. — 1988. — № 10. — С. 130—133.
19. *Рябов С.И.* Хронический гломерулонефрит // Клин. мед. — 1984. — № 1. — С. 24—30.
20. *Рябоконе А.Г., Лебедева Н.Н., Кеслер Д.Ф. и др.* Разработать многопрофильные программы реабилитации больных с артериальной гипертензией ренального генеза: Отчет о НИР СПНИИЭТИН. — СПб., 1992. — 120 с.
21. *Собчик Л., Лукьянов Н.* Изучение психологических особенностей летного состава стандартизированным методом исследования личности. — М., 1978.
22. *Стасевич Т.А.* Характер ограничения жизнедеятельности у инвалидов вследствие гипертонической болезни // Медико-профессиональная реабилитация больных и инвалидов, профилактика инвалидности. — Минск, 1993.
23. *Чупрасов В.Б.* Критерии адекватности гемодиализа у больных хронической почечной недостаточностью: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Л., 1989. — 15 с.
24. *Шостка Г.Д., Чупрасов В.Б., Спиридонов В.Н. и др.* Лечение хронической почечной недостаточности: Рекомендации для врачей-нефрологов и врачей гемодиализа. — Вологда, 1989. — 109 с.
25. *Шулутко Б.И.* Артериальная гипертензия при гломерулонефрите // Врач. дело. — 1990. — № 6. — С. 21—24.
26. *Шулутко Б.И., Ратнер А.М.* Заболевания почек. — Л., 1990. — 78 с.
27. *Ярошевский А.Я.* Клиническая нефрология. — Л., 1971.
28. *Byrne C., Vernon P., Cohen J.J.* Effect of Order Patients Beginning Chronic Dialysis // JAMA, 1994. — Vol. 227. — P. 34—37.
29. *De-Nour A.K.* Prediction of adjustments to chronic hemodialysis. // Psychonephrology, 1. Psychological Factors on Hemodialysis and Transplantation. N.Y.: Plenum Medical, 1981. — P. 117—132.
30. *Hutchinson T.A., Boyd N.F., Feinstein A.R.* Scientific problems in clinical scales, as demonstrated in the Karnofsky index of performance status // J. Chronic Dis. — 1979. — Vol. 32. — P. 661—666.

© Коллектив авторов, 1997
УДК 616.61-008.64-02-036.22+313.13(470.23-25)

С.И.Рябов, В.В.Ставская, Е.К.Чистова, Н.П.Кравченко

ИЗМЕНЕНИЯ ЧАСТОТЫ И ОСОБЕННОСТЕЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ В САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ В ПОСЛЕДНИЕ ГОДЫ

CHANGES OF FREQUENCY AND COURSE OF CHRONIC RENAL FAILURE IN ST. PETERSBURG IN RECENT YEARS

Кафедра пропедевтики внутренних болезней Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Россия;
Городской консультативный нефрологический центр, Санкт-Петербург, Россия

РЕФЕРАТ

Регулярно проводимый по материалам городской нефрологической службы анализ эпидемиологических особенностей хронической почечной недостаточности выявил достоверное ее учащение в 1993—1995 гг. Оно зависело от более быстрого прогрессирования в эти годы хронического гломерулонефрита (ХГН) и увеличения числа его летальных исходов. Неблагоприятное влияние на течение ХГН могли оказать вызванные широким употреблением импортных лекарств и пищевых продуктов изменения иммунопатологических реакций и присоединение резко участвовавших острых интерстициальных нефритов, алкогольных и инфекционных нефропатий, гипervитаминоза D, отличавшихся частыми и длительно сохранявшимися нарушениями функций почек. Оставшиеся после этих заболеваний необратимые изменения почечной ткани могут быть фактором риска дальнейшего ухудшения ренальных функций при любом последующем поражении почек.

Ключевые слова: почечная недостаточность, этиология, эпидемиология.

ABSTRACT

The frequency of chronic renal failure (CRF) in 1993—1995 in St. Petersburg was established to increase. It depended on more rapid progression of chronic glomerulonephritis (CGN) and on the enhancement of death-rate from this disease at this period. Worse prognosis of CGN might be associated with more intensive using of foreign medicines and food products which had changed the immunopathological reactions. On the other hand a negative influence on the course of CGN can be associated by more frequent cases of acute interstitial nephritis, alcohol and infectious nephropathies, hypervitaminosis D. The resulting irreversible alterations in the renal tissue are thought to be a risk factor for further worsening of the renal functions in any following impairment of the kidneys.

Key words: renal failure, etiology, epidemiology.

ВВЕДЕНИЕ

Введение в практику хронического гемодиализа, перитонеального диализа и пересадки почек повысило интерес к изучению эпидемиологических особенностей хронической и острой почечной недостаточности (ХПН и ОПН), имеющих значение для прогнозирования потребности в этих методах лечения.

Широко проводившиеся с этой целью еще в 70-х годах исследования выявили неодинаковую частоту ХПН в разных регионах (от 38—80 [2, 17] до 109—118 на 1 млн населения [6, 20]). В некоторых странах среди вызывавших уремию заболеваний преобладал хронический гломерулонефрит (ХГН) [2, 6, 18], в других — разные варианты хронического пиелонефрита (ХП) [10, 14, 20], либо их частота была сходной [18].

Сведения об изменениях распространенности ХПН и соотношения протекающих с ней заболеваний более ограничены. В Швейцарии число умерших от уремии больных с ХП возросло в 1947—1966 гг. более чем в 2 раза, а пациентов с ХГН уменьшилось на 54—58% [15]. Значительно различается в разных странах смертность от анальгетических нефропатий. Введение в Австралии и Швеции контроля за продажей этих препаратов и нестероидных противовоспалительных средств уменьшило ее в 1,5—2 раза [10, 16].

В Ленинграде частота ХПН и соотношение вызывающих ее заболеваний были, по данным аутопсий и организованной в 1977 г. общегородской нефрологической службы в 1978—1980 гг. [21] и 1982—1985 гг. [1], сходными. Среди находившихся в компетенции нефрологов пациен-

тов с уреимией преобладали больные с ХГН. В течение последующих 7 лет число и состав пациентов с ХПН, находившихся на учете в городском консультативном центре (ГКНЦ), оставались стабильными и начали заметно меняться лишь с 1993 г. Одновременно в нашем и других городах участились ранее редкие острые интерстициальные нефриты (ОИН), почти не встречавшиеся в предшествующие годы алкогольные нефропатии [7, 8, 9] и гипervитаминоз D [8], при которых часто возникали нарушения ренальных функций.

Поэтому настоящее исследование было предпринято для изучения частоты и особенностей заболеваний, протекавших в 1993—1995 гг. с хронической или обратимой почечной недостаточностью.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Принятая в ГКНЦ и 5 межрайонных нефрологических кабинетах четкая система регистрации всех обращающихся больных с неврологическими заболеваниями почек и результатов их последующего наблюдения, централизованная госпитализация в имеющиеся 4 специализированных отделения и диспансеризация пациентов с ХПН одним врачом позволяли систематически оценивать ряд эпидемиологических показателей. Результаты анализа частоты ХПН у состоявших на учете и впервые выявленных больных, структура и некоторые клинические особенности вызывавших ее заболеваний у умерших пациентов в 1993, 1994 и 1995 гг. были сопоставлены с аналогичными данными в 1988, 1989 и 1990 гг. Для этих сравнений были также использованы некоторые материалы наших исследований, проведенных в 1978—1980 гг. и в 1981—1987 гг.

Оценка частоты ОИН, токсических и инфекционных нефропатий в 1993—1995 гг. была произведена по двум регистрационным журналам ГКНЦ (госпитализации в специализированные отделения и консультации в непрофильных стационарах), в которых фиксируются диагнозы всех выписанных и осмотренных больных. Полученные данные были дополнены анализом историй болезни нефрологических отделений и кабинетов. Больные с сомнительными или измененными при последующем наблюдении диагнозами не учитывались. Аналогично была сформирована контрольная группа из пациентов, госпитализированных или осмотренных в 1990 г.

Хотя заместительную терапию ХПН начинали у еще сохранных больных, при изучении отдельных показателей их объединяли с умершими. Соответственно принятым в нефрологи-

ческой службе нормативам неизмененными считали величины клиренса креатинина не менее 65 мл/мин, содержания его в сыворотке крови, не превышавшие 0,135 ммоль/л.

Для статистической обработки материала был использован парный критерий Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В 1988, 1989 и 1990 гг. пациенты с ХПН составляли 1,50—1,68%, в 1993, 1994 и 1995 гг. — 2,1—2,6% из 45 000—50 000 больных, зарегистрированных в эти годы в городской нефрологической службе (достоверность различий этих величин в 1993, 1994 и 1995 гг. и в каждом из предшествующих лет, $p < 0,01$ и $p < 0,001$). Подобное учащение ХПН произошло вследствие более частого ее развития у нескольких контингентов больных.

Число впервые обратившихся к нефрологу пациентов с азотемией возросло с 1,8—2,2% в 1988—1990 гг. до 3,6—4,7% от всех первичных больных — в 1993—1995 гг. ($p < 0,01$ и $p < 0,001$). Значимо увеличилось в эти годы и количество выявленных на консультациях в непрофильных стационарах нефрологических больных с ХПН, однако частота протекавших с азотемией урологических заболеваний или диабетической нефропатии существенно не изменилась. Чаше, нежели в 1988—1990 гг., развивалась в 1993—1995 гг. ХПН и у длительно наблюдавшихся в нефрологических кабинетах больных (у 0,19—0,21% вместо 0,11—0,15% от их общего числа при сравнении величин этого показателя в разные годы; $p < 0,05$ и $p < 0,01$).

Одновременное учащение ХПН у впервые выявленных и уже длительно состоявших на учете пациентов вызывало необходимость поисков вероятных его причин. Необходимый для этого анализ был проведен лишь у умерших больных, что давало возможность верифицировать диагноз по секционным данным и оценивать быстроту прогрессирования ХПН.

Изучение структуры вызывавших уремию заболеваний обнаружило значимо большую частоту ХГН у умерших в 1993—1995 гг., чем у погибших в предшествующие годы пациентов. Удельный вес поликистоза, амилоидоза почек и диабетического гломерулосклероза среди причин ХПН в эти периоды существенно не менялся, а ОИН, хронических интерстициальных нефритов, инфекционных и токсических нефропатий несколько возрос (табл.1). Сходно различались в 1990 и в 1993—1995 гг. соотношения заболеваний у больных с ХПН, выявленных на консультациях в непрофильных отделениях. Частота обнаруженных у них не только первичных, но и вторичных гломерулонефритов досто-

Таблица 1

Частота отдельных заболеваний у больных с ХПН в разные годы, %

Заболевания	У умерших, наблюдавшихся нефрологами		У выявленных на консультациях	
	1988—1990 гг. (n=364)	1993—1995 гг. (n=445)	1990 г. (n=561)	1993—1995 гг. (n=1588)
ХГН, в том числе вторичный	54,2 1,3	62,2* 1,4	37,8 8,4	53,4*** 12,8**
Первичный ХП	25,2	16,7	22,6	12,8
Амилоидоз, поликистоз, гипертоническая болезнь	11,3	9,0	3,8	6,6
Диабетическая нефропатия	1,8	1,1	7,5	11,1
ОИН, ХИН, алкогольные нефропатии	6,7	9,4	—	—
Урологические заболевания	0,8	1,6	28,3	16,2

* $p < 0,05$.** $p < 0,01$.*** $p < 0,001$.

верно возросла (с 37,8 до 53,4% и с 8,4 до 12,8%; $p < 0,001$), а другой ренальной патологии с ХПН относительно уменьшилась (см. табл. 1).

Поскольку быстрота прогрессирования отдельных заболеваний, пол и возраст страдающих ими больных неодинаковы, эти показатели были изучены только в численно наиболее представительной группе пациентов с ХГН. Число погибавших от вызванной им уремии мужчин и женщин в течение 17 лет практически не менялось (50,9—51,9% и 48,1—49,% умерших в разные годы больных). Различий в возрастной характеристике погибших в 1988—1990 и в 1993—1995 гг. пациентов не было, однако в эти периоды среди них было достоверно больше, чем в 1978—1986 гг., лиц старше 50 лет в момент смерти (соответственно 42,5 или 44,5% и 32,0%, $p < 0,01$). Возможно, однако, что причиной этих различий была неодинаковая эффективность терапии в разные годы.

С 1981 г., когда расширилось проведение нефробиопсий, соотношение морфологических форм ХГН не менялось. Наиболее часто находили мембранозно-пролиферативный, несколько реже мезангиально-пролиферативный гломерулонефрит (у 44,7—46,1 и 32,4—37,2% умерших в разные периоды пациентов). Мембранозный, фибропластический гломерулонефрит и фокальный гломерулосклероз обнаруживали соответственно у 6,0, 7,7 и 3,0% больных.

Несмотря на сходную морфологическую характеристику, активность течения ХГН, время развития и длительность ХПН у умерших в 1993—1995 гг. больных существенно измени-

лись. Число больных с редкими, возникавшими через 8 лет и более обострениями (I тип течения), возросло среди них с 30,8—33,9% в предшествующие годы до 47,7% ($p < 0,01$), а пациентов с почти ежегодными, склонными к персистированию рецидивами (III тип течения) уменьшилось с 49,3 или 46,4 до 31,1% ($p < 0,001$). Описанные изменения в соотношении типов течения ХГН у больных с уремией позволяют предполагать появление в последние годы факторов, ускоряющих летальный исход у пациентов с уже возникшими за 20—35 лет болезни склеротическими изменениями почечной ткани.

О подобной возможности свидетельствует также более раннее развитие азотемии. В

1993—1995 гг. содержание креатинина в крови достигало 0,18—0,20 ммоль/л уже в дебюте или в течение первых 2 лет после начала или выявления заболевания у 21,7%, в 1978—1986 гг. — только у 8,5% умерших пациентов с ХГН ($p < 0,001$). Одновременно увеличилось число больных, умиравших или начинавших получать заместительную терапию в первые 2 года после развития ХПН IIА (с 47,5 до 61,0% в 1993—1995 гг., $p < 0,01$). Кроме того, вследствие более быстрого прогрессирования ХПН возросла частота летальных исходов, наступавших через 6—11 мес после появления азотемии (с 11,2% в предшествующие годы до 19,3%, $p < 0,01$).

Представленные данные о наблюдавшемся в последние годы одновременном учащении ХПН у впервые обратившихся и длительно наблюдавшихся больных трудно считать случайными. Увеличение среди погибших от уремии удельного веса пациентов с ХГН, более раннее развитие и ускоренное прогрессирование у них ХПН могли быть вызваны факторами, влияющими на иммунный гомеостаз и клеточный иммунитет и (или) вызывающими поражение почечной ткани с быстрым ее склерозированием. В связи с такой возможностью дополнительно были изучены особенности некоторых участвовавших в последние годы острых нефропатий, часто протекавших с нарушением азотовыделительной функции почек.

В 1993—1995 гг. ОИН, алкогольные и инфекционные нефропатии были диагностированы у находившихся в нефрологических отделениях и осмотренных на консультациях в непро-

Таблица 2

Частота некоторых острых нефропатий в разные годы, %

Заболевания	У больных, находившихся			
	в нефрологических отделениях		в непрофильных стационарах	
	1990 г. (n=1959)	1993—1995 гг. (n=4681)	1990 г. (n=561)	1993—1995 гг. (n=1585)
ОИН	1,23	1,90 *	2,3	6,6 ***
Алкогольные нефропатии	—	2,54	0,2	5,0 ***
Гипервитаминоз D	—	0,53	—	0,1
Инфекционные нефропатии	0,05	0,14	3,0	5,5 **
Всего	1,3	5,0 ***	5,5	17,1 ***
Из них с функциональными нарушениями	8,0	64,7 ***	38,7	76,4 ***

* $p < 0,05$.** $p < 0,01$.*** $p < 0,001$.

фильных стационарах больных достоверно чаще, чем в 1990 г. (табл. 2). Генез ОИН был в эти периоды времени сходен. У 12,1 и 11,1% пациентов он возник во время медикаментозного лечения заболеваний, не связанных с поражением почек (например, радикулита, гастрита и др.), у 85,5 и 83,3% мог быть вызван как инфекционными воздействиями (при ОРВИ, ангины, пневмонии, различных гнойных процессах), так и одновременным приемом лекарств.

Инфекционный генез нефропатий был несомненен у единичных случайно поступивших в нефрологические отделения больных с геморагической лихорадкой с почечным синдромом (ГЛПС) и вторичным сифилитическим гломерулонефритом и у пациентов, осмотренных в инфекционной больнице. 60,0—62,2% из них болели дизентерией или сальмонеллезом, 12,1% (в 1993—1995 гг.) — дифтерией, остальные — вирусным гепатитом, менингитом и другими заразными болезнями. Алкогольные токсические нефропатии (АТН) были наиболее часты в 1994 г. и вызваны содержащими суррогаты спирта напитками. Сходная тяжесть этих заболеваний после употребления 0,5—1 л и 100—150 мл суррогата спирта, развитие заболевания лишь у одного из 3—5 собутыльников зависели, очевидно, от участия иммунных механизмов в их развитии.

Причиной необычного для жителей большого города гипервитаминоза D было употребление в пищу подсолнечного масла с высоким содержанием кальциферола, предназначенного для профилактики рахита на птицефермах. Хотя оно продавалось из бидонов и цистерн в нескольких районах города, вызванные им отличавшиеся разнообразием симптомов заболевания были диагностированы только у 25 наблюдавшихся нефрологами больных. Остальные случаи гипервитаминоза D подобного генеза своевременно распознаны не были.

В 1993—1995 гг. небольшие отеки и транзиторная, невысокая гипертензия наблюдались при ОИН несколько чаще, чем в 1990 г., однако эти симптомы и изменения в анализах мочи исчезали большей частью через 10—15 дней. В связи с такой быстрой их регрессией подтверждающая диагноз биопсия была выполнена только у 3 пациентов.

Алкогольные нефропатии протекали значительно тяжелее, бывали сходны с острым нефритическим синдромом. Массивные и полостные отеки, интерстициальный отек легких, возможное появление рвоты или поноса позволяли предполагать системное поражение капилляров серозных оболочек и ряда органов. Необходимо подчеркнуть, что олигурия в первые дни болезни была только у больных с быстро развившимися отеками, вызывавшими прибавку массы тела на 10—30 кг, а полиурия — лишь при применении мочегонных средств.

Общей особенностью описываемых наблюдавшихся в 1993—1995 гг. острых нефропатий было частое, нередко значительное ухудшение почечных функций. При ОИН и возникавших при инфекционных болезнях поражениях почек оно наблюдалось существенно чаще, чем в 1990 г. (соответственно у 49,2 и 8,3% и 75,8 и 35,6% больных с этими заболеваниями, $p < 0,001$). В 1993—1995 гг. клиренс креатинина был снижен в разгар болезни у 49,2% пациентов с ОИН и в 1,5 раза чаще — при АТН или гипервитаминозе D, нередко бывал менее 30 мл/мин (табл. 3). У больных, находившихся в инфекционной больнице, этот показатель, к сожалению, не определяли.

Аналогично различалась при описываемых нефропатиях и частота азотемии, причем при инфекционном их генезе высокое содержание креатинина в сыворотке крови (0,40—2 ммоль/л) регистрировалось в последние годы существенно чаще, чем в 1990 г. (у 51,7 и 11,1% пациентов; $p < 0,001$). Необходимо подчеркнуть, что, несмотря на частое и нередко значительное нарушение азотовыделительной функции по-

Таблица 3

Частота изменений показателей азотовыделительной функции почек при острых нефропатиях в 1993—1995 гг., %

Заболевание	Всего больных	Снижение клиренса креатинина				Увеличение содержания креатинина в сыворотке крови			
		в остром периоде		при выписке		в остром периоде		при выписке	
		Всего	в том числе менее 30 мл/мин	Всего	в том числе менее 30 мл/мин	Всего	в том числе более 0,40 ммоль/л	Всего	в том числе более 0,40 ммоль/л
ОИН	72	49,2	20,1	26,5	1,6	41,9	25,6	4,2	1,4
Алкогольные нефропатии	81	75,0	50,1	53,6	6,2	77,8	26,9	19,0	5,2
Гипервитаминоз D	25	92,0	56,0	48,0	8,0	88,0	8,0	32,0	16,0
Инфекционные нефропатии	87	Не определялось				75,8	51,7	Не определялось	

чек, характерных для классической вызванной некрозом канальцев ОПН олигурии с последующей полиурией при этих нефропатиях не было. После проведенных у 6 больных (2 с ОИН, 4 с АТН) 2—10 сеансов гемодиализа креатининемия быстро уменьшилась.

Важной особенностью ухудшения почечных функций при описываемых острых нефропатиях была медленная или неполная их регрессия. Особенно медленно восстанавливалась клубочковая фильтрация. В отличие от хорошо известного быстрого исчезновения транзиторных функциональных расстройств при обострениях ХГН клиренс креатинина оставался сниженным при выписке из стационара у 26,5% больных с ОИН и у половины пациентов с АТН или гипервитаминозом D, и у некоторых все еще не превышал 30 мл/мин.

Азотемия исчезала быстрее (см. табл. 3). К моменту выписки она сохранялась лишь у 8,0%, а уменьшенный клиренс креатинина — у 47,8 % от всех больных с этими острыми нефропатиями. У части из них, бывавших у нефролога, он восстановился только через $1\frac{1}{2}$ —2 года.

У 4,2% больных ОИН, 13,0 и 16,0% пациентов с АТН или гипервитаминозом D эти изменения на протяжении последующих двух лет не исчезли и соответствовали ХПН IB либо IIA степени. В течение первых 6 мес болезни от почечной недостаточности умерли 2 больных с ОИН и 3 — с алкогольной нефропатией.

Таким образом, функциональные нарушения при наблюдавшихся в 1993—1995 гг. ОИН, алкогольных, инфекционных нефропатиях и гипервитаминозе D были сходны. Большая их частота, нередко значительная тяжесть, медленная регрессия или переход в ХПН зависели, очевидно, в каждом случае от особенностей морфологического поражения и степени развития склероза интерстиция и (или) клубочков при клиническом выздоровлении.

Подобные своевременно не распознанные изменения могли быть одной из причин учаще-

ния в 1993—1995 гг. азотемии у больных с впервые возникшими или выявленными заболеваниями почек и последующего быстрого ее прогрессирования. В свою очередь, развитие любой из описанных нефропатий у больных ХГН с уже значительным числом нефункционирующих нефронов могло, вероятно, ускорить появление и течение ХПН.

ОБСУЖДЕНИЕ

Как следует из представленных материалов, число зарегистрированных в городской службе нефрологических больных с ХПН в 1993—1995 гг. значительно возросло. Достоверность этого увеличения подтверждают одновременное учащение ХПН у впервые обратившихся пациентов, выявленных на консультациях в непрофильных стационарах и у находившихся под наблюдением нефрологов больных. Кроме того, в 1996 г. число находившихся на учете пациентов с ХПН по сравнению с 1995 г. не уменьшилось, а умерших от уремии и начавших заместительную терапию больных — даже возросло.

В некоторых странах изменения смертности от уремии и частоты обнаруженной при массовых обследованиях населения азотемии зависели от учащения или урежения случаев анальгетических нефропатий [10, 16]. В отличие от этих наблюдений в нашем регионе изменения в соотношении вызывавших ХПН заболеваний заключались в увеличении числа первичных и вторичных гломерулонефритов. Подобные данные, так же как и ускорение прогрессирования этих заболеваний, позволяют предполагать изменение особенностей в 1993—1995 гг. играющих ведущую роль в генезе ХГН иммунопатологических процессов. Весьма вероятно влияние на них резко возросшего в эти годы употребления необычных для жителей города зарубежных лекарств, не всегда доброкачественных, содержащих консерванты продуктов и напитков.

Ускорить в 1993—1995 гг. развитие и течение ХПН у больных ХГН могла не только активация процесса, но и присоединение к основному заболеванию сходных по клинической картине с его обострениями своеобразных нефропатий, часто протекавших со значительным ухудшением функций почек. Развитие их у больных с редкими на протяжении 20—35 лет рецидивами ХГН, гипертензией и уже несомненно сниженными адаптационными способностями почек было, возможно, одной из причин достоверного увеличения числа умерших пациентов с I типом течения гломерулонефрита.

Частое уменьшение клиренса креатинина и исход в ХПН наблюдались у наших больных с ОИН только в 1993—1995 гг., однако зарубежными авторами были описаны значительно раньше [11, 13, 19]. О постепенном ухудшении исходов этих заболеваний позволяет говорить увеличение в 1980—1989 гг. по сравнению с 1970—1979 гг. числа больных с не исчезнувшими в течение 1—5 лет функциональными нарушениями [12]. Сохраняющееся или нарастающее снижение клубочковой фильтрации у реконвалесцентов от ОИН объясняют тяжелым поражением интерстиция и вторичными изменениями клубочков в виде очагового гломерулосклероза [11, 19].

Большая частота уменьшения клиренса креатинина у пациентов с АГН и нередко медленное его восстановление зависели, очевидно, от значительного поражения почечной ткани. На секции у умерших от острого отравления суррогатами спирта находили выраженные изменения эпителия канальцев и петель Генле, межканальцевый отек и отличавшееся от банальной ОПН поражение клубочков [9]. Результаты ограниченного числа произведенных в разных клиниках биопсий не одинаковы, но позволяют говорить о сочетании при этом заболевании значительных тубулоинтерстициальных изменений с различными вариантами поражения клубочков, от напоминающих отдельные морфологические формы ХГН до диффузного, глобального гломерулита [7, 9]. Подобные изменения сходны с описанными морфологическими проявлениями алкогольных гломерулонефритов, большинство которых относят к вторичным нефропатиям [3].

Необходимо подчеркнуть возможное отсутствие параллелизма между исчезновением клинических симптомов, восстановлением клубочковой фильтрации и активностью процесса в почечной ткани. Весьма убедительны в этом отношении результаты нефробиопсии у направленного райвоенкоматом для обследования 17-летнего больного, перенесшего ранее гипертонический криз с умеренной азотемией и значительными канальцевыми дисфункциями. Не-

смотря на отсутствие этих нарушений, в течение последнего года у него еще имелись значительные изменения эпителия канальцев, участки склероза в интерстиции и своеобразное поражение гломерул [7]. Возможность подобных или только склеротических изменений почечной ткани после любой перенесенной или оставшейся нераспознанной современной острой нефропатии необходимо учитывать при обследовании впервые обращающихся больных и оценке выполненной у них биопсии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Происшедшее в Санкт-Петербурге в 1993—1995 гг. увеличение случаев ХПН было вызвано более частым, чем в предшествующий период, ее развитием при ХГН и ускорением прогрессирования последнего. Изменения течения ХГН могли быть вызваны особенностями иммунопатологических реакций и присоединением участвовавших в эти годы своеобразных острых нефропатий.

Существенное увеличение числа больных с ОИН, алкогольными, инфекционными нефропатиями и гипервитаминозом D, часто протекавшими со значительными, нередко медленно восстанавливавшимися или даже нарастающими функциональными нарушениями, способствовало формированию контингентов лиц, у которых, несмотря на клиническое выздоровление, остались уже необратимые изменения почечной ткани. Наличие последних допустимо считать фактором риска дальнейшего ухудшения реальных функций, так как при любом новом неблагоприятном воздействии адаптационные возможности таких почек могут оказаться недостаточными.

Вследствие этого и продолжавшегося в 1996 г. учащения ОИН весьма вероятно дальнейшее увеличение в ближайшие годы частоты ХПН у жителей нашего города. В связи с этим, очевидно, возрастет потребность в заместительной терапии при ХПН, особенно в гемодиализе, необходимом не только при хронической, но и при острой почечной недостаточности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Григорьев Е.А. Эпидемиология заболеваний почек в Ленинграде по секционным материалам / Диспансеризация нефрологических больных / Ред. С.И.Рябов.—Л., 1988.—С. 4—17.
2. Ермоленко В.М., Лялин С.Н., Трошина И.М. О распространенности хронической почечной недостаточности // Сов.мед.—1981.—№ 7.—С. 24—27.
3. Николаев А.Ю. Поражение почек при алкоголизме // Клиническая нефрология / Ред.И.Е.Тареева.—М.: Медицина, 1995.—С. 281—298.

4. Панферова Р.Д., Богдан Г.М., Васильева Е.Б. Некоторые особенности течения острого гломерулонефрита в Иркутской области // Сб. тр. ежегодного СПб нефрологического семинара / Ред. С.Г.Боровой.— СПб.: ТНА, 1996.— С. 201.
5. Пуртова Л.Л., Ковальчук Д.Е., Жмуров С.М. и др. Динамика гиперкальциемии и показателей функций почек при отравлении кальциферолом // Сб. тр. ежегодного СПб нефрологического семинара / Ред. С.Г.Боровой.—СПб.: ТНА, 1996.—С.210.
6. Савченко Н.Е., Пилотович В.С. Эпидемиология ХПН в Белоруссии // Всесоюзный съезд нефрологов, 2-ой.Тез. докл.—М.—Л., 1980.—С. 182.
7. Ставская В.В., Клечиков В.З., Рабухина В.А. и др. Нефропатии после употребления суррогатов алкоголя // СПб. Врач. Вedom.—1995.—№ 9—10.—С. 59—61.
8. Ставская В.В., Антоненко Е.П., Никогосян Ю.А. и др. Клинические особенности гипервитаминоза D // Нефрология.— 1997.—Т. 1, № 1.—С. 53—58.
9. Шулуто Б.И., Сафрай А.Л., Васильев В.Н. и др. Про Красную Шапочку, которая страшнее Серого Волка // СПб. Врач. Вedom.—1995.— № 9—10.
10. Ahlmen J. Incidence of chronic renal insufficiency // Acta Med. Scand.—1975.—Suppl. 592.—P. 1—50.
11. Appel G.B., Kunis C.L. Acute tubulo-interstitial nephritis // Tubulo-interstitial nephropathies / Eds. R.S.Cotran, B.M.Brenner, J.H.Stein.— New York, 1983.—P.151—1857.
12. Bohomini V., Trasca G.M., Raimondi M.C. et al. Long-term follow-up of acute renal failure // Nephrol. Dial. Transplant.— 1994.—Vol. 9, Suppl. 4.—P. 224—228.
13. Cotran R.S., Rubin R.H., Tolkoff-Rubin N.E. Tubulo-interstitial diseases // The kidney / Eds. B.M.Brenner, F.C.Rector, 3-d ed.— Philadelphia: Saunders, 1986.— Vol. 2.— P. 1143—1173.
14. Dombey S.L., Sagar D., Knapp M.S. Chronic renal failure in Nottingham and requirements for dialysis and transplant facilities // Brit.Med.J.—1975.—Vol. 2.—P. 484—485.
15. Dubach U.C. Mortalitätsentwicklung für Nierenleiden in der Schweiz 1947—1966 // Schweiz.med.Wschr.—1968.— Bd. 98.—S. 1542—1547.
16. Kincaid-Smith P. Analgetic nephropathy and the effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on the kidney // New clinical applications nephrology. Drugs and the kidney / Ed. G.R. D.Catto.— Dordrecht et al, 1990.— P. 2—31.
17. Mc Gown M. Chronic renal failure in Ireland 1968—70. A prospective survey // Lancet.—1972.—Vol. 1, N 7745.— P. 307—311.
18. Modan B., Boichis H., Bott-Kanner K. An epidemiologic study of renal failure.1. The need for maintenance hemodialysis // Am. J. Epidemiol. 1975.—Vol. 101.—P. 276—280.
19. Nieuwhof C., Doorenbos C., Grave W. et al. A prospective study of the natural history of idiopathic non-proteinuric hematuria// Kidney Int.—1996.—Vol.49.—P.222—225.
20. Pendreigh D.V., Howitt L.E., Macdougall A.I. et al. Survey of chronic renal failure in Ireland // Lancet.—1971.—Vol.1, N 7745.— P. 304—307.
21. Ryabov S.I., Stavskaya V.V. Epidemiology of chronic renal diseases // Int. Urol. Nephrol. 1983.—Vol. 15, N 4.— P. 367—375.

© Коллектив авторов, 1997
УДК 616.15-008.1-08-036.8-058

Н.Н.Петрова, М.М.Тимофеев, Б.Н.Челноков, В.В.Васильев

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ГЕМОДИАЛИЗА И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ

THE EFFECTIVENESS OF HEMODIALYSIS AND QUALITY OF PATIENTS' LIFE

Научно-исследовательский институт нефрологии Санкт-Петербургского государственного
медицинского университета им. акад. И.П.Павлова, Россия;
Городская больница № 26, Санкт-Петербург, Россия;
Городская больница № 15, Санкт-Петербург, Россия

РЕФЕРАТ

На примере 90 больных, получающих лечение перманентным гемодиализом (ГД) в различных отделениях ГД Санкт-Петербурга, показано, что качество жизни как показатель субъективной удовлетворенности больных уровнем своего функционирования может служить характеристикой эффективности лечения и успешности реабилитации. Выделены психологические и соматические факторы, определяющие качество жизни этих больных. Полученные данные свидетельствуют о возможности расхождения субъективных и объективных параметров, показателей психических и физических составляющих качества жизни, отсутствии прямого влияния тяжести заболевания на удовлетворенность больного своим состоянием. Результаты исследования указывают на целесообразность целостного психосоматического подхода к анализу и коррекции качества жизни у диализных больных.

Ключевые слова: гемодиализ, качество жизни, эффективность лечения.

ABSTRACT

An experience with observation of 90 patients treated with permanent hemodialysis (HD) in different centers of St.Petersburg shows that quality of life as an indicator of the subjective satisfaction with the functional level may be taken as characteristic of the effectiveness of the treatment and successfulness of rehabilitation. Psychological and somatic factors determining the quality of life are shown. The data obtained suggest a possible discrepancy between the psychological and somatic components of quality of life, the absence of a direct influence of the illness severity on the psychological estimation of the patient's state. The results of the investigation speak of the expedience of the psychosomatic approach to the analysis and correction of quality of life of HD patients.

Key words: hemodialysis, quality of life, effectiveness of treatment.

ВВЕДЕНИЕ

Лечение хроническим гемодиализом (ГД) дезорганизует мир пациента путем существенных изменений, касающихся его организма, личности, семейного и социально-профессионального статуса [6—8, 13]. На современном этапе развития ГД особо выделяют проблему психосоциальной адаптации, качества жизни этих больных [9, 12].

К сожалению, до последнего времени не был произведен полноценный анализ влияния адекватности ГД на качество жизни [1]. D.M.Collins [5], рассматривая роль некоторых технических характеристик ГД, высказал мнение о том, что наличие целлюлозной мембраны не имеет значения, поскольку она не влияет на частоту острых осложнений при лечении. D.N.Churchill [3, 4] указывает, что применение быстроточного ГД не влияет на качество жизни

больных, хотя в этом случае некоторые клинические проявления менее тяжелы.

L.E.Harris и соавт. [11] обнаружили, что снижение функциональных возможностей, типичное для больных при лечении ГД, положительно коррелирует с низкими образовательным уровнем, доходом, уровнем альбумина в сыворотке крови и сопутствующей коронарной патологией.

При использовании структурированного опросника у 20 больных (средний возраст около 53 лет), получавших ГД от 5 до 143 мес, N.F.Chu и соавт. [2] выявили отсутствие зависимости качества жизни от пола, но сниженную оценку самочувствия у больных старше 60 лет и одиноких. Интересно, что оценка настроения и самочувствия была выше у больных с длительностью лечения ГД свыше 3 лет.

C.E.Ferrans, M.J.Powers [6] констатировали наличие удовлетворенности диализных боль-

ных, однако отмечая при этом необходимость улучшения их физического состояния и финансовой независимости как пути повышения качества жизни.

К сожалению, имеющиеся исследования качества жизни отличаются отсутствием обоснованного методологического подхода и адекватной

системы оценки. Остается неразработанным понятие качества жизни, не определены его параметры. Одни авторы склоняются к точке зрения, что адекватной является оценка качества жизни с позиции субъективной удовлетворенности больного, другие считают, что она должна основываться на объективных критериях [10].

Таблица 1

Характеристика клинических и биохимических показателей крови у больных, получающих лечение бикарбонатным и ацетатным ГД

Показатель	Больница № 26		Больница №15	Достоверность различий между группами (p)
	Ацетатный, 1-я группа, $\bar{X} \pm m$	Бикарбонатный, 2-я группа, $\bar{X} \pm m$	Бикарбонатный, 3-я группа, $\bar{X} \pm m$	
Длительность ГД, мес	38,6 $\pm$ 5,6	22,36 $\pm$ 3,02	9 $\pm$ 1,95	1—3<0,001 1—2<0,02 2—3<0,01
Длительность гипертензии, годы	7,17 $\pm$ 2,4	9,1 $\pm$ 2,59	4,1 $\pm$ 1,09	1—3<0,1
Длительность ХПН, годы	4,0 $\pm$ 1,2	3,4 $\pm$ 0,7	2,1 $\pm$ 0,63	1—3<0,05
АД, мм рт.ст.:				
систолическое, max	225,7 $\pm$ 16,7	206,4 $\pm$ 9,5	202,2 $\pm$ 8,9	1—2,3<0,05
диастолическое, max	130 $\pm$ 10,24	114,5 $\pm$ 5,8	116 $\pm$ 5,7	1—2,3<0,05
систолическое, рабочее	150 $\pm$ 6,5	155 $\pm$ 2,0	150 $\pm$ 3,1	—
диастолическое, рабочее	88,7 $\pm$ 3,5	92,8 $\pm$ 1,6	87,4 $\pm$ 3,7	1—2<0,1
Масса тела больных, кг	69,1 $\pm$ 2,3	70,4 $\pm$ 3,3	59,4 $\pm$ 3,1	1—3; 2—3 <0,1
Холестерин, ммоль/л	5,47 $\pm$ 0,6	4,64 $\pm$ 0,3	4,35 $\pm$ 0,2	1—2<0,01
β -липопротеиды, ммоль/л	30,86 $\pm$ 6,1	27,69 $\pm$ 2,3	25,57 $\pm$ 2,1	—
АЛТ, ммоль/(ч·л)	0,34 $\pm$ 0,05	0,32 $\pm$ 0,05	0,31 $\pm$ 0,04	—
АСТ, ммоль/(ч·л)	0,22 $\pm$ 0,05	0,21 $\pm$ 0,03	0,20 $\pm$ 0,02	—
НЬ, г/л	93,38 $\pm$ 3,67	92,14 $\pm$ 5,13	102,31 $\pm$ 4,67	—
Ег, $\cdot 10^2$ /л	2,94 $\pm$ 0,11	2,88 $\pm$ 0,16	3,11 $\pm$ 0,14	—
Цв. пок.	0,96 $\pm$ 0,1	0,96 $\pm$ 0,1	1,0 $\pm$ 0,01	—
СОЭ, мм/ч	26,5 $\pm$ 5,32	34,0 $\pm$ 5,67	29,7 $\pm$ 3,33	—
Креатинин, ммоль/л:				
до сеанса ГД	1,06 $\pm$ 0,03	0,89 $\pm$ 0,05	0,7 $\pm$ 0,03	1—3<0,001 1—2<0,05 2—3<0,05
после сеанса ГД	0,51 $\pm$ 0,01	0,42 $\pm$ 0,03	0,31 $\pm$ 0,02	1—3<0,001 1—2<0,05 2—3<0,05
Мочевина, ммоль/л:				
до сеанса ГД	23,87 $\pm$ 2,84	22,46 $\pm$ 1,2	22,89 $\pm$ 1,09	—
после сеанса ГД	11,53 $\pm$ 1,83	9,18 $\pm$ 0,87	10,13 $\pm$ 0,93	1—3<0,1
К, ммоль/л	5,44 $\pm$ 0,3	5,1 $\pm$ 0,14	4,86 $\pm$ 0,21	1—3<0,1
Na, ммоль/л	138,6 $\pm$ 0,5	140,98 $\pm$ 0,3	138,22 $\pm$ 3,6	1—2<0,01
Ca, ммоль/л	1,22 $\pm$ 0,04	1,25 $\pm$ 0,03	1,23 $\pm$ 0,05	—
P, ммоль/л	2,04 $\pm$ 0,17	1,52 $\pm$ 0,14	1,52 $\pm$ 0,14	1—3<0,1 1—2<0,05
Mg, ммоль/л	0,88 $\pm$ 0,02	0,87 $\pm$ 0,02	1,01 $\pm$ 0	1—3<0,05 2—3<0,02
Cl, ммоль/л	97 $\pm$ 1,32	99,79 $\pm$ 0,69	102,77 $\pm$ 2,2	1—3<0,02 1—2<0,1
КТ/V	1,23 $\pm$ 0,06	1,2 $\pm$ 0,06	1,21 $\pm$ 0,05	—

Задачей исследования явились унифицированная оценка качества жизни больных, находящихся на лечении ГД в различных гемодиализных центрах, и определение влияния показателей эффективности лечения на субъективную удовлетворенность жизнью этих больных.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 90 больных, получавших лечение ГД в отделениях ГД НИИ нефрологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им.акад И.П.Павлова, больницах № 15 и № 26 Санкт-Петербурга.

Все больные относились к средней возрастной группе, были однородны по признаку пола и сопоставимы по своему соматическому состоянию. Длительность лечения больных в отделении ГД НИИ нефрологии СПбГМУ была большей, чем в других диализных центрах. ГД был адекватным: очищение по показателям мочевины и креатинина происходило более, чем в 2 раза. ГД проводился с частотой 3 раза в неделю. 30% больных в больнице № 26 получали ацетатный ГД. Использовалась система очистки воды.

В исследовании применялись катанестический и клинический подходы, данные параклинических методов обследования больных в сочетании с экспериментально-психологическими методами для оценки психического состояния (шкалы самооценки депрессии Зунга, личностной и реактивной тревожности Спилберга—Ханина) и субъективной удовлетворенности качеством жизни (SF-36 Health Status Survey) [14].

Статистическая обработка полученных данных проводилась с применением критерия Стьюдента и линейного корреляционного анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При сравнении ацетатного и бикарбонатного ГД не установлено существенных различий в характеристике соматического состояния больных по показателям белкового обмена и выраженности анемии. Главное отличие состояло в более высоком уровне креатинина до и после сеанса ГД ($p < 0,05$) при лечении ацетатным ГД. Сравнительный анализ эффективности бикарбонатного и ацетатного ГД показал, что статистически достоверные различия по показателю адекватности лечения между группами отсутствуют (табл. 1). Обследованным больным были свойственны наличие тревожных (50%) и депрессивных (38%) расстройств, повышенная личностная тревожность (63% больных), преобладание неадекватных типов отношения к

болезни (сенситивный тип — 40% случаев). Примерно у 48% больных отмечались тревожно-депрессивные расстройства умеренной степени выраженности.

Общие закономерности, свойственные больным независимо от специфики ГД, представлены в табл. 2. В процессе исследования установлено значительное снижение большинства показателей качества жизни больных на ГД по сравнению с контрольной группой здоровых лиц. Исключение составили показатели общего психического здоровья и влияния эмоционального состояния на ролевое функционирование, приближающиеся к таковым у здоровых лиц. Особенно отклоняются в худшую сторону характеристики физического состояния гемодиализных больных, в большей степени обусловленные соматическим страданием. Заметно снижена способность к выполнению видов деятельности, связанной с физическими нагрузками: самообслуживание, ходьба, подъем по лестнице, поднятие тяжестей. Физическое состояние больных, получающих лечение ГД, во много раз по сравнению с нормой ограничивает выполнение различных видов повседневной деятельности, препятствует участию в труде. Резко снижена активность больных, выражена астения. Значительной интенсивности достигает болевой синдром. В целом общее состояние физического здоровья больных снижено по сравнению с контрольной группой в 2 раза.

Наряду с общими закономерностями, были выявлены особенности качества жизни в разных группах больных.

Анализ качества жизни в зависимости от вида диализирующего раствора выявил, что аце-

Таблица 2

Качество жизни больных, получающих лечение гемодиализом, по данным методики SF-36 Health Status Survey в сравнении со здоровыми

Показатель качества жизни	Больные, получающие ГД, $\bar{X} \pm m$		Здоровые, $\bar{X} \pm m$	p
PF	57,8 $\pm$ 12,3	21,3	96,0 $\pm$ 21,2	< 0,01
RP	24,4 $\pm$ 5,7	37,4	90,0 $\pm$ 19,8	—
BP	53,9 $\pm$ 11,1	22,2	89,7 $\pm$ 19,1	< 0,01
GH	34,6 $\pm$ 8,2	10,5	73,2 $\pm$ 17,6	—
VT	42,8 $\pm$ 9,7	7,9	62,2 $\pm$ 14,2	—
SF	61,4 $\pm$ 13,7	10,0	85,0 $\pm$ 18,8	< 0,01
RE	58,0 $\pm$ 12,5	40,5	65,0 $\pm$ 15,0	—
MN	59,1 $\pm$ 12,9	9,5	63,3 $\pm$ 14,5	—

Примечание. Здесь и в табл. 3: 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 3

Характеристика качества жизни больных при лечении бикарбонатным и ацетатным ГД

Показатель	Больница № 26		Больница №15	Достоверность различий между группами (p)
	Ацетатный, 1-я группа, X±m	Бикарбонатный, 2-я группа, X±m	Бикарбонатный, 3-я группа, X±m	
PF	62,5±4,82	66,07±6,92	85,42±1,68	1—3<0,01; 2—3<0,05
RP	28,57±11,48	57,69±11,1	81,25±9,79	1—2,3; 2—3<0,01
BP	55,88±8,86	64,57±6,97	81,33±6,62	1—3; 2—3<0,01
GH	29,63±5,55	43,43±4,23	40,33±7,85	1—2, 3<0,05
V	42,5±6,75	56,43±4,7	65,83±4,26	1—3<0,05
SF	65,63±8,76	69,64±6,77	81,82±5,93	1—3<0,05
RE	52,39±16,03	71,43±11,51	63,89±12,62	1—2, 3<0,05
MN	56±7,89	68,62±3,87	65±5,05	1—2, 3<0,05
HT	3,63±0,32	2,57±0,36	2,42±0,43	1—2, 3<0,05

Примечание. HT-оценка состояния здоровья в сравнении с таковым год назад.

татный ГД отличается в худшую сторону по степени, в которой физическое состояние ограничивает функционирование больных, выраженности болевого синдрома, общему состоянию здоровья, уровню энергичности, психическому состоянию (табл. 3).

Как видно из табл. 3, достоверно более высокие показатели по большинству параметров обнаружены у пациентов на бикарбонатном ГД в больнице № 15. Сравнительный анализ качества жизни больных, получавших бикарбонатный ГД в течение 9 (больница № 15) и 22 мес (больница № 26), показал более хорошие характеристики физического и эмоционального состояния, социального функционирования в 1-й группе.

При анализе объективных факторов, определяющих качество жизни больных при лечении ГД, выявлено, что наибольшее значение для физического функционирования больных имеет уровень креатинина до ГД, который отражает мышечную массу больных ($r=0,48$; $p<0,05$). Чем выше уровень гемоглобина крови, тем лучше показатели качества жизни больных ($r=0,64$; $p<0,01$). Выраженность анемии ограничивает социальную и трудовую активность больных ($r=-0,39$; $p<0,05$). Возраст ($r=-0,57$; $p<0,01$) и длительность лечения ГД ($r=-0,58$; $p<0,01$) негативно сказываются на качестве жизни. Степень, в которой физическое состояние ограничивает выполнение деятельности, зависит от типа ГД (больше выражена при ацетатном диализе, $r=-0,73$; $p<0,01$) и массы тела больных ($r=0,56$; $p<0,01$): чем больше масса тела, тем выше физические возможности больных. На качество жизни больных оказывали

отрицательное влияние выраженность гипертензии ($r=-0,63$; $p<0,01$) и высокое содержание натрия в сыворотке крови ($r=-0,47$; $p<0,47$).

Качество жизни опосредуется личностными особенностями больных: чем выше тревожность, тем ниже показатели качества жизни ($r=-0,47$; $p<0,05$). Паранойяльный и анозогностический типы отношения к болезни сопряжены со снижением субъективной удовлетворенности жизнью ($r=-0,72$ и $-0,56$; $p<0,01$). Обнаружена прямая зависимость между выраженностью болевого синдрома и уровнем де-

прессии ($r=0,46$; $p<0,05$). Наличие аффективных расстройств в виде тревоги и депрессии обуславливает снижение качества жизни больных при лечении ГД ($r=-0,48$; $p<0,05$). Чем выше уровень депрессии, тем выраженнее анергия ($r=-0,39$; $p<0,05$). Женщинам несвойствен наиболее адекватный тип отношения к болезни (гармоничный $r=-0,36$; $p<0,05$), а напротив, типичными являются апатический (безразличие к болезни и лечению, $r=0,65$; $p<0,01$), сенситивный (повышенная чувствительность, ранимость в отношении болезни, $r=0,66$; $p<0,01$), эгоцентрический (невозможность принять другую точку зрения в вопросах лечения, $r=0,46$; $p<0,05$) и паранойяльный, связанный с подозрительностью, недоверием к медицинскому персоналу и лечению ($r=0,44$; $p<0,05$).

Исследование продемонстрировало, что по мере увеличения продолжительности лечения ГД нарастает выраженность механизма психологической защиты по типу гиперкомпенсации, сопровождающаяся ростом поведенческой активности в доступных для больных сферах деятельности, что может служить мишенью для психокоррекционной работы и способствовать повышению уровня их реабилитации ($r=0,38$; $p<0,05$).

Нами было установлено, что возникновение депрессивных расстройств сопряжено с нарушением обмена кальция ($r=0,58$; $p<0,01$). С другой стороны, развитие гиперпаратиреоза ухудшает показатели качества жизни больных ($p<0,05$). Депрессия, как было показано выше, в свою очередь, снижает субъективную удовлетворенность жизнью больных.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования свидетельствуют о возможности достижения более высокого уровня качества жизни при бикарбонатном ГД по сравнению с ацетатным ГД. Отклонение в лучшую сторону показателей качества жизни на этапе адаптации к лечению ГД может быть обусловлено большей соматической и социальной сохранностью больных вследствие меньшей длительности ХПН и артериальной гипертензии, меньшей выраженностью анемии. В то же время выявляется тенденция к более высоким показателям психического здоровья у больных с длительными сроками бикарбонатного ГД, что может быть объяснено достижением психической адаптации на этапе стабильного ГД.

Полученные данные подтверждают положение об актуальности адекватного питания для гемодиализных больных и отражают закономерность, согласно которой увеличение массы тела свидетельствует о хорошем качестве ГД. Очевидно, что соблюдение режима ГД, коррекция анемии и гипертензии, электролитных нарушений и применение бикарбонатного диализующего раствора могут способствовать повышению качества жизни больных при лечении ГД. Следует отметить, что качество жизни ниже у больных старшего возраста, по-видимому, из-за большего числа соматических осложнений у этой категории больных. В то же время больные старшего возраста, по-видимому, более тщательно соблюдают диетические рекомендации, потребляют достаточное количество белка, на что указывает более высокий в этих случаях уровень мочевины в крови до ГД ($r=0,34$; $p<0,05$).

Помимо физических факторов, на субъективную удовлетворенность жизнью больных влияют психологические факторы. Патологические типы отношения к болезни вследствие неадекватно завышенных ожиданий больных в отношении своего здоровья снижают показатели качества жизни. Прогноз реабилитации при лечении ГД, по-видимому, хуже у больных женского пола вследствие неадекватного отношения к болезни. Уровень жизненной активности в значительной степени определяется наличием депрессии. Психические и соматические факторы взаимодействуют и могут оказывать сочетанное влияние на качество жизни больных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Качество жизни больных с ХПН, получающих лечение ГД, снижается по сравнению со здоровыми лицами главным образом за счет соматического состояния. Совершенствование технической стороны ГД, соблюдение режима ГД и коррекция его осложнений, а также нормализа-

ция психического состояния больных могут способствовать повышению качества их жизни, уровня психосоциальной реабилитации. Несмотря на то, что больные на ГД достаточно высоко оценивают свое психическое здоровье, объективные данные свидетельствуют о наличии тревожно-депрессивных расстройств, которые могут отрицательно сказываться на показателях качества жизни. Полученные данные свидетельствуют о возможности расхождения субъективных и объективных параметров, показателей психических и физических составляющих качества жизни, отсутствии прямого влияния тяжести заболевания на удовлетворенность больного своим состоянием. Результаты исследования указывают на целесообразность целостного психосоматического подхода к анализу и коррекции качества жизни больных при лечении ГД.

ЛИТЕРАТУРА

1. Anderson W.W. Quality of life and adequacy of dialysis // *Contrib. Nephrol.*—1990.—Vol. 103.—P. 98—111.
2. Chu N.F., Ferng S.H., Shieh S.D. Quality of life assessment in end-stage renal disease patients with maintenance hemodialysis therapy // *Chin. med.J.*—1992.—Vol.50, N 2.—P.103—107.
3. Churchill D., Keown P., Laupacis A. Association between recombinant human erythropoietin and quality of life and exercise capacity of patients receiving haemodialysis // *Brit. med. J.*—1990.—Vol. 300, N 6724.—P. 573—578.
4. Churchill D.N., Bird D.R., Taylor D.W. et al. Effect of high-flux hemodialysis on quality of life and neuropsychological function in chronic hemodialysis patients // *Amer. J. Nephrol.*—1992.—Vol. 12, N 6.—P. 412—418.
5. Collins D.M., Lambert M.B., Tannenbaum J.S. et al. Tolerance of hemodialysis: a randomized prospective trial of high-flux versus conventional high-efficiency hemodialysis // *J.Amer. Soc. Nephrol.*—1993.—Vol. 4, N 2.—P. 148—154.
6. Ferrans C.E., Powers M.J. Quality of life of hemodialysis patients // *Anna J.*—1993.—Vol. 20, N 5.—P. 575—581.
7. Fox E., Peace K., Neale T.J. et al. «Quality of life» for patients with end stage renal failure // *Renal Failure.*—1991.—Vol. 13, N 1.—P. 31—35.
8. Fox E., McDowal J., Neale T.J. Cognitive function and quality of life in end-stage renal failure // *Renal Failure.*—1993.—Vol. 15, N 2.—P. 211—214.
9. Galpin C. Body image in end-stage renal failure // *Brit.J.Nurs.*—1992.—Vol. 1, N 1.—P. 21—23.
10. Groll S., Weidenhammer W., Schmidt A. Considerations on the use of the contract "Quality of life" as a goal variable in clinical research // *Schweiz. Rundschau fur Med. Praxis.*—1991.—Bd. 80, N 20.—S. 560—564.
11. Harris L.E., Luft F.C., Rudy D.W., Tierney W.M. Clinical correlates of functional status in patients with chronic renal insufficiency // *Amer.J.Kidney Dis.*—1993.—Vol. 21, N 2.—P. 161—166.
12. Montagnac R., Defert P., Schillinger F. Psychological impact of periodic hemodialysis in the adult (editorial) // *Nephron.*—1992.—Vol.13, N 4.—p. 145—149.
13. Nissenson A.R. Quality of life on in-center hemodialysis versus CAPD [letter; comment] // *Peritoneal Dialysis International.*—1992.—Vol.12, N 2.—P. 264—265.
14. Ware J.E., Snow K.K., Kosinski M., Gandek B. SF-36 Health Survey Manual and Interpretation Guide.—Boston, 1993.—P. 1—22.

© А.Ш.Румянцев, 1997
УДК 616.611-002.2-07

А.Ш.Румянцев

МОЧЕВАЯ ЭКСКРЕЦИЯ СРЕДНИХ МОЛЕКУЛ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТЕ

URINE EXCRETION OF MIDDLE MOLECULES IN CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS

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

РЕФЕРАТ

Мочевую экскрецию средних молекул (СМ) изучали у 47 больных ХГН без нарушения функции почек и 70 больных с ХПН. Использовали метод микроколоночной хроматографии. Выявили увеличение мочевого клиренса средних молекул даже в фазе ремиссии ХГН. Увеличение клиренса средних молекул более чем в 1,5 раза в динамике свидетельствовало об обострении ХГН. При нормальных значениях клубочковой фильтрации повышение уровня СМ в крови обусловлено в первую очередь увеличением скорости их генерации, на начальных этапах ХПН — снижением мочевого клиренса, а в дальнейшем — сочетанием обеих причин. Эти особенности следует учитывать при выборе тактики детоксикационной терапии.

Ключевые слова: средние молекулы, интоксикация, хронический гломерулонефрит.

ABSTRACT

Urine excretion of middle molecules was studied in 47 patients with chronic glomerulonephritis with the normal renal function and in 70 patients with chronic renal failure. The gel chromatographic method on microcolumn was used. Increased urine clearance of the middle molecules was noted even at the phase of remission of chronic glomerulonephritis. The increased clearance of middle molecules more than 1.5 times in dynamics pointed to activity of nephritis. The higher level of middle molecules in blood with normal glomerular filtration rate is due first of all to an increase of their generation rate, at the initial stage of chronic renal failure — to decreased urine clearance and later to a combination of the both causes. These features should be taken into account when choosing the measures of detoxication therapy.

Key words: middle molecules, intoxication, chronic glomerulonephritis.

ВВЕДЕНИЕ

Интоксикация является одним из самых часто встречающихся синдромов в практике терапевта. Клинически под этим термином обычно понимают совокупность таких симптомов, как лихорадка, анорексия, боли различной локализации, слабость, тахикардия и т. д. Патофизиологической основой интоксикации являются метаболические нарушения, возникающие вследствие воздействия патологического агента и приводящие к срыву специфических функций, выполняемых клеткой. Наличие этих метаболических и клинических изменений в той или иной мере присуще любому состоянию, определяемому, как болезнь. Наиболее ярко они представлены при инфекционных заболеваниях, системных поражениях соединительной ткани, а также при поражении органов, обеспечивающих детоксикацию организма. К послед-

ним, в частности, относятся почки. Подобный подход позволяет понять выявленное при хроническом гломерулонефрите (ХГН) нарушение всех видов обмена веществ [12], что, впрочем, зачастую не сопровождается сколько-нибудь значимой симптоматикой. Более того, основное заболевание может длительно манифестировать лишь изолированным мочевым синдромом. Однако какой бы минимальной ни была активность нефрита, он неизбежно приводит к развитию хронической почечной недостаточности (ХПН) [6]. Следовательно, крайне важно иметь возможность ранней, доклинической оценки степени тяжести течения ХГН.

Известно, что между данными морфологического и клинико-лабораторного обследования больных далеко не всегда прослеживается четкий параллелизм [11], что затрудняет своевременную диагностику обострения ХГН. Проведение повторных биопсий — технически

сложная задача, необходимость разрешения которой вызывает определенные сомнения. В связи с этим необходимо включение в план обследования пациентов с заболеваниями почек дополнительных лабораторных показателей, на основании которых можно было бы судить о стабильности течения ХГН, а также осуществлять контроль за проводимой терапией.

Общепризнано, что интегральным показателем эндогенной интоксикации является уровень в крови средних молекул (СМ) [3,4]. Это химически гетерогенная группа веществ, в основном пептидной природы, с относительной молекулярной массой от 300 до 5000. Среди них не менее 30 известных биологически активных соединений, в том числе вазопрессин, нейротензин, окситоцин, ангиотензин, АКТГ, глюкагон, кальцитонин, секретин, эндорфины и др. [15].

В отечественной литературе в последние годы часто используется термин «вещества низкой и средней молекулярной массы». Поскольку в дальнейшем речь пойдет именно о веществах средней молекулярной массы, а также потому, что термин СМ традиционно используется в зарубежной литературе, мы не склонны его изменять.

Показано, что СМ присутствуют в плазме здоровых людей, но в небольших количествах. К причинам их аккумуляции относят увеличение скорости генерации, а также нарушение выделительной функции почек. Роль СМ активно изучалась в основном при ХПН, а также у пациентов, получающих лечение гемодиализом. Ряд авторов считают, что определенные хроматографические фракции СМ играют самостоятельную роль в развитии уремической интоксикации [5,14]. К сожалению, практически отсутствует информация о том, как меняется мочевого клиренс СМ при прогрессировании ХГН, в связи с чем и предпринята настоящая работа.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследовали 117 больных с морфологически подтвержденным диагнозом мезангиально-пролиферативного ХГН, в том числе 66 мужчин и 51 женщину в возрасте от 17 до 53 лет. Больные были распределены на группы в зависимости от тяжести ХПН: 1-я группа — 47 пациентов без ХПН, 2-я группа — 27 пациентов с ХПН IIa стадии, 3-я группа — 26 пациентов с ХПН IIb стадии, 4-я группа — 17 пациентов с ХПН IIIa стадии. Стадию ХПН определяли по С.И.Рябову и Б.Б.Бондаренко [10]. Всех больных с нарушением функции почек обследовали в период ремиссии, при обострении ХГН — в начальный период, без применения патогенети-

ческой терапии. Контрольной группой послужили 30 здоровых добровольцев в возрасте от 18 до 25 лет.

Содержание СМ в сыворотке крови и моче оценивали при помощи микроколоночной гель-хроматографии в модификации В.В.Козлова и соавт. [2]. Метод позволяет использовать отечественную аппаратуру и реактивы, дает представление о спектральном составе изучаемой группы веществ. Учитывая наличие циркадных ритмов выведения СМ, пробы брали из суточного количества мочи. Мочевой клиренс и экскретируемую фракцию СМ рассчитывали по методике, аналогичной для подобных показателей по креатинину. Статистическую обработку проводили с использованием методов вариационного и корреляционного анализов.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У пациентов с обострением ХГН отмечались более «пышный» осадок мочи и выраженная протеинурия — $(3,3 \pm 0,8)$ г/сут — по сравнению с обследованными в фазе ремиссии — $(0,7 \pm 0,2)$ г/сут, $p < 0,01$.

Обострение ХГН сопровождалось значимым повышением концентрации СМ в сыворотке крови: (676 ± 75) и (997 ± 119) мкмоль/л соответственно, $p < 0,05$, причем за счет наиболее токсичных 4-й и 5-й хроматографических фракций [7] (табл. 1). Интересно, что даже при минимальной протеинурии уровень СМ в сыворотке крови превышал нормальные значения.

Общее содержание СМ в моче при обострении ХГН также нарастало, но более существенно, чем в крови, — почти в 2,5 раза: $(10\,144 \pm 1381)$ и $(24\,600 \pm 1854)$ мкмоль/л, $p < 0,001$. Вместе с тем мочевого клиренс СМ увеличивался не более чем в 1,5 раза, в первую очередь за счет 4-й и 5-й хроматографических фракций.

Вне обострения ХГН уровень СМ в моче коррелировал с концентрацией СМ в сыворотке крови ($r = -0,47$, $p < 0,05$), а также содержанием в крови креатинина ($r = -0,46$, $p < 0,05$) и мочевины ($r = -0,48$, $p < 0,05$). Во время обострения ХГН уровень СМ в моче коррелировал с концентрацией СМ в сыворотке крови ($r = +0,69$, $p < 0,01$) и суточной протеинурией ($r = +0,41$, $p < 0,05$).

Снижение скорости клубочковой фильтрации приводило к повышению уровня СМ в сыворотке крови при ХПН IIa стадии более чем в 2 раза (табл. 2). Для каждой из фаз ХПН был характерен присущий ей определенный уровень СМ, а различия между ними достигали 150—200%. При рассмотрении отдельных хроматографических пиков спектр СМ менялся за счет увеличения относительного и абсолютного содержания 4-й и 5-й хроматографических фракций.

Таблица 1

**Мочевой клиренс средних молекул (СМ) у больных хроническим
гломерулонефритом с нормальной функцией почек**

Фракции СМ	СМ крови, мкмоль/л	СМ мочи, мкмоль/л	Клиренс СМ, мл/мин	Экскретируемая фракция СМ, %
Здоровые (n=30)				
2+3	295±27	2294±107	13±2	20±1
4+5	323±75	12 143±999	40±2	41±2
2....5	6366±59	14 101±1982	29±3	28±3
ХГН вне обострения (n=20)				
2+3	395±47	3763±283**	12±1	18±3
4+5	554±101*	9199±1200	37±2	39±1
2....5	936±79**	10 144±1381	23±3	25±2
ХГН обостре- ние(n=27)				
2+3	367±51	4820±434***	14±2	19±3
4+5	1058±151**	15 637±1555*	50±1**	50±2**
2....5	1511±163***	24 674±1854**	39±3*	39±3*

Здесь и в табл. 2: * p<0,05. ** p<0,01. *** p<0,001.

Примечание. Достоверность различий приведена по сравнению с группой здоровых лиц.

Таблица 2

Мочевой клиренс средних молекул (СМ) у больных с ХПН

Фракции СМ	СМ крови, мкмоль/л	СМ мочи, мкмоль/л	Клиренс СМ, мл/мин	Экскретируемая фракция СМ, %
ХПН IIa стадии (n=30)				
2+3	416±46	4604±302	15±3	40±2
4+5	827±160	16 950±2492	37±5	100±24
2....5	12 67±129	21 410±1558	18±2	67±16
ХПН IIб стадии (n=20)				
2+3	594±42*	5636±277*	11±3	109±22*
4+5	1472±161*	22701±1355*	13±3**	137±23
2....5	2066±315*	25 602±1144*	12±1*	129±23*
ХПН IIIa стадии (n=27)				
2+3	1381±178**	3508±158**	7±5	158±24***
4+5	2469±239**	10 907±1285***	7±3***	135±60
2....5	3379±369***	12 933±2412***	10±6	142±17**

Примечание. Достоверность различий приведена по сравнению с группой больных с ХПН IIa стадии.

По мере нарастания тяжести ХПН и падения клиренса креатинина снижался и мочевой клиренс СМ ($r=+0,8$, $p<0,001$), хотя абсолютное содержание СМ в моче продолжало повышаться даже при ХПН IIб стадии по сравнению с ХПН IIa стадии: (25 602±1144) и (21 410±1558) мкмоль/л соответственно, $p<0,05$. Снижение массы действующих нефронов сопровождалось увеличением экскретируемой фракции СМ. При ХПН IIб—IIIa стадии значения последней превышали 100%, что свидетельствует о секреции СМ в канальцах. Данный

факт указывает на возможность функционирования адаптационных механизмов в почках даже при тяжелой ХПН.

Корреляционный анализ подтвердил наличие связей между концентрацией СМ и креатинина ($r=+0,75$, $p<0,001$) и мочевины ($r=-0,69$, $p<0,01$) в сыворотке крови, а также с концентрационным индексом ($r=-0,49$, $p<0,01$) и суточной экскрецией креатинина с мочой ($r=-0,58$, $p<0,001$). Отмечена также зависимость между содержанием в моче СМ и креатинина ($r=+0,67$, $p<0,01$), а также мочевины ($r=+0,72$, $p<0,01$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Мочевая экскреция СМ у больных ХГН без нарушения функции почек систематически не изучалась. Полученные нами результаты позволяют говорить о том, что при обострении ХГН происходит увеличение продукции СМ, что неблагоприятно сказывается на функционировании ряда систем и органов и часто сопровождается появлением таких симптомов, как немотивированная слабость и утомляемость. Корреляционный анализ также подтверждает, что при нормальной функции почек обмен СМ зависит от фазы течения ХГН.

Можно думать, что это связано не только с увеличением проницаемости клубочков, но и с состоянием канальцевого аппарата. Ранее нами показана прямая зависимость между концентрацией СМ в моче у больных ХГН и выраженностью тубулоинтерстициального компонента по данным нефробиопсии [9]. Кроме того, нарастание протеинурии приводит к снижению активности лизосомальных протеиназ в почках [1]. Следовательно, в фазе ремиссии, когда протеинурия минимальна, эпителий проксимальных канальцев находится в состоянии относительного комфорта, процессы реабсорбции СМ идут достаточно активно. При обострении ХГН, когда в крови их концентрация лавинообразно нарастает, в качестве адаптационного механизма срабатывает снижение канальцевой реабсорбции пептидов, что объясняет изменение знака коэффициента корреляции между содержанием СМ в крови и в моче с минуса на плюс. Перегрузка эпителия проксимальных канальцев белком приводит к снижению активности протеолитических лизосомальных ферментов, в результате чего из канальцевой жидкости реабсорбируются преимущественно молекулы пептидов, размеры которых невелики по сравнению с молекулами белков. Чрезвычайно важно, что при обострении ХГН экскретируются наиболее токсичные СМ 4-й и 5-й хроматографических фракций, что связано с их относительно большой (по сравнению с другими фракциями) молекулярной массой. Однако достаточного очищения организма при этом не достигается, а уровень СМ повышается настолько, что мало отличается от такового при ХПН IIa стадии.

Высокий уровень СМ в крови может ухудшать результаты патогенетической терапии [8], возможно, за счет того, что СМ способны блокировать места связывания лигандов на молекуле альбумина [13]. Вместе с тем схемы лечения ХГН обычно составляют без учета выраженности эндогенной интоксикации. Необходимы какие-то варианты коррекции, направленные на снижение скорости генерации СМ

или их элиминации. Последняя из перечисленных возможностей может быть реализована, в частности, за счет гемосорбции и плазмафереза.

Снижение выделительной функции почек приводит к уменьшению мочевого клиренса СМ, что способствует их аккумуляции в организме. Результаты нашей работы говорят о том, что при латентном течении ХГН повышение уровня СМ в крови начинается при клубочковой фильтрации ниже 40 мл/мин. Гиперфильтрация интактных нефронов в дебюте ХПН позволяет увеличивать экскрецию СМ и, с этой точки зрения, какое-то время может играть компенсаторную роль. Однако постепенно, несмотря на увеличение осмоляльности плазмы, развитие осмотического диуреза, а также снижение реабсорбции пептидов, выведение СМ становится недостаточным и содержание их в крови начинает повышаться. Наконец, при ХПН IIb стадии на фоне появления развернутой клинической симптоматики уремии, параллельно снижению клиренса СМ, развиваются изменения во всех органах и системах организма. Это приводит к усилению продукции СМ, что не компенсируется даже дополнительной их секрецией в проксимальных канальцах. В результате концентрация СМ в крови начинает активно нарастать, что является плохим прогностическим признаком.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Практически важно, что причины аккумуляции СМ различны в зависимости от состояния выделительной функции почек. При нормальных значениях клубочковой фильтрации повышение уровня СМ в крови обусловлено в первую очередь увеличением скорости их генерации, на начальных этапах ХПН — снижением мочевого клиренса, а в дальнейшем — сочетанием обеих причин. В соответствии с этими обстоятельствами в разные периоды прогрессирования ХГН следует корректировать схему детоксикационной терапии.

Однократное определение уровня СМ в крови недостаточно информативно. Определение мочевого клиренса представляется более надежным. Увеличение мочевого клиренса СМ более чем в 1,5 раза в динамике свидетельствует об обострении ХГН. Изучение клиренса токсичных фракций СМ имеет определенную ценность у больных ХГН, так как позволяет на субклиническом уровне судить об активности патологического процесса в почках, оценивать адекватность проводимого лечения. Дальнейшее изучение обмена СМ в плане регуляции скорости их генерации может способствовать оптимизации тактики ведения больных ХГН.

ЛИТЕРАТУРА

1. Жлоба А.А., Куликова А.И., Румянцев А.Ш., Козлов В.В. Исследование механизмов торможения лизосомального протеолиза при протеинурии // Сборник материалов 3-й конференции нефрологов Северо-Запада РСФСР.— Новгород, 1991.—С.144—145.
2. Козлов В.В., Рябов С.И., Дорофеева Т.В. и др. Влияние гемодиализа и гемосорбции на уровень средномолекулярных компонентов сыворотки крови больных с хронической почечной недостаточностью // Тер. арх.—1984.—№ 7.—С.77—81.
3. Оболенский С.В., Малахова М.Я., Ершов А.Л. Диагностика стадий эндогенной интоксикации и дифференцированное применение методов эфферентной терапии // Вестн. хир.—1991.—№ 3.—С.95—100.
4. Парфенкова Г.А., Чернядьева И.Ф., Ситина В.К. Средние молекулы — маркер эндогенной интоксикации // Врач. дело.—1987.—№ 3.—С.72—76.
5. Пилотович В.С., Соклаков В.И. Хроническая почечная недостаточность: интеграция и дифференциация лечения.— Минск: Мет, 1993.—С.22—26.
6. Ратнер М.Я., Серов В.В., Варшавский В.А. и др. Клинические и морфологические предикторы прогрессирования хронического гломерулонефрита // Тер. арх.—1989.—№ 6.—С.12—19.
7. Румянцев А.Ш. Динамика содержания средних молекул в сыворотке крови больных с хронической почечной недостаточностью при использовании консервативных и активных методов лечения: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.—Л., 1988.—16 с.
8. Румянцев А.Ш., Казначеева И.Г., Абдядилова Л.В., Козлов В.В. Выраженность эндогенной интоксикации при патогенетической терапии больных хроническим гломерулонефритом // Тер. арх.—1992.—№ 6.—С.35—40.
9. Румянцев А.Ш., Козлов В.В., Жлоба А.А. Влияние тубулоинтерстициального компонента на мочевую экскрецию средних молекул при хроническом гломерулонефрите // Клиническая морфология в нефрологии.—СПб., 1994.—С. 115—116.
10. Рябов С.И., Бондаренко Б.Б. О классификации хронической почечной недостаточности // Клин. мед.—1975.—№ 10.—С.100—105.
11. Рябов С.И., Ракитянская И.А. Новое о патогенезе хронического гломерулонефрита // Тер. арх.—1995.—№ 11.—С.33—37.
12. Состояние систем организма при заболеваниях почек / Под ред. Л.А.Пырига.—Киев, 1988.—208 с.
13. Kinniburgh D.W., Boyd H.D. Isolation of peptides from uremic plasma that inhibit phenytoin binding to normal plasma proteins // Clin Pharmacol. and Therap.—1981.—Vol. 30.—N 2.—P.276—280.
14. Ringoir S., Schoots A., Vanholder R. Uremic toxins // Kidney Int.—1988.—Vol. 33.—Suppl. 24.—S.4—9.
15. Schoots A., Mikkers F.E.P., Cramers C. et al. Uremic toxins and elusive middle molecules//Nephron.—1984.—Vol. 38, N 1.—P. 1—8.

Дорогие коллеги!

До недавнего времени российские врачи не имели возможности обмена информацией и свободы передвижения. Российские врачи знают, что в мире произошел информационный взрыв, в котором они, в силу различных обстоятельств, не могли принять участия. Информационный голод — выражение, которое часто можно услышать от талантливых врачей.

На протяжении нескольких лет Творческая нефрологическая ассоциация Санкт-Петербурга, спонсируемая Медицинской академией последипломного образования, проводит семинары в Санкт-Петербурге. Семинары проходят успешно, и нефрологи России решили включить в план семинаров программу по различным темам с участием как российских, так и западных экспертов в области медицины.

С 1997 г. к реализации программы подключился один из крупнейших медицинских и учебных центров России — Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова.

Санкт-Петербургская Медицинская академия последипломного образования и Институт нефрологии при Санкт-Петербургском государственном медицинском университете им. акад. И.П.Павлова занимаются последипломным образованием врачей в России. Сотрудники этих учреждений выезжают в разные уголки страны, чтобы врачи имели возможность расширять свои знания в различных областях медицины.

В плане программы — лекции, обсуждение клинических случаев, дискуссии и распространение учебных материалов на русском языке. Предполагается сгруппировать тематику программы в трех направлениях, которые лягут в основу трех семинаров. Семинары будут проходить в июне и октябре 1997 г. и на протяжении следующих 5 лет. Каждый участник получит учебную программу, содержащую всю необходимую информацию для учебы как во время семинаров, так и в промежутках между ними. В июне 1998 г. участники семинаров будут сдавать экзамен. Врачи, успешно сдавшие экзамен, получают сертификат, удостоверяющий, что они прошли обучение по российско-американской программе непрерывного образования по нефрологии.

Такие программы открывают неограниченные возможности нашим странам для обмена врачами и текущей информацией, в частности для использования телекоммуникаций при принятии решений по диагностике и лечению. Телеконференции и обсуждение конкретных больных через спутниковую связь, а также открытие доступа к новой информации помогут российским врачам оказывать медицинскую помощь на мировом уровне эффективно и умело.

Профессор Э.Либерман



© Ашотъ, 1997

ПРОГРАММА

Российско-Американского
непрерывного последипломного образования по нефрологии
Санкт-Петербург, Россия

RUSSIAN AMERICAN PROGRAMME
for continuing postgraduate education in nephrology

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования
Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова
НИИ нефрологии СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова
Санкт-Петербургская педиатрическая медицинская академия
Северо-Западная Ассоциация нефрологов и врачей диализа
Санкт-Петербургская Творческая нефрологическая ассоциация
Лос-Анджелесский Побратимский Совет и Медицинский Комитет
Детский Госпиталь Лос-Анджелеса, в составе Южно-Калифорнийского Университета

ВВЕДЕНИЕ

Программа разработана на основе совместной идеи доктора *Эллин Либерман*, Лос-Анджелес, США, профессора педиатрии Южно Калифорнийского Университета, председателя педиатрического Совета высшего образования по педиатрической нефрологии, Главы и основателя кафедры педиатрической нефрологии и доктора *Александра Арьева*, Санкт-Петербург, Россия, доцента, зав. кафедрой гериатрии Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования.

© Э. Либерман, А. Арьев, 1997

1. СОВМЕСТНОЕ СПОНСИРОВАНИЕ (НЕ ФИНАНСОВОЕ)

А. Головные организации:

Россия:

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования (ректор — профессор Н.А.Беляков, проректор по учебной работе — профессор А.П.Щербо, проректор по научной работе — профессор В.И.Мазуров).

Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им.акад. И.П.Павлова (ректор — профессор Н.А.Яицкий, проректор по учебной работе — профессор Ю.Д.Игнатов, проректор по научной работе — профессор

Е.В.Шляхто, директор НИИ нефрологии, главный нефролог Санкт-Петербурга, профессор С.И.Рябов, зам. директора НИИ нефрологии по научной работе — д-р. мед. наук А.М.Есаян).

США:

Лос-Анджелесский Побратимский Совет и Медицинский Комитет и Лос-Анджелесский Детский Госпиталь в составе Южно-Калифорнийского Университета (президент — Е.Муравина, профессор Э.Либерман).

Б. Другие организации, осуществляющие спонсирование (не финансовое), и представляющие их ответственные лица:

Россия

Санкт-Петербургская государственная педиатрическая академия (главный детский нефролог Санкт-Петербурга профессор А.В.Папаян)

Медицинский факультет Санкт-Петербургского государственного университета (академик Ю.В.Наточин)

Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН (д-р мед. наук Я.Ю.Багров)

Северо-Западная Ассоциация нефрологов и врачей диализа (профессор С.И.Рябов)

Творческая нефрологическая ассоциация (доцент С.Г.Боровой)

2. НАПРАВЛЕНИЯ СОТРУДНИЧЕСТВА

Главное направление — **НЕФРОЛОГИЯ.**

Направления:

- физиология почки;
- иммунология;
- лечение терминальной почечной недостаточности;
- сердечно-сосудистая система и почки;
- педиатрическая нефрология;
- гериатрическая нефрология;
- экологические проблемы нефрологии. почечная физиология;

3. ОСНОВНЫЕ ЦЕЛИ:

- способствовать развитию и обогащению знаний, научно-исследовательской работы в рамках медицинского постдипломного образования и здравоохранения;
- развивать и совершенствовать методологию последипломного образования;
- развивать методы медицинского обучения, которые будут способствовать развитию направления «здоровый образ жизни»;
- использовать результаты совместного сотрудничества для целей обучения врачей и социальных работников;

- разработать международный сертификат для прошедших обучение по программе.

4. ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ:

- последипломное медицинское образование;
- методология постдипломного медицинского обучения;
- обучение врачей и социальных работников;
- здоровье и здравоохранение.

5. ФОРМЫ РЕАЛИЗАЦИИ ПРОГРАММЫ:

- обмен специалистами и лекционными турами;
- обмен программами и обучающей аудио-видео информацией;
- организация совместных семинаров и симпозиумов;
- обмен делегациями медицинских и социальных работников;
- обмен профессиональными знаниями и передовыми медицинскими технологиями (в образовании, клинических исследованиях, оборудовании и т.д.);
- поддержка контактов с медицинскими фирмами, заинтересованными в настоящей программе.

6. ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ПРОГРАММЫ 5 ЛЕТ:

- | | |
|--------------|---|
| 1997 г., май | — основы иммунопатологии почек; |
| октябрь | — основы морфологии почек. |
| 1998 г., май | — гломерулонефрит — классификация, современное представление и подходы к диагностике и лечению; |
| октябрь | — пиелонефрит — подходы к диагностике и лечению. |
| 1999 г., май | — сахарный диабет и почки, ранняя диагностика, профилактика, лечение; |
| октябрь | — научная конференция, посвященная хроническому гломерулонефриту. |
| 2000 г., май | — васкулиты — вопросы диагностики и лечения; |
| октябрь | — почки при системных заболеваниях соединительной ткани. |
| 2001 г., май | — научная конференция, посвященная хронической почечной недостаточности. |

ПАМЯТКА ДЛЯ АВТОРОВ

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 качестве передовых статей журнал публикует работы преимущественно по заказам редакции.

Статьи должны быть написаны на русском языке и напечатаны в 2-х экземплярах на одной стороне листа белой непрозрачной бумаги формата А4 (297×210 мм) на пишущей машинке с четким шрифтом или компьютерном принтере. Работы должны печататься 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 ученое 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 двух 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 глянec). 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.

Адрес редакции: 197110, Санкт-Петербург, ул. Большая Зеленина, 43а.

Телефон (812) 235-30-09, телефакс (812) 235-09-86.

Вниманию читателей!

Сообщаем, что с 1998 г. на журнал «НЕФРОЛОГИЯ» будет проводиться подписка по каталогу «РОСПЕЧАТИ».

Подписной индекс: для частных лиц — 45860, для организаций — 45861.

