

НЕФРОЛОГИЯ



NEPHROLOGY

СЕВЕРО-ЗАПАДНАЯ АССОЦИАЦИЯ НЕФРОЛОГОВ И ВРАЧЕЙ ДИАЛИЗА

ЛЕЧЕНИЕ НЕФРОГЕННОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ
Treatment of nephrogenic hypertension

НЕФРОГЕННАЯ АНЕМИЯ
Nephrogenic anaemia

ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ И ПОЧКИ
Infectious diseases and the kidneys

ПРОГНОЗ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПОЧЕК
Prognosis of kidney diseases

ПРОБЛЕМЫ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧЕК
Problems of kidney transplantation

ОЦЕНКА НЕФРОБИОПТАТА
Evaluation of renal biopsy

МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ АДГ
Mechanisms of ADH effect

ДРУГИЕ МАТЕРИАЛЫ. ИНФОРМАЦИЯ
Other materials. Information

4

1997 ТОМ 1
VOL. 1

Посвящается  100 -летию

САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКОГО

ГОСУДАРСТВЕННОГО

МЕДИЦИНСКОГО

УНИВЕРСИТЕТА

имени академика

И. П. 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.Esayan,
N.A.Mukhin, I.A.Rakityanskaya

Executive Secretary

E.D.Syglobova

Editorial board

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

Volume 1 • № 4 • 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

Е.Д.Суглобова

Редакционный совет

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

«ЭСКУЛАП»

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ • 1997

Том 1 • № 4 • 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, засл. деят. науки РФ, проф. С.И.Рябова.

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

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

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

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

Журнал зарегистрирован Комитетом Российской Федерации по печати.
Свидетельство № 016290 от 30.06.97.
Сдан в набор 04.12.97. Подписан в печать 08.01.98.
Формат бумаги 60×90¹/₈. Бумага офсетная. Печать офсетная. Заказ № 15.

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

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

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

РИТЦ Э., НАБОКОВ А.В.

Гипертония при заболеваниях почек: до какого уровня снижать артериальное давление?

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

ШОСТКА Г.Д.

Анемия при хронической почечной недостаточности

ПАСОВ С.А., ВАТАЗИН А.В., АСТАХОВ П.В.,
ИВАНОВ И.А., ЭНЕЕВ М.А., ГУЛИМОВА С.Ю.,
КУЛИБАБА С.А., ШКУРИН О.Ю.Влияние различных факторов на функцию
ренального трансплантата в раннем
послеоперационном периоде

СТАВСКАЯ В.В.

Современные представления об инфекционных
нефропатиях

ДОБРОНРАВОВ В.А.

Морфологические и клинические признаки в оценке
прогноза хронического идиопатического
гломерулонефритаВАТАЗИН А.В., ПАСОВ С.А., ЩЕРБАКОВА Е.О.,
ИВАНОВ И.А., АСТАХОВ П.В., ИВАНОВА И.П.Иммунодепрессивная терапия при трансплантации
почки у больных пожилого возраста**ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ****Клинические исследования**

ВОЛКОВ М.М.

Факторы течения заболевания, влияющие на
выживаемость больных на хроническом гемодиализеЕРМАКОВ Ю.А., ВАРШАВСКАЯ И.Б., КАЮКОВ И.Г.,
ЕСАЯН А.М., КЛЕМИНА И.К., ГАДИЛИЯ К.Д.,
ТИТОВА В.А.Динамика заболеваемости хроническим гломеруло-
нефритом, подтвержденным с помощью прижизнен-
ной нефробиопсии (опыт 1237 биопсий за 16 лет)

РЕБРОВ Б.А.

Некоторые механизмы постнагрузочной гематурии у
подземных горнорабочих угольных шахт

ЯГМУРОВ О.Д.

Функциональная активность лимфоцитов селезенки
и периферической крови у больных с хронической
почечной недостаточностью**Экспериментальные исследования**

БАГРОВ Я.Ю., ДМИТРИЕВА Н.И., МАНУСОВА Н.Б.

Роль тирозиновых протеинкиназ в регуляции
антидиуретического эффекта аргинин-вазопрессинаБАБАХАНЫАН Р.В., КОСТЫРКО Т.А., САФРАЙ А.Е.,
ЯГМУРОВ О.Д.Функциональная морфология проксимальных и дис-
тальных канальцев почек при моделировании хрониче-
ской интоксикации псилоцибинсодержащими грибами**LEADING ARTICLE**

7 RITZ E., NABOKOV A.V.

Antihypertensive treatment of renal patients: how far
should blood pressure be lowered?**REVIEWS AND LECTURES**

12 SHOSTKA G.D.

Anaemia in renal failure

19 PASOV S.A., VATAZIN A.V., ASTAKHOV P.V.,
IVANOV I.A., ENEEV M.A., GULIMOVA S.Yu.,
KULIBABA S.A., SHKURIN O.Yu.The influence of different factors upon the kidney
transplant function at the early postoperative period

22 STAVSKAYA V.V.

Current ideas of infectious nephropathies

32 DOBRONRAVOV V.A.

Morphological and clinical parameters in the estimation
of prognosis of chronic idiopathic glomerulonephritis40 VATAZIN A.V., PASOV S.A., SHCHERBAKOVA E.O.,
IVANOV I.A., ASTAKHOV P.V., IVANOVA I.P.Immunosuppression treatment in kidney transplantation
in old patients**ORIGINAL ARTICLES****Clinical investigations**

43 VOLKOV M.M.

Factors of the disease progression influencing the sur-
vival of patients on maintenance hemodialysis50 ERMAKOV Yu.A., VARSHAVSKAYA I.B., KAYUKOV I.G.,
ESAYAN A.M., KLEMINA I.K., GADILIA K.D.,
TITOVA V.A.The dynamics of incidence of histologically verified idio-
pathic chronic glomerulonephritis (an experience with
1237 biopsies during 16 years)

55 REBROV B.A.

Some mechanisms of postexertion haematuria in pati-
ents with healthy miners

60 JAGMUROV O.D.

Functional state of splenic and blood lymphocytes
in patients with chronic renal failure**Experimental investigations**64 BAGROV Ya.Yu., DMITRIEVA N.I., MANUSOVA N.B.
The role of tyrosine protein kinases in the control of
antidiuretic effect of arginine vasopressin69 BABAKHANYAN R.V., KOSTYRKO T.A., SAFRAJ A.E.,
JAGMUROV O.D.Functional morphology of kidney proximal and distal
tubules during experimental poisoning by psilocybine-
containing mushrooms

ПРОГРАММА РОССИЙСКО-АМЕРИКАНСКОГО НЕПРЕРЫВНОГО ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ПО НЕФРОЛОГИИ

КОЭН А.

Краткий обзор методов оценки основных
патологических процессов в биоптатах почек

ДИСКУССИЯ И ИНФОРМАЦИЯ

Книги по нефрологии за 1995—1997 гг.

Список диссертационных работ по нефрологии
и смежным областям за 1995—1996 гг.

XXXIV Конгресс Европейской почечной ассоциации —
Европейской ассоциации диализа и трансплантации
(ERA-EDTA) (А.Н.Васильев)

XIV Международный конгресс нефрологов
(В.Я.Плоткин)

Планируемые конгрессы, конференции,
симпозиумы по нефрологии

УКАЗАТЕЛИ

Систематизированный порядковый указатель
статей, опубликованных в т. 1 журнала
«Нефрология» в 1997 г.

Именной указатель

RUSSIAN-AMERICAN PROGRAMME OF CONTINUOUS POSTGRADUATE EDUCATION ON NEPHROLOGY

72 COHEN A.H.

Overview of basic pathologic processes and methods
of evaluation of renal biopsy

DISCUSSION AND INFORMATION

76 Books on nephrology in 1995—1997

76 Dissertations in nephrology and adjacent areas
in 1995—1996

78 XXXIVth Congress of European kidney association —
European association of dialyses and transplantation
(ERA-EDTA) (A.N.Vasiliev)

79 XIVth International Congress of ISN (V.Ya.Plotkin)

81 Future congresses, conferences, symposia
on nephrology

INDEXES

82 Systematized numeral index of papers published
in Vol. 1 of journal «Nephrology» in 1997

84 Index of names

© Э.Ритц, А.В.Набоков, 1997
УДК 616.12-008.331.1-08:616.61

Э.Ритц, А.В.Набоков

ГИПЕРТОНИЯ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПОЧЕК: ДО КАКОГО УРОВНЯ СНИЖАТЬ АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ?

E.Ritz, A.V.Nabokov

ANTIHYPERTENSIVE TREATMENT OF RENAL PATIENTS: HOW FOR SHOULD BLOOD PRESSURE BE LOWERED?

Отделение нефрологии медицинской клиники Гейдельбергского университета, Германия;
кафедра пропедевтики внутренних болезней Санкт-Петербургского государственного
медицинского университета им. акад. И.П.Павлова, Россия

Ключевые слова: артериальная гипертензия, почечная недостаточность, диабетическая нефропатия, гломерулонефрит.

Key words: arterial hypertension, renal failure, diabetic nephropathy, glomerulonephritis.

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из ведущих симптомов многих заболеваний почек. Частота АГ у почечных больных даже при еще нормальной клубочковой фильтрации в 2—4 раза превышает аналогичный показатель в популяции в целом. По мере прогрессирования почечной недостаточности частота гипертензии увеличивается и в терминальной стадии достигает 90%.

В последние годы были получены убедительные свидетельства того, что у больных, страдающих различными заболеваниями почек, скорость прогрессирования почечной недостаточности зависит от выраженности АГ. Кроме того, было показано, что принятые ранее представления об «оптимальном» для таких больных уровне артериального давления (АД), который не приводит к снижению клубочковой фильтрации (т. е. толерантное отношение к наличию умеренной АГ), должны быть скорректированы с целью замедлить долговременное прогрессивное снижение почечной функции.

Еще несколько десятилетий назад F.Volhard [28] выдвинул положение о том, что повышенное АД имеет прогностическое значение для функционального состояния почек, но лишь в последнее время этот тезис был доказан результатами нескольких ретроспективных и проспективных исследований. Взаимосвязь между заболеванием почек и АГ сложно анализировать еще и потому, что больная почка является одновременно и «преступником», и «жертвой» [11], т. е. заболевание почек ведет к возникновению гипертензии, а гипертензия, в свою очередь, ускоряет снижение функции почек. Одним из удачных способов разрешения этой аналитической проблемы являются генетиче-

ские исследования. Подобные работы выполнены, в частности, у больных с аутосомно-доминантной формой поликистоза почек. S.Geberth и соавт. [7] сопоставили возраст таких больных на момент начала лечения гемодиализом («age of renal death») в зависимости от наличия или отсутствия АГ у не страдавшего поликистозом родителя пациента. Результаты показали, что у больных поликистозом из семей с эссенциальной гипертензией необходимость в применении активных методов лечения почечной недостаточности возникала достоверно (в среднем на 5 лет) раньше.

Недавние ретроспективные [8] и проспективные [31] исследования продемонстрировали, что у почечных больных (недиабетиков) скорость снижения клубочковой фильтрации была тем выше, чем выше был уровень АД. Это соответствует аналогичным данным, полученным ранее у больных с диабетической нефропатией [16, 21]. Вопрос, который постоянно дебатруется в литературе: почему больная почка столь чувствительна даже к незначительному повышению АД? Такая повышенная чувствительность неожиданна еще и потому, что при эссенциальной гипертензии выраженное повышение АД может существовать десятилетиями, не приводя к существенному повреждению почек. Ответ дают экспериментальные исследования, в которых при уменьшении количества функционирующих нефронов было продемонстрировано нарушение ауторегуляции клубочкового кровотока [2, 22]. Как схематически показано на рис. 1, в результате такого нарушения ауторегуляции при патологии почек развивается дилатация прегломерулярных сосудов или, по крайней мере, их констрикторный ответ на повышение

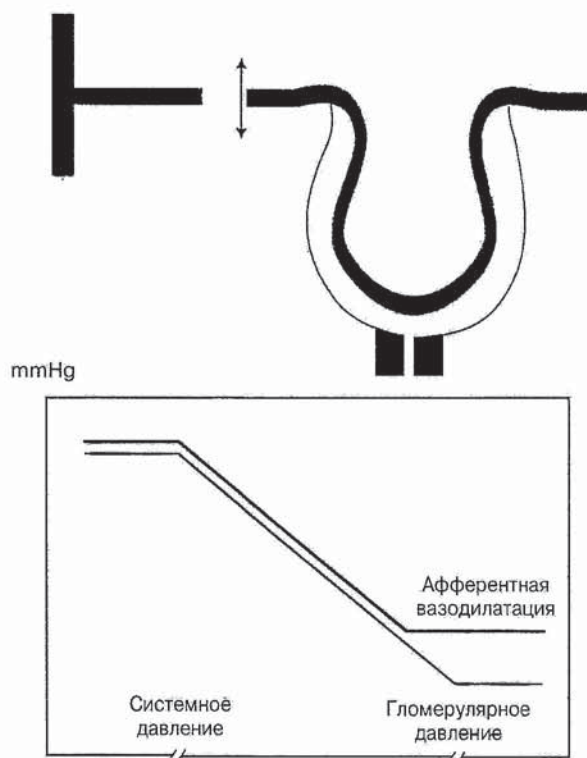


Рис. 1. Влияние дилатации прегломерулярных сосудов на уровень гидростатического давления в капиллярах клубочка.

При фиксированном уровне системного АД афферентная вазодилатация должна приводить к повышению давления в гломерулярных капиллярах.

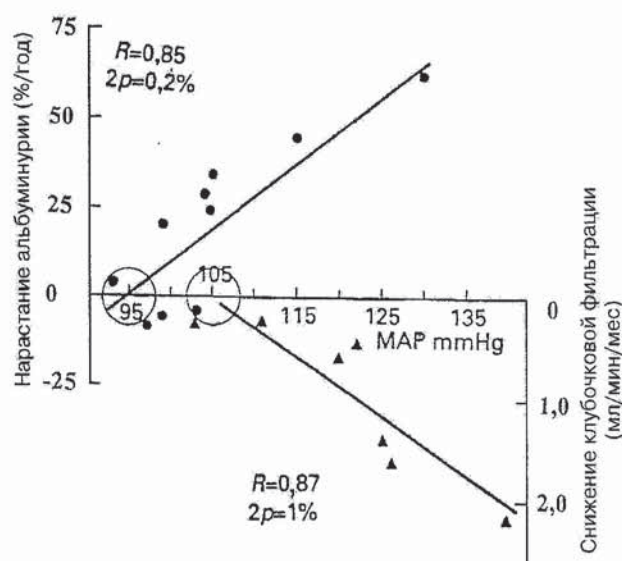


Рис. 2. Прогрессирование микроальбуминурии и снижение клубочковой фильтрации в зависимости от уровня среднего АД у больных сахарным диабетом I типа с диабетической нефропатией (по С.Е.Могенсен [17]).

MAP — среднее АД.

АД оказывается недостаточным. Вследствие этого системное АД в значительной степени распространяется и на капилляры клубочка, возникает гломерулярная гипертензия, которая

является одним из основных факторов развития гломерулосклероза [1, 25]. Важно отметить, что даже у нормотензивных пациентов клубочковое интракапиллярное давление может существенно возрастать при дилатации афферентных сосудов, как это было показано, например, при сахарном диабете [30].

Какой же уровень АД оптимален для почечного больного? Интересное в этом отношении наблюдение было сделано С.Е.Могенсен [17]. В ретроспективном исследовании он изучал взаимосвязь между ежегодным увеличением альбуминурии (в процентах) и уровнем среднего АД у больных сахарным диабетом I типа с диабетической нефропатией (рис. 2). При среднем АД 107 мм рт. ст. [что соответствует примерно 140/90 мм рт. ст., т. е. верхней границе нормы АД по определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ)] ежегодный прирост альбуминурии составил 25%. Лишь при уровне среднего АД менее 95 мм рт. ст. (т. е. примерно 120/80 мм рт. ст., что отчетливо ниже вышеупомянутой границы нормы) более не наблюдалось среднестатистического нарастания альбуминурии.

Вопрос о том, следует ли снижать АД у нефрологических больных до значений, существенно меньших, чем верхняя граница нормы, согласно определению ВОЗ, мог быть разрешен только путем контролируемых проспективных исследований пациентов, получающих антигипертензивную терапию. В исследовании MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) в группе больных с различными заболеваниями почек и протеинурией, превышавшей 1 г/сут, скорость снижения клубочковой фильтрации составила около 9 мл/мин/год при среднем АД 107 мм рт. ст. (т. е. примерно 140/90 мм рт. ст.) (рис. 3). В противоположность этому, у больных со средним АД, не превышавшим 90 мм рт. ст., падение клубочковой фильтрации составило лишь около 3 мл/мин/год. Это означает, что в первом случае потребовалось бы примерно 7—10 лет, во втором — 20—30 лет для развития терминальной почечной недостаточности, требующей гемодиализной терапии [12, 23].

Повышение АД «внутри» диапазона «нормы» происходит, по-видимому, на довольно ранних стадиях заболевания. Так, у больных IgA-гломерулонефритом (при нормальном клиренсе инулина и ненефротической протеинурии), у которых АД находилось еще в пределах нормы, суточное мониторирование АД выявило достоверно более высокое среднее АД, по сравнению с контрольными пробандами, не отличившимися по возрасту, полу и индексу массы тела (табл. 1). Такое происходящее еще в диапазоне нормы повышение АД имеет существен-

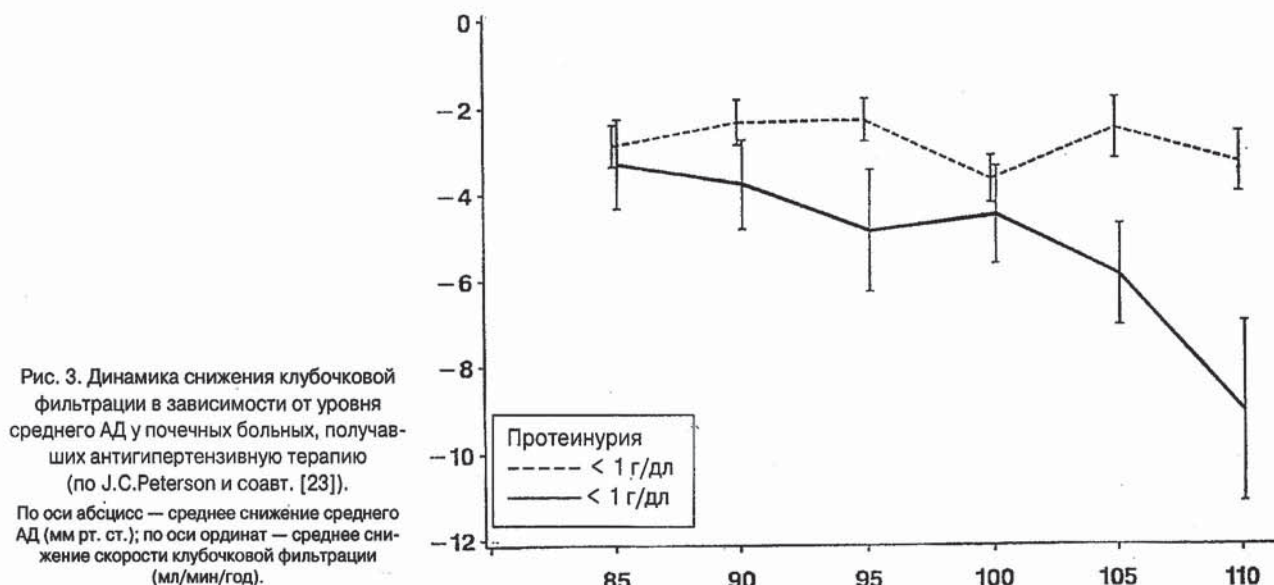


Таблица 1

Раннее повышение АД* при первичном гломерулонефрите (по A.Stefanski и соавт. [27])

Группы сравнения	«Случайное» АД, мм рт. ст.	Среднее АД за 24 ч, мм рт. ст.	Толщина МЖП, мм	Трансмитральный кровоток (Е/А коэффициент**)
IgA-ГН (n=20)	95 (83—105)	93 (82—100)	9,0 (7,0—12,0)	1,77 (1,03—2,42)
Контроль (n=20)	90 (75—100)	84,5 (78—96)	8,0 (7,0—9,5)	2,29 (1,61—3,19)
P	0,02	0,0005	0,001	0,0003

* Указаны средние величины и диапазон колебаний среднего АД.

** Соотношение максимальных скоростей кровотока через митральное отверстие в начале и в конце диастолы левого желудочка.

Примечание. МЖП — межжелудочковая перегородка; ГН — гломерулонефрит.

ное биологическое значение, так как у таких больных при эхокардиографии уже выявляется увеличение толщины межжелудочковой перегородки и нарушение диастолической релаксации левого желудочка, регистрируемое путем измерения скорости трансмитрального кровотока [27]. Дальнейшие свидетельства увеличения риска поражения органов-мишеней при значениях АД, расположенных в верхнем диапазоне нормы, получены Н.У.Јанка и соавт. [10]. У больных сахарным диабетом I типа с пролиферативной ретинопатией риск прогрессирования последней значительно возрастал по мере увеличения диастолического АД еще в диапазоне нормы, а именно выше 70 мм рт. ст. (табл. 2). Представление о том, что уровень АД, значительно более низкий, чем 140/90 мм рт. ст., оптимален в отношении улучшения выживаемости почечных больных, подтверждено наблюдениями, выполненными В.Сhагга и соавт. [4] у пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе (табл. 3).

Таким образом, снижение АД до значений, существенно меньших верхней границы нормы по определению ВОЗ, представляется клиниче-

Таблица 2
Диастолическое АД и прогрессирующая пролиферативная ретинопатия у больных сахарным диабетом I типа (по Н.У.Јанка и соавт. [10])

Диастолическое АД, мм рт. ст.	Число больных	Больные с прогрессирующей пролиферативной ретинопатией, %
≤70	54	3
71—79	40	35
≥80	57	32

Таблица 3

Выживаемость больных на гемодиализе (центр Tassin, Франция) в зависимости от величины среднего АД (по В.Сhагга и соавт. [4])

Среднее АД, мм рт. ст.	Актuariальная выживаемость (%) при продолжительности гемодиализа, лет			
	5	10	15	20
<99 (n=222)	93	85	67	53
≥99 (n=223)	81	65	43	—

ски и прогностически значимым как у больных с диабетической нефропатией, так и у пациентов с различными заболеваниями почек иной

этиологии. Текущие рекомендации международных экспертных групп [9, 18] и Национального Института Здоровья США [19], основанные на анализе результатов последних проспективных исследований, сводятся к тому, что для предупреждения прогрессирования хронических заболеваний почек необходимо снижать АД у таких пациентов до уровня не выше 130/85 мм рт. ст. Более того, у больных с хронической почечной недостаточностью и протеинурией, превышающей 1 г/сут, оптимальное среднее АД не должно превышать 92 мм рт. ст. (т. е. 125/75 мм рт. ст.). Разумная осторожность должна соблюдаться в следовании этим рекомендациям у пожилых больных с длительно существующей АГ и выраженным атеросклеротическим поражением сосудов. У таких пациентов необходимо исключить наличие гемодинамически значимых стенозов сонных и интракраниальных артерий и снижать АД более постепенно, под строгим врачебным контролем и до минимального субъективно удовлетворительно переносимого уровня. Как показывает суммарный анализ последних крупных проспективных исследований [26], нет достаточных оснований утверждать, что снижение АД до 130/80 мм рт. ст. может быть причинно связано с увеличением риска цереброваскулярных и кардиальных осложнений в этой возрастной группе [5, 24]. Для обеспечения постоянного контроля за проводимой терапией в амбулаторных условиях необходимо обучение больных или их родственников методике измерения АД и подробное разъяснение режима приема медикаментов.

В настоящее время мы располагаем широким спектром лекарственных препаратов, которые способны эффективно и адекватно контролировать АД и замедлять прогрессирование почечной недостаточности у нефрологических больных. В частности, значительное замедление скорости снижения функции почек при применении блокаторов ангиотензин-превращающего фермента продемонстрировано у больных с диабетической нефропатией [3, 14] и с гломеруло-нефритом [15, 20]. Эти препараты у почечных больных более эффективны, чем другие антигипертензивные средства, так как они обладают также антипротеинурическим эффектом, не зависящим от степени снижения АД [6, 13, 29]. Вероятно, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента в сочетании с ограничением соли в диете, использованием диуретиков и медленно действующих антагонистов кальция в ближайшие годы будут составлять основу фармакологической коррекции АД при паренхиматозных заболеваниях почек.

ЛИТЕРАТУРА

1. Anderson S., Meyer T.W., Rennke H.G., Brenner B.M. Control of glomerular hypertension limits glomerular injury in rats with reduced renal mass // *J. clin. Invest.*—1985.—Vol. 76.—P. 612—619.
2. Bidani A.K., Schwartz M.M., Lewis E.J. Renal autoregulation and vulnerability to hypertensive injury in remnant kidney // *Amer. J. Physiol.*—1987.—Vol. 252.—P. F1003—F1010.
3. Björck S., Mulec H., Johnsen S.A. et al. Renal protective effect of enalapril in diabetic nephropathy // *Brit. med. J.*—1992.—Vol. 304.—P. 339—343.
4. Charra B., Calzavara E., Ruffet M. et al. Survival as an index of adequacy of dialysis // *Kidney Int.*—1992.—Vol. 41.—P. 1286—1291.
5. Fletcher A.E., Bulpitt C.J. How far should blood pressure be lowered? // *New. Engl. J. Med.*—1992.—Vol. 326.—P. 251—254.
6. Gansevoort R.T., Sluiter W.J., Hemmelder M.H. et al. Antiproteinuric effect of blood-pressure-lowering agents: A meta-analysis of comparative trials // *Nephrol. Dial. Transplant.*—1995.—Vol. 10.—P. 1963—1974.
7. Geberth S., Stier E., Zeier M. et al. More adverse renal prognosis of autosomal dominant polycystic kidney disease in families with primary hypertension // *J. Amer. Soc. Nephrol.*—1995.—Vol. 6.—P. 1643—1648.
8. Hannedouche T., Chauveau P., Kalou E. et al. Factors affecting progression in advanced chronic renal failure // *Clin. Nephrol.*—1993.—Vol. 39.—P. 312—320.
9. Jacobson H.R., Striker G.E. Report on a workshop to develop management recommendations for the prevention of progression in chronic renal disease // *Amer. J. Kidney Dis.*—1995.—Vol. 25.—P. 103—106.
10. Janka H.U., Warram J.H., Rand L.I., Krolewski A.S. Risk factors for progression of background retinopathy in long-standing IDDM // *Diabetes.*—1989.—Vol. 38.—P. 460—464.
11. Klahr F. The kidney in hypertension — Villain and victim // *New. Engl. J. Med.*—1989.—Vol. 320.—P. 731—733.
12. Klahr S. The modification of diet in renal disease study // *New. Engl. J. Med.*—1989.—Vol. 320.—P. 864—866.
13. Laffel L.M.B., McGill J.B., Gans D.J. The beneficial effect of angiotensin-converting enzyme inhibition with captopril on diabetic nephropathy in normotensive IDDM patients with microalbuminuria // *Amer. J. Med.*—1995.—Vol. 99.—P. 497—504.
14. Lewis E.J., Hunsicker L.G., Bain R.P., Rohde R.D. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy // *New. Engl. J. Med.*—1993.—Vol. 329.—P. 1456—1462.
15. Maschio G., Alberti D., Janin G. et al. Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency // *Ibid.*—1996.—Vol. 334.—P. 939—945.
16. Mogensen C.E. Long-term antihypertensive treatment inhibiting progression of diabetic nephropathy // *Brit. med. J.*—1982.—Vol. 285.—P. 685—688.
17. Mogensen C.E. Risk factors and optimal blood pressure level for insulin-dependent diabetic patients // *The International Yearbook of Nephrology 1992* / Eds. V.E. Andreucci, L.G. Fine.—London: Springer, 1991.—P. 141—160.
18. Mogensen C.E., Keane W.F., Bennett P.H. et al. Prevention of diabetic renal disease with special reference to microalbuminuria // *Lancet.*—1995.—Vol. 346.—P. 1080—1084.
19. National High Arterial Pressure Education Program Working Group. 1995 Update of the working group reports on chronic renal failure and renovascular hypertension // *Arch. Intern. Med.*—1996.—Vol. 156.—P. 1938—1947.

20. Omata K., Kanazawa M., Sato T. et al. Therapeutic advantages of angiotensin converting enzyme inhibitors in chronic renal disease // *Kidney Int.*—1996.—Vol. 49, Suppl. 55.—P. S57—S62.
21. Parving H.H., Andersen A.R., Smidt U.M., Svendsen P.A. Early aggressive antihypertensive treatment reduces rate of decline in kidney function in diabetic nephropathy // *Lancet.*—1983.—Vol. 1.—P. 1175—1179.
22. Pelayo J.C., Westcott J.Y. Impaired autoregulation of glomerular capillary hydrostatic pressure in the rat remnant nephron // *J. clin. Invest.*—1991.—Vol. 88.—P. 101—105.
23. Peterson J.C., Adler S., Burkart J.M. et al. Blood pressure control, proteinuria and the progression of renal disease: The modification of diet in renal disease study // *Ann. Intern. Med.*—1995.—Vol. 123.—P. 754—762.
24. Rodgers A., MacMahon S., Gamble G. et al. Blood pressure and risk of stroke in patients with cerebrovascular disease // *Brit. med. J.*—1996.—Vol. 313.—P. 147.
25. Simons J.L., Provoost A.P., Anderson S. et al. Modulation of glomerular hypertension defines susceptibility to progressive glomerular injury // *Kidney Int.*—1994.—Vol. 46.—P. 396—404.
26. Staessen J.A. Potential adverse effects of blood pressure lowering — J-curve revisited // *Lancet.*—1996.—Vol. 348.—P. 696—697.
27. Stefanski A., Schmidt K.G., Waldherr R., Ritz E. Early increase in blood pressure and diastolic left ventricular malfunction in patients with glomerulonephritis // *Kidney Int.*—1996.—Vol. 50.—P. 1321—1326.
28. Volhard F. Der arterielle Blutdruck // *Verh. dtsch. Ges. inn. Med.*—1923.—Bd. 35.—S. 134—184.
29. Weidmann P., Schneider M., Bohlen L. Therapeutic efficacy of different antihypertensive drugs in human diabetic nephropathy: An updated meta-analysis // *Nephrol. Dial. Transplant.*—1995.—Vol. 10, Suppl. 9.—P. 39—45.
30. Zatz R., Brenner B.M. Pathogenesis of diabetic microangiopathy: the hemodynamic view // *Amer. Med.*—1986.—Vol. 80.—P. 443—453.
31. Zucchelli P., Zuccala A., Borghi M. et al. Long-term comparison between captopril and nifedipine in the progression of renal insufficiency // *Kidney Int.*—1992.—Vol. 42.—P. 452—458.

Г.Д. Шостка

АНЕМИЯ ПРИ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

G.D.Shostka

ANAEMIA IN RENAL FAILURE

Институт усовершенствования врачей-экспертов, Санкт-Петербург, Россия

Ключевые слова: почечная недостаточность, анемия, патогенез, диагностика, лечение эритропоэтином.**Key words:** renal failure, anaemia, pathogenesis, diagnosis, eritropoetin treatment.

Связь анемии при почечной недостаточности с остаточной функцией почек доказана многократно, а исследования механизма действия эритропоэтина уточнили ее патогенез [12, 16, 21].

Анемия при острой почечной недостаточности (ОПН) в настоящее время рассматривается с позиций многофакторного воздействия на эритропоэз инфекции, цитокинов, «уремических токсинов», которые подавляют синтез эритропоэтина, угнетают эритроидную продукцию и сокращают длительность жизни эритроцитов, повышая гемолиз и кровоточивость [12]. В конечном итоге, развивается тяжелая анемия в сочетании с гипопролиферативностью костного мозга, что признается гипорегенераторным состоянием. Развитие малокровия при ОПН по представленной схеме — свидетельство ее неблагоприятного течения.

Для быстро обратимой ОПН характерна умеренная анемия с содержанием гемоглобина не ниже 100 г/л, и только массивные кровопотери и гемолиз эритроцитов могут быть причиной выраженной анемии. Заметная активация костномозгового кроветворения отличает этот вариант анемии от поражения эритропоэза при тяжелых формах ренальной ОПН.

Поскольку при хронической почечной недостаточности (ХПН) уремия носит необратимый характер, ее патогенез многие десятилетия рассматривался с позиций, характерных для фатального течения ОПН. До сих пор считается прогностически неблагоприятным фактором раннее присоединение и бурное прогрессирование нефрогенной анемии при хронических заболеваниях почек.

Несомненно, при остро и подостро протекающих болезнях почек патогенез анемии напоминает таковой при ОПН. Но современная активная терапия позволяет стабилизировать ХПН и продлить жизнь больных на 10—20 лет,

что влечет за собой трансформацию механизмов регуляции эритропоэза.

J.W. Eshbach [12] считает единственной причиной развития анемии при ХПН относительный дефицит ренального эритропоэтина, а ее наличие у большинства больных, получающих рекомбинантный эритропоэтин (рЭПО), объясняет неадекватными дозами введения и ятрогенными факторами. На наш взгляд, даже в идеальных условиях устранения ятрогении можно говорить о заметной, но не исключительной роли дефицита эритропоэтина в поддержании анемии, а нормальный уровень гемоглобина у больных с ХПН является исключением из правила.

Повышение креатинина сыворотки от 0,2 до 0,7 ммоль/л (II ст. ХПН) сопряжено с закономерным развитием нормохромной нормоцитарной анемии у 80—90% больных, а при III ст. ХПН она регистрируется фактически в 100% случаев [5, 6]. При стабильном течении ХПН и отсутствии неблагоприятных факторов повышению креатинина сыворотки от 0,2 до 1,2 ммоль/л сопутствует неуклонное снижение гемоглобина ($r = -0,74$) [7]. При адекватной диализной терапии содержание гемоглобина у больных колеблется от 90 до 100 г/л, а показатель гематокрита — от 0,25 до 0,30 [4, 5]. Аналогичные данные приводят другие авторы [15, 21].

Многоцентровые исследования, проведенные в Европе, строго подтверждают наши выводы [14]. При диализном времени 15 ч/нед и достаточной коррекции ХПН средний уровень гемоглобина без терапии эритропоэтином составляет 95 г/л. Сокращение диализного времени ниже 12 ч/нед влечет за собой снижение гемоглобина до 85 г/л ($P < 0,05$). Содержание гемоглобина у больных, адаптированных к постоянному амбулаторному перитонеальному диализу, всегда выше, чем при адекватном гемодиализе, так как снижаются кровопотери и гемолиз эритроцитов [12, 17].

Причины, лежащие в основе строгого соответствия выраженности анемии степени креатинемии при стабильной ХПН, не установлены. Многочисленные попытки увязать тяжесть малокровия с величинами накопления в организме конкретных уремических токсинов или со снижением продукции эритропоэтина и других гормонов, в конечном итоге, не увенчались успехом. Подавление синтеза эритропоэтина происходит уже на ранних этапах развития ХПН. В дальнейшем его концентрация, несмотря на колебания показателей красной крови и креатинина, в основном остается в пределах нормы. В условиях ХПН экстраренальная продукция эритропоэтина может достигать не 10%, как предполагалось ранее, а 40% от его потребности [12].

Установлено, что средний уровень эритропоэтина у больных с ХПН до диализа составляет 57 ЕД/л, а на гемодиализе — 35 ЕД/л, при норме — 24 ЕД/л [10]. В сыворотке больных обнаружен ингибитор продукции эритропоэтина, вырабатываемый моноцитами. Аналогичный ингибитор выявлен также у лиц, страдающих злокачественными новообразованиями, сепсисом, ревматоидным артритом, приобретенным иммунодефицитом, у которых на фоне нормального или сниженного уровня эритропоэтина развивается нормохромная нормоцитарная анемия. Мы полагаем, что причины воссоздания единой модели регуляции эритропоэза при столь разных клинических ситуациях связаны с механизмами реализации мало изученных клеточноклеточных взаимодействий, затрагивающих функционирование всех тканей, в том числе и эритрона.

Поддержание устойчивого баланса эритроидной продукции (соответствия темпа образования эритроцитов их скорости убыли из циркуляции) осуществляется через сопряженные механизмы регуляции пролиферации, дифференциации и апоптоза (программированной клеточной смерти) ядерных эритроидных предшественников в пределах костного мозга [2]. В отличие от некроза, апоптоз является более мягким вариантом физиологической гибели клеток, который позволяет сохранять устойчивое клеточное равновесие при заданном темпе обмена тканей.

Гемопоэтические факторы роста, в том числе и эритропоэтин, сопрягая скорость пролиферации и дифференциации, снижают величину программированной смерти нормобластов в

пределах костного мозга. В норме программированная смерть нормобластов (неэффективный эритропоэз) составляет 5—10% от темпа суточного обновления. Активация эритропоэза острой кровопотерей, гемолизом и гипоксией сопровождается стимуляцией синтеза эритропоэтина и увеличением скорости пролиферации нормобластов. Но при этом всегда заметно повышается доля неэффективного эритропоэза [7], т. е. автоматически через механизм апоптоза задается верхний предел допустимого прироста пролиферативного потенциала нормобластов. По мере ликвидации аварийной ситуации уменьшается продукция эритропоэтина, снижается темп пролиферации нормобластов, а также неэффективный эритропоэз (апоптоз).

Величины апоптоза эритроидных предшественников лишь частично снижаются под влиянием эритропоэтина. При дефиците железа, белков и витаминов высокие дозы эритропоэтина усиливают неэффективный эритропоэз, существенно не повышая эритроидную продукцию [17]. При некоторых заболеваниях крови между уровнем эритропоэтина и величинами апоптоза зависимость не прослеживается. Так у больных полицитемией низкий уровень эритропоэтина не увеличивает апоптоз, что ведет к перепроизводству эритроцитов. Наоборот, у больных апластической анемией интенсивная продукция эритропоэтина не снижает долю апоптоза в эритропоэзе.

В условиях стабильного течения ХПН всегда присутствуют факторы, оказывающие существенное влияние на функционирование эритрона (табл. 1). Представленные в таблице данные широко обсуждались в предыдущих наших работах [4—7] и подтверждены исследованиями последних лет [12, 17, 19, 22].

Анемии при стабильной ХПН сопутствуют относительный дефицит эритропоэтина (несоответствие степени выраженности анемии), повышенное содержание паратиреоидного гормона, алюминия и ферритина сыворотки. Эти метаболические сдвиги сочетаются с увеличенными

Таблица 1

Факторы, постоянно влияющие на эритропоэз у больных со стабильно текущей ХПН

Исследуемые показатели	Здоровые лица	Больные со стабильной ХПН	
		до диализа	на диализе
Эритропоэтин сыворотки, ЕД/л	5—30	5—60	5—60
Паратиреоидный гормон сыворотки, нг/л	10—25	50—100	100—150
Алюминий сыворотки, мкг/л	1—2	10—30	20—50
Ферритин сыворотки, мкг/л	20—100	150—400	200—600
Общие кровопотери, мл/сут	2—5	5—7	8—12
Длительность жизни эритроцитов, сут	100—120	60—90	80—100

ми кровопотерями и укорочением жизни эритроцитов, что связано с повышенной кровоточивостью, повреждением эритроцитов уремическими токсинами и побочным эффектом гемодиализа. Перечисленные спутники анемии ликвидируются после успешной нефротрансплантации. Попытки их устранения на фоне существующей ХПН остаются безуспешными либо недопустимы. Так у больных, получающих гемодиализ, невозможно нормализовать убыль эритроцитов из циркуляции и концентрацию алюминия сыворотки. Нормальные значения паратиреоидного гормона расцениваются как признак, указывающий на развитие неблагоприятного варианта уремической остеопатии (адинамической). Нормальные значения ферритина сыворотки свидетельствуют об абсолютном тяжелом дефиците железа. Высокое содержание эритропоэтина у больных встречается при активных формах гепатита, выраженном гемолизе, гормонпродуцирующих опухолях, что неизбежно дестабилизирует благоприятно протекающую ХПН.

Инфекция, высокая концентрация уремических или других токсических веществ, дефицит водорастворимых витаминов и белков у больных с ХПН, которые находятся на диализе, ведут к выраженному угнетению эритроидной продукции. Именно с их устранением при адекватном диализе наступает устойчивая стабилизация показателей красной крови и ХПН. При этом в пределах костного мозга выявляются характерные изменения, благодаря которым достигается равновесное состояние эритрона [7]. Особенности функционирования эритрона в условиях стабильного течения ХПН отражены ниже.

Показатели эритрокинетики при стабильном течении ХПН

Плассдарм эритропоэза (трепанобиопсия костей и общая клеточность костного мозга в организме)	Всегда расширен
Скорость пролиферации нормобластов (в условиях <i>in vitro</i>)	Нормальная. Повышается при активации эритропоэтином и угнетается гемотрансфузиями
Показатели феррокинетики и эритрокинетики	Умеренно снижены. Резко подавляются гемотрансфузиями. При нормальных запасах железа улучшаются после введения эритропоэтина
Внутрикостномозговой гемолиз (неэффективный эритропоэз)	Всегда значительно повышен

С учетом сведений о факторах, влияющих на эритропоэз при ХПН, сделаем несколько практических выводов. Во-первых, возникновение и

прогрессирование малокровия при нарастании азотемии является закономерной реакцией эритропоэза на уменьшение массы действующих нефронов, и только снижение гемоглобина ниже 90 г/л требует диагностики и лечения. Во-вторых, факторы прогрессирования анемии у больных с ХПН на диализе, из-за особенностей функционирования эритрона, маскируются, что ведет к ошибкам в их диагностике.

Принципы диагностики причин прогрессирования анемии у больных при диализной терапии, которые подлежат адекватной коррекции, суммированы в табл. 2.

На фоне постоянных факторов, моделирующих функционирование эритрона при ХПН, у больных на диализе, как правило, выявляются ряд причин, вызывающих прогрессирование малокровия, среди которых ведущее место занимают несбалансированный диализ, кровопотери, гемолиз, алюминиевая интоксикация и тяжелая инфекция.

Современный бикарбонатный гемодиализ решает проблему опасной интоксикации тяжелыми металлами, но риск алюминиевой и микробной контаминации диализата пока остается высоким. Поскольку растворы для перитонеального диализа готовятся в особых условиях, риск их загрязнения сведен к минимуму.

Истинную величину кровопотерь определить крайне трудно. Только систематический учет потерь крови во время диализа и на исследование дает желаемый результат. В терминальной фазе ХПН и при гемодиализах клинические признаки геморрагического диатеза встречаются у 25% больных, у 7% — имеют место массивные кровопотери, требующие гемотрансфузий [4, 8]. В отделениях гемодиализа Северо-Запада России кровотечения, как причина гибели больных, регистрируются в 1—4% случаев, что совпадает с официальными данными мировой статистики. При перитонеальном диализе, из-за отсутствия сосудистого доступа и гепаринизации, кровопотери гораздо меньше. Дефицит железа у больных с ХПН чаще всего обусловлен кровопотерями, но может развиваться при бесконтрольном лечении десфералом и эритропоэтином. Его диагностика затруднена, что связано с нарушениями обмена внутриклеточных пулов железа при уремии [4, 6].

Значимость гемолиза в прогрессировании анемии доказана многими авторами [6, 12, 17]. Частота и выраженность гемолитических ситуаций находятся в тесной взаимосвязи с адекватностью и биосовместимостью диализа. Но даже современный сбалансированный бикарбонатный диализ не в состоянии ликвидировать повышенный гемолиз эритроцитов у больных.

Таблица 2

Тактика обследования больных при прогрессирующей нефрогенной анемии

Факторы прогрессирования анемии	Основные причины их развития	Принципы диагностики
Несбалансированный диализ	Нарушения чистоты и компонентного состава диализата Неадекватный диализ Несбалансированное питание	Еженедельный химический и бактериологический контроль системы очистки воды и диализата Ежемесячные расчеты показателей адекватности диализа Ежеквартальные расчеты катаболизма и потребления белков, нутриционных показателей
Кровопотери	Острые массивные Хронические	Анамнез и другие данные об объеме и длительности кровопотерь. Мелена. Гиповолемия. Активное снижение гемоглобина. Ретикулоцитоз (3—5%) через 5—7 сут Кровопотери через диализаторы. Их тромбирование, разрывы. Разгерметизация систем по крови. Отсутствие контроля свертывания, коррекции доз введения гепарина. Лабораторные исследования. Признаки геморрагического диатеза. Менструальные потери. Операции. Экстракции зубов. Микротравмы
Дефицит железа	Кровопотери	Во время и вне диализа, суммарно превышающие 10—12 мл/сут. Гипохромные эритроциты (более 10%), микроцитоз. Насыщение трансферрина железом ниже 20%. Ферритин сыворотки ниже 200 мкг/л. Отсутствие сидеробластов. Клинические стигмы сидеропения
Интоксикация алюминием	Содержание алюминия в диализате более 10 мкг/л. Прием цитрусовых, алюмогелей	Микроцитоз. Нормохромные эритроциты. Алюминий сыворотки выше 50 мкг/л. Положительный десфераловый тест (алюминий после введения десферала выше 150 мкг/л)
Инфекция	Подавление иммунитета. Контаминация диализата, расходного материала, доступа к сосудам	Ознобы, лихорадка, лейкоцитоз, увеличение СОЭ. Положительный высеv культуры из крови, диализата, поверхности расходных материалов, мест доступа. Тромбирование и воспаление мест доступа. Клиника сепсиса
Гемолиз эритроцитов	Уремия. Токсические примеси, перегрев и гипоосмолярность диализата. Микроангиопатия. Травматизация в диализаторе и кровопроводящей системе. Лекарства. Дезинфицирующие растворы. Иммунный конфликт. Гиперспленизм	Не связанное с кровопотерями существенное снижение гемоглобина. Острый гемолиз — лихорадка, розовая сыворотка, синдром нарушения равновесия, гипотензия. Пойкило-, анизоцитоз. Ретикулоцитоз (выше 5%). Высокие значения калия, свободного гемоглобина, железа и ферритина плазмы. Находка токсических веществ в диализате, крови. Подтверждение иммунного конфликта, микроангиопатии. Фосфаты сыворотки ниже 0,3 ммоль/л. Хронический гемолиз — отсутствие четких клинических признаков. Лабораторные признаки могут сочетаться со спленомегалией
Дефицит витаминов	Удаление водорастворимых витаминов через диализатор. Отсутствие добавок к пище. Гемолиз эритроцитов. Прием цитостатиков. Резекция желудка	При дефиците фолиевой кислоты — макро-, мегалоцитоз, тельца Жолли, кольца Кебота. Мегалобласты в пунктате костного мозга. Спленомегалия. Гипербилирубинемия и лабораторные признаки гемолиза. Слабость, полинейропатия. Отчетливый эффект лечения, ретикулоцитоз на 5—7-е сутки. Дефицит других витаминов встречается крайне редко
Гипо-, аплазия костного мозга	Длительная глубокая интоксикация алюминием, тяжелыми металлами. Гиперпаратиреоз. Фиброз и опухолевая инфильтрация костного мозга. Миелотоксические яды, препараты	Выраженная панцитопения при отсутствии гиперспленизма. Контаминация диализата алюминием и высокая его концентрация в сыворотке (более 100 мкг/л). Контаминация ацетатного диализата солями тяжелых металлов (превышение допустимых норм в несколько раз). Уровень паратиреоидного гормона сыворотки выше 250 нг/л. Миелофиброз и опухолевая инфильтрация в трепанатах костей. Полная рефрактерность к лечению большими дозами эритропоэтина

Роль инфекции, дефицита витаминов и белков, гипо- и аплазии костного мозга в поддержании анемии при своевременной диагностике и правильной коррекции нарушений ведения больных сводится к минимуму. В конечном итоге, данные табл. 2 убеждают, что между предполагаемыми и практически существующими факторами, которые в реальной ситуации влияют на эритропоэз у больных с ХПН, возможны существенные различия.

Тактика последовательного устранения причин, способствующих прогрессированию нефрогенной анемии, представлена в табл. 3.

Современный бикарбонатный гемодиализ, как и перитонеальный диализ, успешно решают проблему корректного удаления уремических токсинов. В центрах, где контролируются важнейшие параметры диализа, осложнения диализной терапии к прогрессированию анемии приводят редко. Однако пока невозможно изба-

Таблица 3

Тактика лечения нефрогенной анемии

Причины прогрессирования анемии	Способы устранения
Несбалансированный диализ	Использование стерильного без посторонних примесей диализата, содержащего не более 10 мкг/л алюминия. Применение 3-разового диализа продолжительностью более 12 ч/нед при $Kt/V=1,2-1,4$ и выше и снижении постдиализной мочевины на 65—70% от исходного уровня. Потребление белков 1,0—1,2 г/кг/сут при такой же скорости их катаболизма
Кровопотери	Тестирование разрывов диализаторов. Дозированная гепаринизация с увеличением исходных значений времени свертывания крови на 40% и частичной активации тромбопластина на 80%. Тщательный гемостаз после диализа, операций. Назначение антацидов при антибиотикотерапии. Снижение кровопотерь после диализа и при лабораторных исследованиях. Введение (в/в, п/кожно) десмопрессина 0,3 мкг/кг при выраженной кровоточивости. Гемотрансфузии после массивных кровопотерь (снижение гемоглобина ниже 60 г/л) показаны 5—10% больных
Дефицит железа	Внутривенно — железо декотран 200—250 мг в 200 мл физиологического раствора вводить после диализа капельно (суммарная доза до 1000 мг/мес). Перорально — таблетки (капсулы) железа (сульфата, fumarата) из расчета 100—150 мг элементарного железа/сут, принимать до еды в течение 4—6 нед. При нормальных запасах железа — постоянный прием 15—20 мг элементарного железа/сут
Интоксикация алюминием	Использование диализата с содержанием алюминия менее 10 мкг/л. Лечение десфералом (5—30 мкг/кг). Препарат вводят после каждого диализа в 200 мл физиологического раствора капельно 2—3 мес
Инфекция	Активная антибиотикотерапия с учетом высева флоры из мест доступа, брюшной полости, мокроты, крови и т. д. Использование общепринятых хорошо проверенных схем терапии антибиотиками сепсиса, перитонита, пневмонии и т. д. Введение иммуноглобулинов, специфических сывороток, стимуляторов лейкопоеза (рекомбинантный колониестимулирующий фактор). Раннее радикальное хирургическое устранение первичного очага инфекции
Гемолиз эритроцитов	Устранение погрешностей в приготовлении диализата. Устранение из диализаторов и приводящих систем токсических примесей. При остром гемолизе — немедленное прекращение диализа до выяснения и устранения причины его развития. При аутоиммунном конфликте — преднизолон 40—120 мг/сут. Лечение микроангиопатии и злокачественной гипертензии. Спленэктомия при синдроме гиперспленизма
Дефицит витаминов	Пероральные добавки витаминов: тиамин, рибофлавин, фолиевая кислота — 3 мг; пиридоксин — 10 мг; цианокобаламин — 3 мкг; аскорбиновая кислота — 100 мкг ежедневно
Гипо-, аплазия костного мозга	Устранение миелотоксических ядов, препаратов, тяжелой алюминиевой интоксикации. Медикаментозное и хирургическое лечение гиперпаратиреоза. Трансплантация костного мозга

виться от повышенного содержания алюминия в диализирующем растворе, вызывающего тяжелые поражения костей, головного мозга и эритропоеза [6, 11]. Лечение алюминиевой интоксикации десфералом сопутствуют осложнения, среди которых — развитие дефицита железа. Для профилактики сидеропении больным вводят внутривенно 400 мг/мес элементарного железа в виде одной или нескольких инъекций [6].

Коррекцию дефицита железа ведут внутривенными препаратами, а пероральные средства используют для поддержания его нормальных запасов. Не рекомендуется назначать препараты железа в сочетании с гемотрансфузиями, ибо это ведет к развития гемосидероза [4].

Мероприятия, направленные на ликвидацию кровопотерь и гемолиза, уменьшают их выраженность, но полностью не устраняют. Перитонеальный диализ также не избавляет пациентов от этих осложнений, что заставляет прибегать к гемотрансфузиям либо стимуляции эритропоеза андрогенами или эритропоэтином.

Но лечение андрогенами оказывается нестойким, и при низком анаболическом действии препаратов отмечены частые побочные реакции. Эритропоэтин лишен многих недостатков, свойственных андрогенам. Кроме того, отмечено улучшение функции миокарда и показателей качества жизни больных, получающих эритропоэтин [3, 12, 21].

Выделяют несколько показаний к назначению эритропоэтина:

— существенное снижение частоты и объема гемотрансфузий, что снижает риск нефротрансплантации;

— улучшение качества жизни больных, получающих диализ.

На наш взгляд, последнее показание не будет реализовано при отсутствии современной диализной аппаратуры и индивидуальных программ медицинской и социальной реабилитации больных.

Назначают эритропоэтин при гемоглобине менее 70—80 г/л и гематокрите — ниже 0,20.

Противопоказаниями к его введению являются плохо контролируемая артериальная гипертензия, склонность к тромбозам, острые воспалительные и инфекционные заболевания, злокачественные опухоли и индивидуальная непереносимость препарата [12, 17]. Из-за риска побочных реакций терапия мало оправдана при неадекватном гемодиализе с низкой биосовместимостью и при гиперкатаболизме (выраженные кровопотери, гемолиз, интоксикация). В повседневной практике руководствуются простым правилом: введение препарата допустимо при диастолическом артериальном давлении ниже 90 мм рт. ст., уровне ферритина сыворотки выше 200 мкг/л и насыщении трансферрина железом выше 20% [17].

Фармакокинетика альфа- и бета-рЭПО идентична и зависит от способа введения (внутривенно, подкожно, внутривентриально). При подкожном и внутривентриальном введении биодоступность рЭПО снижается, но более стабильная концентрация препарата в организме позволяет снизить его лечебную дозу на 30%, с чем не все согласны [21].

Выраженность стимулирующего эффекта рЭПО строго зависит от дозы введения, начиная с 15 ЕД/кг, вплоть до 1500 ЕД/кг. У $1/4$ больных планируемый эффект лечения (преддиализный гематокрит 0,28–0,30 и гемоглобин 100–110 г/л) достигается при введении 25 ЕД/кг рЭПО в/в 3 раза в неделю. У большинства больных начальные дозы введения рЭПО составляют 50–100 ЕД/кг в/в 3 раза в неделю. Если дозы препарата превышают 150 ЕД/кг 3 раза в неделю, следует устранить дополнительные факторы прогрессирования анемии (см. табл. 3). Истинная резистентность эритропоэза к рЭПО, связанная с аплазией костного мозга, встречается крайне редко.

Об эффекте терапии свидетельствует ретикулоцитоз, который регистрируется через 1–2 нед от ее начала. Еженедельный прирост гематокрита на 0,02 считается надежным критерием правильно подобранной дозы. При более медленном повышении гематокрита дозу рЭПО через 3–4 нед увеличивают на 25 ЕД/кг. Наоборот, быстрое повышение гематокрита и артериального давления требуют снижения дозы препарата наполовину либо его отмены.

Планируемые величины гематокрита (0,30–0,35) и гемоглобина (95–105 г/л) [21] достигаются через 8–12 нед от начала лечения. Затем переходят на поддерживающие дозы введения, составляющие $1/2$ начальной дозы. Часто поддерживающая доза рЭПО снижается до 15 ЕД/кг, вводимого 1–2 раза в неделю. Дальнейшее повышение гематокрита и/или присоединение осложнений влечет отмену препарата.

Клинические наблюдения показали, что на фоне лечения рЭПО и повышения гемоглобина резко снижается объем гемотрансфузий, уменьшаются или исчезают признаки сердечной недостаточности и полинейропатии, возрастают работоспособность, физическая выносливость и показатели качества жизни больных, снижается частота и длительность госпитализаций [21]. Благотворный эффект рЭПО связан с повышением уровня гемоглобина с последующим снижением гипоксии головного мозга [3] и нагрузки на миокард [12]. Но даже высокие дозы рЭПО не устраняют угнетающее действие уремии на окислительные процессы в митохондриях скелетных мышц [20], и реабилитационный потенциал больных во всех без исключения случаях снижается.

У 30% больных в первые 2–3 мес лечения возрастает артериальная гипертензия, которая может быть плохо контролируемой [1, 9, 13]. Появляются эпизоды кратковременной потери сознания [12, 18], сочетающиеся с гипертензионными или гипотоническими кризами, что заставляет резко снижать дозы введения или отменять препарат. У ряда больных тромбируется сосудистый доступ [17], что требует постоянного контроля времени свертывания крови и увеличения доз гепарина. Повышение гематокрита более 0,30 ведет к ухудшению показателей адекватности диализа, и уровень креатинина, фосфатов и калия возрастает на 8–16%. С увеличением исходного показателя Kt/V на 20–25% признаки неадекватного диализа исчезают [12].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В патогенезе анемии при стабильной ХПН прослеживаются два обособленных звена: низкий уровень продукции эритропоэтина и высокий эритроидный апоптоз, взаимосвязь между которыми не всегда однозначна и до конца не раскрыта. Реализация механизмов развития нефрогенной анемии происходит на фоне постоянно действующих факторов (укорочение длительности жизни эритроцитов, повышенные кровопотери, высокий уровень паратиреоидного гормона, алюминия и ферритина сыворотки), устранение которых в современных условиях невозможно или нежелательно. Переменные факторы в моделировании нефрогенного малокровия (несбалансированный диализ, инфекция, токсические воздействия и т.д.) также могут быть значимыми, в силу чего их необходимо диагностировать и устранять. Лечение анемии рЭПО резко снижает частоту и объем гемотрансфузий, а также повышает качество жизни больных, что достижимо только при наличии долгосрочных программ реабилитации.

Лечение рЭПО ведется под контролем запасов железа, гипертензии, свертывания крови и адекватности диализа. Планируемого прироста гемоглобина (95—105 г/л) и гематокрита (0,30—0,35) следует достигнуть через 8—12 нед.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клинкманн Х., Вечорек Л., Шигалла П. Побочные эффекты терапии рекомбинантным человеческим эритропоэтином при его подкожном введении // Эритропоэтин в лечении хронической почечной недостаточности / Ред. С.И.Рябов. — СПб.: Мед. информ. агентство, 1995. — С. 162—172.
2. Козинец Г.И., Погорелов В.М., Хазем Г.М. и др. Физиологическая (запрограммированная) гибель клеток при гемопоэзе // Клини. лаб. диагностика. — 1996. — № 1. — С. 35—38.
3. Петрова Н.Н., Васильева И.А. Психическое состояние больных, находящихся на лечении гемодиализом, в процессе терапии эритропоэтином // Эритропоэтин в лечении хронической почечной недостаточности / Ред. С.И.Рябов. — СПб.: Мед. информ. агентство, 1995. — С. 173—186.
4. Рябов С.И., Шостка Г.Д. Эритроин и почка. — Л.: Наука, 1985. — 222 с.
5. Шостка Г.Д. Патогенез нефрогенной анемии // Эритропоэтин в лечении хронической почечной недостаточности / Ред. С.И.Рябов. — СПб.: Мед. информ. агентство, 1995. — С. 10—37.
6. Шостка Г.Д. Интоксикация алюминием у больных на гемодиализе // Проблемы ХПН: Материалы 4-й конференции нефрологов Северо-Запада России... (27—29 апреля 1995 г.). — Иматра, 1995. — С. 37—46.
7. Шостка Г.Д. Анемия и пути ее коррекции // Лечение хронической почечной недостаточности / Ред. С.И.Рябов. — СПб.: ИКФ Фолиант, 1997. — С. 242—274.
8. Anagnostou A., Kurtzman N.A. Hematological consequences of renal failure // The Kidney / Ed. B.M.Brenner, F.C.Rector — Philadelphia, Tokyo: Ardmor Med. books, 1986. — Vol. 2. — P. 1631—1656.
9. Anastassiades E., Howarth D., Howarth J. et al. Influence of blood volume on the blood pressure of predialysis and peritoneal dialysis patients treated with erythropoietin // Nephrol. Dial. Transplant. — 1993. — Vol. 8, № 7. — P. 621—625.
10. Cassidy M.J.D., De Jager C.D., Ebrahim O. et al. Peripheral blood mononuclear cells from patients with chronic renal failure release factors which suppress erythropoietin secretion in vitro // Nephrol. Dial. Transplant. — 1994. — Vol. 9, № 7. — P. 775—779.
11. Coburn J.W., Alrey A.C. Aluminium toxicity // Textbook of nephrology / Ed. S. J. Massry, R.J.Glasscock. — Baltimore-Tokio: Williams & Wilkins, 1995. — P. 1303—1317.
12. Eschbach J.W. Haematological problems of renal failure // Replacement of renal function by dialysis / Ed. C.Jacobson, C.M.Kjellstrand, K.M.Koch. — Dordrecht et al. : Kluwer Acad. Publ., 1996. — P. 1059—1076.
13. Friedman E. Renal replacement therapy in Japan: better outcome than in the USA // Nephrol. Dial. Transplant. — 1996. — Vol. 11, № 11. — P. 2154.
14. Geerlings W., Morris R.W., Brunner F.P. et al. Factors influencing anaemia in dialysis patients. A special survey by the EDTA-ERA Registry // Nephrol. Dial. Transplant. — 1993. — Vol. 8. — P. 588—589.
15. Gutmann F.D., Schwartz J.C. Pathogenesis of anemia secondary to chronic renal failure // Erythropoietin in clinical application / Ed. M.B.Garnick — N.Y., Basel: Macrel Dekker Inc., 1990. — P. 105—140.
16. Haller H., Christel C., Dannenberg L. et al. Signal transduction of erythropoietin in endothelial cells // Kidney Int. — 1996. — Vol. 50, № 2. — P. 481—488.
17. Paganini E.P. Hematologic abnormalities // Handbook of dialysis / Eds. J.T.Daugirdas, T.S.Ing — Boston, London: Little, Brown a. Co., 1994. — P. 445—468.
18. Roger S.D., Piper J., Tucker B. et al. Enhanced platelet reactivity with erythropoietin but not following transfusion in dialysis patients // Nephrol. Dial. Transplant. — 1993. — Vol. 8, № 3. — P. 213—217.
19. Sunder-Plassmann G., Horl W.H. Importance of supply for erythropoietin therapy // Nephrol. Dial. Transplant. — 1995. — Vol. 10. — P. 2070—2076.
20. Thompson C.H., Kamp G.J., Taylor D.J. et al. Effect of chronic uraemia on skeletal muscle metabolism in man // Nephrol. Dial. Transplant. — 1993. — Vol. 8, № 3. — P. 218—222.
21. Valderrabano F. Recombinant erythropoietin: 10 years of clinical experience // Nephrol. Dial. Transplant. — 1997. — Vol. 12, № 12. — P. 2—9.
22. van Zoo A., Vanholder R., Berhaert P. et al. Recombinant human erythropoietin corrects anaemia during the first weeks after renal transplantation: a randomized prospective study // Nephrol. Dial. Transplant. — 1996. — Vol. 11, № 9. — P. 1815—1821.

© Коллектив авторов, 1997
УДК 616.61-089.843-031-036.8:616.61-091.1-032

*С.А.Пасов, А.В.Ватазин, П.В.Астахов, И.А.Иванов, М.А.Энеев,
С.Ю.Гулимова, С.А.Кулибаба, О.Ю.Шкурин*

ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ФАКТОРОВ НА ФУНКЦИЮ РЕНАЛЬНОГО ТРАНСПЛАНТАТА В РАННЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

*S.A.Pasov, A.V.Vatazin, P.V.Astachov, I.A.Ivanov, M.A.Eneev,
S.Yu.Gulimova, S.A.Kulibaba, O.Yu.Shcurin*

THE INFLUENCE OF DIFFERENT FACTORS UPON THE RENAL TRANSPLANT FUNCTION AT THE EARLY POSTOPERATIVE PERIOD

Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф.Владимирского, Москва, Россия

Ключевые слова: дисфункция, пересадка трупной почки, трупный донор, отторжение.

Key words: disfunction, kidney transplantation, cadaveric donor, rejection.

Результаты трансплантации трупной почки и длительность ее функционирования во многом зависят от скорости восстановления первичной функции пересаженного органа. Проведенный анализ ранних дисфункций пересаженной почки в некоторых центрах показал, что отсроченная функция приводит к значительному снижению выживаемости трансплантата и некоторому увеличению числа пациентов со сниженной функцией почки [1, 3]. В данных работах показано также, что первичная функция трансплантата и быстрое снижение креатинина в крови в течение первых 5–6 дней после операции является залогом хорошей выживаемости пересаженного органа. Наличие первичной функции в раннем послеоперационном периоде способствует быстрой коррекции иммунодепрессии в фазе индукции и диагностики ранних осложнений [2, 4]. Следовательно, начальная функция — очень важный фактор в дальнейшей судьбе трансплантированной почки и качестве жизни пациента.

Введение в клиническую практику циклоспорина А (СуА) явилось принципиальным этапом в развитии клинической трансплантологии. Как показывает обобщенный опыт 100 Европейских и Северо-Американских центров трансплантации, использование этого препарата повысило однолетнюю выживаемость первичных почечных трансплантатов от трупного донора, в среднем, приблизительно на 15% [5, 7]. При этом число функционирующих через 1 год трансплантатов достигло 80–89%, а выживаемость больных превысила 90% [2, 6]. Однако, по данным некоторых авторов [8], СуА увеличивает риск развития ранних нарушений

функции трансплантированной почки. В связи с этим высказываются соображения о необходимости применения очень низких доз СуА в раннем послеоперационном периоде [3, 9] и даже нецелесообразности его использования до восстановления функции почки [5].

Ранняя дисфункция трансплантата — сложный многофакторный процесс. Поэтому исследовать причины возникновения ранней дисфункции пересаженного органа, определить реальный вклад в него СуА очень важно для улучшения жизнеспособности трансплантата. В специальных исследованиях было проведено сравнение частоты отсроченного функционирования трансплантата (ОФТ) при использовании комбинаций циклоспорина А (СуА) + преднизолон и антитимоцитарного глобулина (АТГ) + преднизолон [1, 6]. В первом случае частота ОФТ была выше и авторы усматривают причину этого в нефротоксичности СуА. Однако, возможно, что в группе больных, получавших СуА, иммуносупрессия была менее глубокой, чем при применении АТГ. В то же время имеются целый ряд сообщений, показывающих, что частота ОФТ одинакова при использовании как традиционных схем иммуносупрессии, так и СуА [1, 3]. Статистический анализ огромного материала, выполненный на основе работы нескольких центров, показал, что большинство случаев ОФТ сопровождаются нераспознанной ранней иммунологической реакцией [5, 9].

В нашей работе анализируются результаты 318 трансплантаций трупной почки, произведенных от доноров, которым был установлен диагноз биологической смерти. Так как для консервации органов в процессе работы приме-

нялись два раствора («Кустодиол» и «Евроколинз»), мы решили проанализировать частоту развития ОФТ в зависимости от используемого перфузата. В 193 случаях в качестве консерванта использован «Евроколинз» фирмы «Фрезениус» (ФРГ) (группа А). В остальных случаях (125 трансплантатов) (группа Б) для консервации почек применен современный консервант «Кустодиол» фирмы «Хеми Кёхлер». В группе А среднее время тепловой ишемии составило $11,9 \pm 1,5$ мин, а в группе Б — 12,1 мин. Среднее время консервации почек было: в группе А — 21,2 ч, в группе Б — 12,8 ч. Отсроченная функция трансплантата в группе А составила 112 случаев (58,03%), а в группе Б — 36 случаев (28,8%). Можно предположить, что снижение числа больных с отсроченной функцией трансплантата в группе Б произошло из-за использования более качественного консерванта и значительного уменьшения сроков консервации:

Ишемические повреждения донорской почки могут быть одной из причин отсроченной функции пересаженного органа. При парных трансплантациях от одного донора влияние ишемизирующих факторов на обе почки будет или одинаково, или, по крайней мере, сопоставимо. Поэтому мы проследили судьбу пациентов с парными трансплантациями, чтобы по возможности дифференцировать влияние на ОФТ предшествующей ишемии и реакции отторжения. Были произведены 32 парные трансплантации от 16 доноров. Одна парная трансплантация закончилась разрывом трансплантата у обоих реципиентов после кратковременного немедленного функционирования трансплантата (НФТ). Другая парная трансплантация у обоих реципиентов закончилась ОФТ и это было, по-видимому, вызвано ишемией, так как у донора этих почек в процессе реанимации дважды останавливалось сердце. НФТ у обоих реципиентов наблюдалась с парными почками от 9 доноров. Но особый интерес представляют 5 парных трансплантаций, где почка заработала немедленно только у 1 из 2 реципиентов. В одном случае ОФТ было вызвано техническими осложнениями (несостоятельность мочепузырного анастомоза), остальные 4 сопровождались всеми признаками отторжения трансплантата. Анализ парных трансплантаций показал, что в большинстве случаев ОФТ была связана не только с ишемическими повреждениями, но и с наличием криза отторжения.

Мы попытались выяснить, что же является более важным в дальнейшем качестве работы почки после стабилизации функции — сам факт ОФТ или продолжительность периода неполноценного функционирования? Оказалось, что уровень креатинина устанавливается независи-

мо от продолжительности нефункционирования трансплантата. Задержка функционирования трансплантата на 19–20 сут может приводить к стабилизации функции с уровнем креатинина в крови от 0,1 до 0,2 ммоль/л и выше. В то же время НФТ продолжительностью 27 сут может закончиться нормализацией этого показателя.

Одновременно мы пытались также исследовать значение степени иммуноподавления в развитии ранних дисфункций трансплантата. В группе А (40 больных) использовали трехкомпонентную схему иммунодепрессии, включающая циклоспорин А в дозе 6 мг/кг массы в сутки + азатиоприн 50–100 мг/сут + преднизолон 30 мг/сут. В группе Б (38 больных) нами применена четырехкомпонентная схема иммунодепрессии с добавлением в протокол супрессии моно- и поликлональных антител (ОКТ-3, АТГ). Показания к назначению одного из этих препаратов, как правило, следующие: 1) отторжение трансплантата (резистентность к кортикостероидным гормонам); 2) наличие у реципиента высокого титра предшествующих антител; 3) вторая или третья трансплантация — когда введение препарата АТГ или ОКТ-3 начинали с 1-го дня после операции, независимо от функции трансплантата. При введении АТГ или ОКТ-3 доза СуА снижалась вдвое либо препарат отменяли.

Выбирая метод иммуносупрессии, мы исходили из особенностей фармакокинетики СуА, и вводили этот препарат внутривенно капельно за 2 ч до трансплантации, чтобы пуск кровотока совпадал с пиком концентрации в крови. При пероральном применении в течение первых двух дней, наиболее опасных в отношении развития отторжения, не всегда удается быстро создать терапевтическую концентрацию СуА в крови, поэтому последующие 2 дня после операции СуА вводили также внутривенно капельно (2,5 мг/кг/сут). В момент пуска трансплантата в кровоток внутривенно вводили метилпреднизолон в дозе 500 мг. Поддерживающая доза метилпреднизолона составляла 30 мг/сут в течение 3 нед, а затем постепенно снижалась до 15 мг/сут. В последующем СуА назначали перорально в дозе 4 мг/кг массы в сутки под контролем концентрации в крови. Нормой концентрации считали 150–200 нг/мл. Концентрацию СуА в крови определяли моноклональным радиоиммунным методом с набором реактивов фирмы «Сандоз» 2 раза в неделю.

Период наблюдения за исследуемыми группами составил от 12 до 48 мес. Годовая выживаемость реципиентов составила 97,8 и 96,7% соответственно, годовая выживаемость трансплантатов — 79,9 и 82,8% соответственно. Число больных с немедленно функционирующим

трансплантатом составило 39,4 и 56,7%, с отсроченной функцией трансплантата — 45,2 и 33,3%, с нефункционирующим трансплантатом — 16,1 и 10,1% соответственно.

Исходя из используемых схем иммунодепрессии, мы проследили динамику развития кризов отторжения в обеих группах. Диагноз криза ставили на основании клинических данных (снижение диуреза, рост азотемии, гипертермия), УЗИ-исследования трансплантата, морфологического исследования (толстоигольная биопсия). В первой группе больных криз отторжения развивался на 13,7% чаще, чем во второй группе.

Следует отметить, что использование АТГ с 1-го дня после трансплантации почки у гиперсенситизированных больных обладает высокой эффективностью, позволяет добиться успеха трансплантации даже у больных с титром предсуществующих антител 70—100%. Однако лечение препаратами моно- и поликлональных антител значительно повышает и существенно увеличивает частоту не только бактериальной, но и тяжелой вирусной инфекции (особенно цитомегаловирусной). В большей степени это относится к ОКТ-3, при профилактическом введении которого мы получили высокую частоту возникновения вирусной и бактериальной инфекции, а именно — в 2 раза выше, чем при использовании АТГ. Полученные данные позволяют сделать вывод о том, что применение ОКТ-3 предпочтительнее в лечении отторжения, а не его профилактики.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Отсроченная функция трансплантированной почки сопровождается снижением выживаемости реципиентов и трансплантатов, а также качества функционирования трансплантата.

2. Факторами, оказывающими влияние на первичную функцию и выживаемость трансплантата, являются: длительность тепловой ише-

мии, качество консервирующего раствора и полноценная иммунодепрессия в фазе индукции.

3. Предпочтительной схемой иммуносупрессии является четырехкомпонентная с использованием моно- и поликлональных антител в раннем послеоперационном периоде, особенно у высоко сенситизированных больных, что позволяет создать оптимальное иммуноподавление в раннем послеоперационном периоде в фазе индукции.

4. ОКТ-3 предпочтительно использовать для лечения криза отторжения, а не для его профилактики.

ЛИТЕРАТУРА

1. Обух И.Б., Филиппов П.Я., Сокольский А.С. и др. Дисфункция почечного трансплантата // Тер. арх.—1988.— № 5.—С. 137—143.
2. Шумаков В.И., Мойсюк Я.Г., Петрова Г.Н. и др. Опыт применения циклоспорина А в России // Трансплантология и искусственные органы.—1994.— № 2.—С. 37—40.
3. April M., Halloran P., Zeldin S. et al. Intermittent clinical proteinuria and renal function in kidney transplantation // Transplant. Proc.—1993.—Vol. 23.— № 4.—P. 2058—2059.
4. Canafax D.M., Torres A., Fryd D.S. et al. Impact of donor/recipient matching on outcome in renal transplantation // Transplantation.—1989.—Vol. 41, № 1.—P. 177—181.
5. First M.R., Alexander J.W., Wadhwa N. et al. Diagnosis of renal allograft rejection by analysis of fine-needle aspiration biopsy specimens with immunostains and simple cytology // Transplant. Proc.—1992.—Vol. 17, № 2.—Suppl. 1.—P. 132—135.
6. Land W. Optimal use of sandimmun in organ transplantation.—Berlin, 1993.—P. 21—23.
7. Lewis R., Hodge E., Nowick A. et al. Cyclosporine in patients with oligoanuria after cadaveric kidney transplantation // Transplant. Proc.—1994.—Vol. 19, № 4.—P. 2088—2092.
8. Starls T.E., Hakala T.E., Rosenthal I.T. et al. Incidence, histological pattern and clinical outcome of rejection episodes occurring in the late posttransplant // Surg. Gynec. Obstet.—1991.—Vol. 154, № 4.—P. 819.
9. Taylor R.J., Landreneau M.D., Makowka L. et al. Convulsions associated with cyclosporin A in renal transplant recipients // Transplant. Proc.—1995.—Vol. 20, № 3.—P. 2100—2103.

© В.В.Ставская, 1997
УДК 616.9-06:616.61(048)

В.В.Ставская

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ИНФЕКЦИОННЫХ НЕФРОПАТИЯХ

V.V.Stavskaya

CURRENT IDEAS OF INFECTIOUS NEPHROPATHIES

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

Ключевые слова: инфекционные болезни, поражения почек, течение, диагноз.

Key words: infectious diseases, kidney lesions, course, diagnosis.

Поражения почек при заразных болезнях известны клиницистам и патологоанатомам давно, однако более детальное их изучение стало возможным лишь после появления современных применяемых в нефрологии методов обследования. Увеличение интереса к этой патологии в последние десятилетия вызвано появлением или учащением инфекционных болезней, протекающих с обязательными или частыми ренальными изменениями. Несмотря на специфические для каждой инфекции морфологические и клинические особенности поражения почек, все они имеют ряд общих признаков, отличающих их от другой ренальной патологии. Этиологическая связь с возбудителем заболевания, эффективность действующих на него антибактериальных препаратов, закономерное развитие почечных проявлений в определенные дни остро протекающих инфекций и в большинстве случаев полная их регрессия при выздоровлении позволяют объединять эти поражения почек в самостоятельную группу.

Длительное время их называли соответственно принятым в разные годы классификациям: «нефрит», «нефроз», затем стали относить, преимущественно, к острым интерстициальным нефритам (ОИН). Хотя инфекционисты продолжают широко применять эти термины, оказалось, что при большинстве современных заразных болезней возникают иные, иногда своеобразные изменения почечных структур. В связи с этим в мировой литературе последнего десятилетия начали пользоваться термином «нефропатия» с указанием возбудителя, например ВИЧ-нефропатия, Хантаанвирусная нефропатия. О морфологических особенностях процесса упоминают лишь при наличии результатов нефробиопсии.

Сведения об этой ренальной патологии необходимы инфекционистам для активного поиска нередко возникающих функциональных нарушений, терапевтам и нефрологам они могут потребоваться для дифференциации причин острой почечной недостаточности (ОПН), особенно при нераспознанной на догоспитальном этапе инфекционной патологии у поступающих в специализированные, в том числе гемодиализные отделения.

Обобщение результатов многолетнего изучения инфекционных нефропатий затрудняет различия в использовавшихся в разные годы методах обследования, терминах, классификациях почечных заболеваний. Вместе с тем, появление или учащение казалось бы уже ликвидированных или ставших редкими в отдельных регионах заразных болезней (например, вспышка холеры в Албании в 1994 г. [51], случаи чумы в Казахстане в 1997 г. [«Правда», 99/287, 10, 1997]) не позволяют ограничиваться описанием только хорошо изученных с нефрологических позиций поражений почек при современных инфекциях и вынуждают при изложении некоторых материалов пользоваться старой терминологией.

Частота поражений почек при отдельных инфекционных заболеваниях в разные периоды времени варьировала. В конце прошлого столетия, когда даже во время внеэпидемических периодов 10,3—10,6% находившихся и 9,3—10,6% умиравших каждую неделю в больницах Петербурга больных страдали заразными болезнями (в 87—91% различными тифами) [8], С.П. Боткин указывал, что «поражение почек резкое и почти обычное при скарлатине бывает слабее и менее резко при брюшном тифе, гораздо постояннее при холере, часто при гастроэнтерите, ре-

же в легких и почти постоянно в тяжелых случаях «возвратной горячки» [5]. Отмеченная им большая частота ренальной патологии по секционным, нежели по клиническим данным, и зависимость ее степени от тяжести заболевания была в дальнейшем подтверждена рядом наблюдений и конкретными цифровыми данными (табл. 1).

За последние 50–60 лет, благодаря проводившимся профилактическим мероприятиям, частота тифов, скарлатины и возникавших при них нефропатий уменьшилась. Развитие острого гломерулонефрита (ОГН) наблюдалось до появления сульфаниламидов и антибиотиков, по данным разных авторов, у 30–70% больных скарлатиной [30], в начале 40-х годов — у 14,2% из них [33], а в последующем крайне редко. В 1993–1995 гг. в инфекционной больнице Санкт-Петербурга среди нуждавшихся в консультации нефролога по поводу иногда значительных функциональных нарушений пациентов 62,1% страдали дизентерией, сальмонеллезом либо гастроэнтеритом, 12,1% — дифтерией, а остальные — острым гепатитом, менингитом, геморрагической лихорадкой с почечным синдромом (ГЛПС) и другими заразными болезнями [22].

Среди ставших известными в последние десятилетия инфекционных болезней ренальные изменения входят в число проявлений ГЛПС, некоторых лептоспирозов (см. табл. 1) и выделенного в 1979 г. в Казахстане в самостоятельную нозологическую единицу распространенного хламидиоза, протекающего с поражением нервной системы, глаз, почек и других внутренних органов [19]. Распространенность ГЛПС в разных регионах неодинакова. В начале 90-х годов она была в Скандинавии, Балканских и западноевропейских странах наиболее частой причиной ОПН при нехирургических заболеваниях [52], а в Санкт-Петербурге диагностировалась у небольшого числа пациентов [14].

Весьма часты ренальные изменения при Крымской и Омской геморрагических лихорадках, болезни легионеров, эндемичной в некоторых странах малярии, многих вирусных заболеваниях (ОРВИ, гриппе, ВИЧ-инфекции и других — см. табл. 1). В ряде исследований показано, что число больных СПИДом в разных регионах варьирует и зависит от имеющихся факторов риска. Так, заболеваемость наркоманов, чернокожих и лиц кавказских национальностей выше, чем европейцев [44, 62, 64]. Особое беспокойство вызывает непрерывное увеличение во всем мире числа лиц, инфицированных вирусом иммунодефицита человека. К 1997 г. оно достигло 18,5 млн взрослых и 1,5 млн детей, что, по мнению некоторых авторов, может потребовать расширения центров гемодиализа [44, 64].

В последние годы, благодаря растущей заболеваемости сифилисом, в нашем городе ежегодно увеличивается число поступающих в нефрологические отделения больных с вызванным трепаномой вторичным гломерулонефритом. У части из них этиология почечного поражения была установлена только в стационаре.

Поражения почек могут возникать при общих инфекциях, обусловленных разнообразной патогенной флорой. Помимо приведенных в табл. 1 данных, установлена возможность раз-

Таблица 1
Частота нефропатий при инфекционных болезнях по наблюдениям отдельных авторов

Заболевание	По данным	
	клинических наблюдений	биопсий и аутопсий
ГЛПС	100% [2, 3, 14, 18, 52, 65]	100% [3, 27, 29]
Лептоспироз	75–94% [12, 46, 60]	100% [46]
Крымская и Омская геморрагические лихорадки	70–90% [29]	
Цитомегало-вирусная инфекция	Часто после трансплантации [58]	
Грипп	50–75% [4, 10]	
Заболевания, вызванные вирусами Эбо	50% [66]	
ВИЧ-инфекция	30–50% [54]	
Болезнь легионеров	Часто [19, 50]	
Скарлатина	2,3–20% [30, 33]	
Малярия	20–50% [16] 50–65% [16]	
Активный хронический гепатит и цирроз печени	10–20% [31, 46]	У 13 из 15 больных [22]
Сифилис	0,3% из 4000 больных [45]	
Инфекционный мононуклеоз	6% [60]	
Ветряная оспа	Иногда [45]	
Эпидемический паротит	Иногда [66]	
Псевдотуберкулез	52,6% Часто [7, 34, 49] Редко [36]	
Брюшной тиф	30–40% [21]	
Сыпной тиф	48,3% [6] Часто [60]	25% [60] У 61 из 62 больных [6]
Возвратный тиф	Не часто [10, 60]	У большинства [21]
Дифтерия	Часто [60]	
Бруцеллез	Относительно часто [60]	
Дизентерия	Редко [10]	У 30% из 210 больных [60]

вития нефропатии при заболеваниях, вызванных микоплазмами, иерсиниями, хламидиями, аденовирусами, энтеровирусами (в том числе типа Коксаки А и В), вирусами гепатита А, В, С, риккетсиями при пятнистой лихорадке Скалистых гор и возвратном тифе [5, 35, 39, 41, 46, 49, 60, 66, 67].

ГЛПС чаще вызывают 4 из 8 известных из серотипов хантаанвирусов — Hantaan, Puumola, Seaul, Belgrad. Менее тяжелое поражение почек возникает при заболевании, обусловленном новой разновидностью вируса этой группы, «хантаанвирусном легочном синдроме», протекающем с тяжелым интерстициальным отеком легких [1].

Этиологическая структура лептоспироза зависит в каждой местности от преобладающих источников заражения. Основным носителем наиболее распространенных в Европе и Северной Америке лептоспир серотипа Icterohaemorrhagica являются живущие чаще в городах серые крысы. В 1985—1990 гг. этот серотип был выявлен у 48,6% заболевших в Ленинграде [2]. В Ленинградской области у заразившихся в природных очагах инфекции, рабочих молочных или свиных ферм преобладали leptospira Grippothyphosa, Pomona, реже другие серотипы лептоспир [3, 12].

Патогенез инфекционных нефропатий, даже вызванных одним и тем же возбудителем, может быть различным и изучен достаточно полно только при небольшом числе инфекционных болезней. При этом установлена возможность следующих механизмов развития нефропатии.

1. Воздействие на почечную ткань циркулирующего в крови и/или выделяемого с мочой инфекционного агента (бактерий, вируса и др.) или их токсинов.

2. Появление в паренхиме почек таких же патогномоничных для конкретного заболевания анатомических изменений, как и в других органах (сосудистых, гранулем и других).

3. Развитие иммунного поражения с отложением содержащих антиген возбудителя депозитов в клубочках (например при малярии, сифилисе, активном гепатите), эпителии канальцев или интерстиции (при инфекционном мононуклеозе, токсоплазмозе и некоторых других заболеваниях).

4. Разнообразные сочетания этих процессов [13, 44, 67].

Одним из установленных в последние годы путей неблагоприятного воздействия бактериальных токсинов, вирусов или закодированных последними молекул может быть активация лимфоцитов и моноцитов с освобождением цитокинов, которые увеличивают образование лейкотриенов и тромбоксана, способствующих развитию ишемии [44, 62, 67]. Особо следует

подчеркнуть постоянное расширение в последние годы сведений об участии вирусов в развитии иммунопатологических реакций и формировании откладывающихся на базальных мембранах иммунных депозитов.

Воздействие на различные отделы нефрона лептоспир, обнаруживаемых в канальцах и интерстиции у 65% умерших больных [15, 19, 56], объясняют прямым и непрямым цитотоксическим эффектом выделяемых ими субстанций (гемолитических, липолитических) и аноксией, вызванной повреждением эндотелия капилляров либо гемодинамическими нарушениями [45, 63]. Своеобразие специфичных только для ГЛПС анатомических изменений почечной ткани считают результатом непосредственного воздействия вызвавшего заболевание вируса. Вместе с тем, появление с 4-го дня болезни гранулярных депозитов вдоль базальных мембран клубочков и канальцев, с 9-го дня — в интерстиции с IgM, IgG и комплементом и отсутствие их в нефробиоптатах, взятых через 3,5 мес, позволяет предполагать и одновременное с вирусом воздействие образующихся в продормальном периоде иммунных комплексов, содержащих вирусный антиген [2]. Признаками иммунного ответа считают также уменьшение у больных с ГЛПС количества Т-лимфоцитов и увеличение содержания в крови IgA и IgG [19].

Благодаря возможному выделению вируса с мочой при виремии, развитию характерных для вызываемых этими возбудителями описываемых ниже морфологических изменений, весьма вероятно непосредственное повреждение клубочков и капилляров цитомегаловирусом [58], экховирусом 9, аденовирусами II и IV типа [66]. Антиген вируса Коксаки типа В был обнаружен при гистохимическом исследовании почек у 11 из 104 детей, умерших от ренальной патологии [45]. Морфологические признаки вирусного поражения находят и у больных ВИЧ-инфекцией [43, 44, 53, 64], однако при этом заболевании они часто сочетаются с вторичным гломеруло-нефритом [54, 57]. Иммунный генез ряда протекающих с развитием последнего инфекционных нефропатий убедительно подтверждают результаты гистохимических исследований. В иммунных комплексах на базальных мембранах у больных малярией находят антиген плазмодия [16, 61, 68], у пациентов с вторичным сифилисом — трепаномы [45, 48], при хроническом гепатите — HBS-антиген [23, 24, 31, 46]. При токсоплазмозе, инфекционном мононуклеозе, пятнистой лихорадке Скалистых гор депозиты с антигеном вызвавшего заболевания микроорганизма находили также в клетках канальцев и/или в интерстиции [36, 45, 65]. Весьма вероятен аналогичный иммунный генез гло-

Таблица 2

Характер морфологических изменений при разных инфекционных нефропатиях (по данным литературы)

Специфические для отдельных инфекционных нефропатий	Вторичные гломерулонефриты	Острый интерстициальный нефрит	Сочетания острого интерстициального нефрита и поражения клубочков	Данные разных авторов противоречивы, находили	
				ГН	ОИН
ГЛПС [3, 19, 29]	Малярия (МГН, МПГН, МезПГН) [16, 40, 43, 46]	Болезнь легионеров [36, 41, 55, 67]	ВИЧ-инфекция [44, 54, 64]	Бруцеллез [60]	[36]
Крымская и Омская геморрагические лихорадки [29]	Хронический гепатит, цирроз печени (МГН, МПГН, СГН, ГН с минимальными изменениями, МезПГН) [23, 31, 46]	Ку-лихорадка [34]	Скарлатина ОГН на 15—20-й день [10, 21, 30, 33] и ОИН в первом периоде [36, 47, 60, 65]	Грипп [10, 21]	[60]
Лептоспироз [15, 19, 41, 46]	Вторичный сифилис (ГН с минимальными изменениями, МезПГН) [45, 46, 48]	Токсоплазмоз [36, 41, 47, 65]	Дизентерия [60]	Возвратный тиф [21]	[34]
Сыпной тиф [10, 21, 60]	Ветряная оспа (ГН) [45, 60, 66]	Иерсиниоз, псевдотуберкулез [39, 49, 67]		Заболевания, вызванные аденовирусами, вирусами Коксаки, Экхо 6-го и 9-го типов [66]	[41]
Цитомегаловирусная инфекция [20, 58]	Эпидемический паротит (ОГН) [66]	Заболевания, вызванные микоплазмами [36, 67]		Корь [60]	[45]
Туляремия [19, 34, 30, 60]	Брюшной тиф (ГН) [10, 34, 60]			Инфекционный мононуклеоз [45, 60]	[36, 65]
Бубонная и легочная формы чумы [9]				Орнитоз [60]	[19]
				Пятнистая лихорадка Скалистых гор [19]	[31, 65]

мерулонефритов, возникающих у больных ветряной оспой, эпидемическим паротитом [45, 60, 66] и при ряде других инфекционных болезней (табл. 2), однако в доступной литературе подтверждающих подобное предположение результатов исследования нефробиоптатов найти не удалось.

Лимфогистиоцитарные инфильтраты в интерстиции, считающиеся морфологическим признаком реакции замедленной гиперчувствительности [24], описаны при брюшном тифе, токсоплазмозе, у детей, умерших на 6—15-й день дифтерии [45, 60]. Предполагают, что при накоплении бактериальных или вирусных антигенов в канальцах и/или интерстиции происходит образование антител либо иммунных комплексов, или развитие клеточных проявлений реакции гиперчувствительности замедленного типа. Возможно также и образование антител к тубулярной базальной мембране [36, 65].

Механизм развития в почках анатомических изменений, специфических для сыпного тифа [10, 21, 30], туляремии (в сочетании с острым интерстициальным нефритом) [19, 34], бубонной и легочной форм чумы [9], очевидно такой же, как и в других органах и тканях.

Морфологические изменения почечной ткани при инфекционных болезнях весьма разнообразны и, вопреки распространенному мнению, ограничиваются поражением интерстиция только при некоторых из них. В зависимости от

этиологии и варианта патогенеза могут возникать патогномоничные для отдельных инфекционных болезней изменения почечной паренхимы, вторичные гломерулонефриты, острые интерстициальные нефриты (ОИН) и их сочетания (см. табл. 2). Сведения о характере поражения при некоторых нефропатиях противоречивы.

Морфологические проявления ГЛПС настолько характерны, что позволяют ставить смертно неустановленный при жизни диагноз. У больных, погибших от ГЛСП, почки увеличены, корковый слой иногда несколько утолщен, розовато-желтого или серовато-желтого оттенка, пирамидки — вишнево-красные. Часто обнаруживают кровоизлияния и некрозы слизистой оболочки мочевыводящих путей, особенно лоханки. Возможна массивная имбибиция почки кровью, иногда ее разрывы, ишемические некрозы мозгового слоя и сосочков. При световой микроскопии характерен своеобразный ОИН с кровоизлияниями, растягивающими межканальцевые пространства, возможны некрозы канальцев и весьма незначительный гломерулит (небольшое количество экссудата в полости капсул) [2, 8, 18, 29, 34 и др.].

Своеобразные морфологические изменения находят на секции или при нефробиопсии и у больных лептоспирозами, вызванными возбудителями серотипов Icterohaemorrhagica, Pomona или Canicula [12, 15, 45]. Наиболее выражено поражение почек у больных, умерших

от острой почечной недостаточности. На секции почки обычно значительно увеличены, дрябловаты, мозговой слой гиперемирован, с множественными кровоизлияниями [15, 19]. При световой микроскопии находят признаки ОИН — отек интерстиция, наличие в нем инфильтратов, состоящих большей частью из больших одноядерных клеток и небольшого количества эозинофилов, интерлобулярные геморагии, дистрофию, дегенерацию и некрозы эпителия канальцев. В более тяжелых случаях просвет последних неравномерно расширен, возможны разрывы или «зияние» базальных мембран канальцев [3, 12, 15, 19, 45, 46, 56, 63].

При электронной микроскопии в эпителиальных клетках канальцев выявляется увеличение количества цитозом, апикальных пузырьков и вакуолей, полная или частичная потеря щеточной каймы, расширение внеклеточных пространств. Изменения в клубочках в виде очагов слияния ножек подоцитов с утолщением в этих участках базальных мембран и увеличением мезангиального матрикса расценивают как неспецифические проявления острого воспаления. Степень этих обратимых изменений коррелирует с величиной протеинурии [45, 46, 63].

В почках больных сыпным тифом возникают специфические для этого заболевания поражения сосудов, главным образом, прекапилляров и артериол, в виде эндovasкулитов, деструктивных тромбоваскулитов с образованием вокруг сосудов характерных муфтообразных гранул. В зависимости от их локализации могут быть поражены только некоторые сосудистые петли или отдельные клубочки. При развитии подобных гранул вокруг приносящих артериол клубочков возникает геморрагический нефрит [10, 21, 30, 60]. Специфические гранулемы в интерстиции и некроз канальцев описаны при туляремии [19, 34], своеобразный геморрагический ОИН — у больных бубонной или легочной формами чумы [9].

Характерные признаки вирусного поражения почечных структур обнаруживают только при электронной микроскопии. К ним относят наличие вирусоподобных частиц, большое число тубулоретикулярных, цитомембранных и внутриядерных включений, мелкокистозные радиально расположенные расширения в цитоплазме эндотелия клубочков, эпителия канальцев и фибробластов интерстиция, а также большое число коллабированных гломерул, гипертрофию и вакуолизацию их эпителия [38, 42, 43, 45, 54]. Цитомегаловирус вызывает во время вирусемии и вирусурии разнообразные изменения клубочков от очагового гломерулита [20] или небольшой мезангиальной гиперклеточности [38] до некроза отдельных клубочковых петель, удвоения базальных мембран и появления

субэндотелиальных электронно-плотных депозитов [42, 58]. Наиболее характерным признаком поражения почек при этой инфекции является сочетание дистрофии, атрофии и дисплазии эпителия канальцев, появление гигантских его клеток с необычно большими, содержащими вирусные частицы, гиперхроматиновыми ядрами. В интерстиции, чаще коркового слоя, возникает очаговая инфильтрация и гранулемы, состоящие из лимфоидных, ретикулярных и гистиоцитарных клеток [20, 38, 42, 64].

Морфологические проявления развивающихся при некоторых инфекционных болезнях вторичных иммунокомплексных гломерулонефритов (см. табл. 2) сходны с идиопатическими мезангиально-пролиферативным (МезПГН), мембранозным (МГН), мембранозно-пролиферативным хроническими гломерулонефритами (МПГН), фокальным гломерулосклерозом (ФГС), гломерулонефритом с минимальными изменениями, при скарлатине — с острым гломерулонефритом.

При ВИЧ-нефропатии возникает преимущественно ФГС, реже МезПГН или гломерулонефрит с минимальными изменениями, выраженные тубулоинтерстициальные изменения и описанные выше морфологические проявления вирусного поражения почечной ткани [13, 44, 53, 54, 64]. Сравнение результатов нефробиопсии у больных идиопатическим, возникшим при злоупотреблении героином и при СПИДе, фокальным гломерулосклерозом выявило при последнем значимо большее число коллабированных клубочков, большую степень гипертрофии и вакуолизации их эпителия и дистрофии клеток канальцев и, что особенно существенно, наличие эндоплазматических и внутриядерных включений [43]. Важным патологоанатомическим признаком ВИЧ-инфекции, подтверждающим ее наличие на аутопсии, являются специфические лимфоцитарные инфильтраты с большим количеством СД8Т-клеток, располагающихся не только в интерстиции почек, но и в слюнных железах, легочной ткани, стенке желудка и кишечника [67].

Сведения о характере анатомического процесса в почках при некоторых инфекционных болезнях противоречивы (см. последнюю графу табл. 2) и нуждаются в уточнении. Одной из возможных причин подобных расхождений могут быть неодинаковые ренальные изменения в разные периоды болезни. Если для вторичного сифилиса характерны различные морфологические формы гломерулонефрита, то в ранней стадии болезни небольшую протеинурию у 0,3—0,7% больных объясняют тубулоинтерстициальными изменениями [30, 60]. При скарлатине на 2—3-й день болезни возможно появле-

ние ОИН или эмболического нефрита, а на 3-й неделе — типичного острого гломерулонефрита, причем последний бывает значительно чаще [30]. По данным О.А.Чумаевской [33], он возник у 15,8% из 386 больных скарлатиной детей, а интерстициальный нефрит только у 1.

Клинические симптомы инфекционных нефропатий разнообразны и зависят от характера и тяжести ренального поражения. Они могут проявляться различными по уровню протеинурии, эритроцитурии и цилиндрурии вариантами изолированного или сочетающегося с гипертензией мочевого синдрома, нефротическим синдромом и ухудшением функций почек разной степени от небольшого снижения клиренса креатинина и/или увеличения его содержания в крови до тяжелой ОПН с летальным исходом.

Общей особенностью всех инфекционных нефропатий является их развитие в строго определенные для каждой заразной болезни сроки. Поражение почек возникает у больных с ГЛПС и лептоспирозом в числе первых признаков заболевания, при большинстве остро протекающих инфекций — на 3—5-й их дни, при сыпном тифе его симптомы появляются к концу 1-й, брюшном тифе — на 2-й неделе болезни. Вторичные гломерулонефриты иммунного генеза развиваются позднее, например, при скарлатине на 17—23-й, ветряной оспе — на 12—15-й день болезни, а при длительно протекающих малярии, ВИЧ-инфекции, хронических гепатитах — в разные сроки от начала болезни. Сведения о свойственном каждой острой инфекции времени развития нефропатии необходимы для проведения именно в эти дни болезни исследований мочи (не менее двух), определения суточного диуреза, содержания креатинина в крови и его клиренса.

Выявление у больных с ГЛПС или лептоспирозом имеющих важное диагностическое значение ренальных изменений возможно в первые дни болезни лишь при активном их поиске. Основанием для него могут быть жалобы на возникшие одновременно с повышением температуры тела боли в пояснице и мышцах живота, обусловленные мелкими геморрагиями в последних, и напряжением капсулы почек, из-за отека и кровоизлияний в ее ткани [14, 18, 28, 56, 62, 65]. Заподозрить эти заболевания иногда помогают такие эпидемиологические данные, как сведения об участии в сельскохозяйственных работах, особенно уборке корнеплодов, лежании на земле, наличии в доме мышей и крыс. В Швеции увеличение заболеваемости с октября по февраль объясняют миграцией в холодные месяцы грызунов на сеновалы и в овощные хранилища [65]. Лептоспиры могут проникать из находящейся в прудах и кана-

вах инфицированной воды через ссадины и другие повреждения кожи. Возможно заражение людей от заболевших лептоспирозом собак, свиней и некоторых других животных [2].

При осмотре больного необходимо проверить нет ли часто возникающих в раннем периоде ГЛПС геморрагических явлений на коже, особенно на внутренней поверхности суставов и на слизистых оболочках, следить за их окраской для выявления развивающейся при лептоспирозе желтухи. Если результаты опроса и/или осмотра позволяют заподозрить ГЛПС или лептоспироз, необходимо начать измерять суточный диурез и срочно сделать не менее двух анализов мочи.

Протеинурия, нередко значительная, эритроцитурия разной степени, количество найденных в осадке жирноперерожденного эпителия и своеобразных фибриноидных сгустков нарастают в течение первых 4—6 дней болезни. Уже на 3—5-й день лихорадочного периода могут появиться олигурия и другие признаки ОПН [12, 14, 15, 18, 19, 29, 46]. Наличие всех или даже части перечисленных симптомов является показанием для госпитализации в инфекционную больницу.

При ГЛПС тяжесть поражения почек и летальность в разных регионах не одинаковы. Преимущественно выделяемый в восточных странах хантаантивирус вызывает большей частью тяжелые формы ГЛПС, преобладающий в Европе серотип Puumala — легкие, обнаруживаемый во всем мире Сеульский — среднетяжелые [62, 65]. Соответственно варьируют и сведения о частоте ОПН. В Ленинграде в 80-х годах при преимущественно легко протекавшей ГЛСП олигурия была у 14%, анурия без смертельных исходов — у 2 из 420 больных [14]. В эти же годы на Дальнем Востоке ОПН была диагностирована по общепринятым критериям у 89,9% из 211 больных ГЛПС, а летальность в специализированных отделениях достигала 11,1—11,8% [27].

В связи с большой частотой функциональных нарушений Б.З.Сиротин и др. [26] предложили выделять начальный, или доолигурический, олигоанурический, полиурический периоды ГЛПС и период реконвалесценции, или восстановления диуреза. Некоторые авторы подразделяют возникающие при этом заболевании функциональные расстройства на легкие (уменьшение клиренса креатинина и почечного кровотока без олигурии), среднетяжелые в виде кратковременного уменьшения суточного диуреза до 200—400 мл с сохраненными КОС и содержанием электролитов и тяжелые [27]. К последним относят развернутую ОПН с выраженной азотемией, олиго- и анурией, значительными нарушениями водно-электролитного и кислотно-щелочного баланса.

Особенностью ОПН при ГЛПС считают отсутствие гиперволемии в олигоанурическом периоде, относительную редкость высокой гиперкалиемии и возможное возникновение во время полиурии надрывов или разрывов коркового вещества почки с картиной абдоминальной катастрофы. В этот период у 57,9% больных выявляется повышение АД [11, 25, 27]. Восстановительный период может затягиваться и осложняться сохранением гипертензии и развитием хронического пиелонефрита (соответственно у 17—18,5 и 10,0—11,7% взрослых и детей) [18, 26].

В связи с нередким распознаванием ГЛСП только при уже выраженной ОПН информативность отдельных симптомов этого заболевания была оценена в Швеции у 1000 пациентов с серологически подтвержденным диагнозом. Значимым было признано сочетание не менее 4 следующих признаков: внезапное начало, лихорадка, боли (в пояснице, мышцах живота, головные), увеличение содержания креатинина в сыворотке крови, протеинурия и/или эритроцитурия, полиурия [65]. Дифференциацию ГЛПС с вызванным нестероидными противовоспалительными средствами лекарственным ОИН предлагают проводить по время появления болей в пояснице и лихорадки. При ГЛПС они возникают до начала приема лекарств, у больных с медикаментозной нефропатией — на 2—5-й день лечения [65].

При лептоспирозах развитие ОПН наблюдали в разных исследованиях от 10% [45] до 56—58,4% [2, 56] пациентов. Она чаще возникает у больных с желтухой, однако бывает и при безжелтушных формах лептоспироза [12, 45, 46]. При появлении с середины 2-й недели болезни полиурии прогноз благоприятен, более длительное сохранение олигурии считают показанием для начала лечения гемодиализом [15].

Сведения о клинических симптомах других инфекционных нефропатий со специфическими для отдельных заразных болезней морфологическими изменениями почечной ткани более ограничены. Клинические проявления ренального поражения при сыпном тифе мало привлекали внимание врачей. В старых руководствах по инфекционным болезням имеются лишь упоминания о возможном появлении на 5—7-й день болезни протеинурии, иногда лейкоцитурии, нередко гипертензии и небольшой азотемии [10, 21, 60]. При целенаправленном изучении этой нефропатии в 1943—1945 гг. выявлено возникновение подобного мочевого синдрома у 48,3% наблюдавшихся больных и отсутствие существенных функциональных нарушений [6].

К основным симптомам цитомегаловирусной нефропатии у больных с пересаженной почкой относят одновременное с вирусемией и

вирусурией ухудшение функции трансплантата без признаков его отторжения [38, 58]. Изменения в анализах мочи бывают при этом не всегда. Патогномичным признаком этого поражения считают появление в осадке очень крупных («гигантских») слущенных клеток эпителия канальцев [20].

ОИН инфекционного генеза проявляются мочевым синдромом и нарушениями функций почек разной степени. Весьма тяжело может протекать нефропатия, возникающая у части пациентов с мало известной практически врачам болезнью легионеров. Уже при первой большой вспышке этого заболевания в 1976 г. в Филадельфии, наряду с транзиторным ухудшением с 3—4-го его дня функций почек, наблюдалась и ОПН, требовавшая лечения гемодиализом [50]. При обобщении данных о частоте и проявлениях этого заболевания в Англии оказалось, что ОПН была у 7% из 124 больных, у некоторых из них закончилась летальным исходом, у одного перешла в хроническую почечную недостаточность. При спорадических случаях протекавшей с ОПН болезни легионеров 3-кратное или продолжавшееся до 3 нед лечение гемодиализом было успешным даже при содержании в плазме крови 1,1 ммоль/л креатинина [55].

При гриппе и других острых респираторных вирусных заболеваниях наиболее часто (у 70—85% больных) находили большей частью небольшую протеинурию, эритроцитурию и цилиндрурию. Умеренные функциональные нарушения выявляли в 2 раза реже, а ОПН — у единичных больных [4, 22, 41, 45, 47, 67]. У 1/3 обследованных в 60-х годах в специализированной лаборатории нашей клиники больных с серологически подтвержденным гриппом А2-Азия клиренс креатинина был уменьшен до 23,0—40,0 мл/мин, почечный кровоток, определявшийся по клиренсу диодона, значительно снижен по сравнению с контрольной группой здоровых лиц [4]. В неоднократно открывавшемся в нашей клинике в 1945—1967 гг. гриппозном отделении тяжелый ОИН с подтвержденным на секции некрозом канальцев и ОПН был лишь у 1 из более 2000 больных.

Транзиторное снижение клиренса креатинина, увеличение его содержания в крови и быстро регрессирующая клинически выраженная ОПН описаны при инфекционном паротите [67], иерсиниозе [39, 49], острых кишечных инфекциях. При инфекциях, протекающих с обильными рвотами и/или диареей, важную роль в развитии функциональных нарушений может играть дегидратация. О вероятном ее значении свидетельствует появление ОПН у 3,6% из 520 больных, перенесших холеру в 1994 г. в Албании [51].

Вторичные гломерулонефриты возникают чаще при хронически протекающих инфекциях и, как и их аналогичные морфологические варианты идиопатических ХГН, могут проявляться только мочевым синдромом, протекать с гипертензией и/или с нефротическим синдромом. При малярии гломерулонефрит чаще возникает после многократных лихорадочных приступов через длительный срок после начала болезни и часто протекает с нефротическим синдромом [16, 46]. Благодаря этому, в Западной Африке наиболее частой его причиной считают 4-дневную малярию [61, 68]. Особенностью вторичного малярийного гломерулонефрита являются эпизоды своеобразной, развивающейся и при адекватном диурезе ОПН — «so-called high output acute renal failure». Развитие ее связывают с дегидратацией из-за лихорадки, возможных поносов, гемоглобинурии, большой паразитемии (более 400 000 в 1 мм³) [16, 46, 68]. Кахектическая форма затяжной малярии иногда сопровождается развитием амилоидоза почек [16]. Спонтанная или вызванная специфическим лечением ремиссия вторичного малярийного гломерулонефрита возможна только у больных с еще небольшими морфологическими изменениями почечной ткани [16]. При малой эффективности лечения, более тяжелом анатомическом поражении нефропатия может быстро прогрессировать и заканчиваться ХПН. 5-летняя актуальная выживаемость наблюдавшихся в Уганде больных с малярийным гломерулонефритом составляла с момента появления нефропатии лишь 60% [68].

С нефротическим синдромом часто протекает и гломерулонефрит при вторичном сифилисе. Его отличием считают выраженную, не соответствующую малой длительности массивной протеинурии гипоальбуминемию, которую объясняют одновременно возникающим специфическим поражением печени. Гипертензия при этом нефрите редка, эритроцитурия и снижение функции отсутствуют или не велики [45, 46, 48]. После начала патогенетической терапии сифилиса нормализация биохимических показателей происходит не позднее, чем через 6 мес, изменения в анализах мочи сохраняются дольше, до 1—1,5 лет [45].

Гломерулонефрит при СПИДе может быть первым проявлением этого заболевания [13, 43], в связи с чем целесообразно в настоящее время исключать эту патологию у всех больных, впервые обращающихся к нефрологу. Описано развитие нефротического синдрома у 58% [54] — 81,8% [57] пациентов с вторичным фокальным гломерулосклерозом и его отсутствие во всех случаях аналогичного по этиопатогенезу мезангиопролиферативного гломерулонефрита [54].

ВИЧ-нефропатия протекает с редким повышением АД, длительно сохраняющимися при развитии ХПН большими размерами почек и частыми эпизодами ОПН в развернутой стадии болезни [13, 44, 64]. Развитие последних объясняют дегидратацией, вызванной способствующими нарушению электролитного баланса рвотами, поносами, тяжелыми инфекционными осложнениями, возможным неблагоприятным воздействием применявшихся для их лечения аминогликозидов и других медикаментов [13, 44, 59, 62].

Поражение почек при СПИДе большей частью прогрессирует быстро, с развитием уремии в течение нескольких недель или месяцев [13, 57]. Ограниченность сведений о ХПН некоторые авторы объясняют ранним ухудшением состояния и гибелью больных от других тяжелых проявлений этого заболевания [13, 44, 59].

Вторичные гломерулонефриты у больных НБС-гепатитом и циррозом печени мало отличаются от идиопатических иммунокомплексных нефритов, аналогичных по характеру морфологических изменений. Течение этой ренальной патологии обычно медленное, страдающие этой нефропатией нередко погибают от основного заболевания при еще достаточной функции почек или лишь начинающейся ХПН [31, 46].

Появление у больных с высокой лихорадкой и выраженной интоксикацией изменений в моче большей частью мало влияет на течение основного заболевания. Вместе с тем, наблюдавшееся преимущественно в доантибиотическую эру развитие при брюшном тифе «нефрозонефрита» считали настолько тяжелым его осложнением, что обозначали подобное сочетание термином «nephrotypus» [10, 60].

При подозрении у больного с признаками ренальной патологии на инфекционный генез заболевания необходима госпитализация в специализированную больницу (за исключением больных с ОРВИ). При отказе больного от госпитализации он должен наблюдаться инфекционистом и выполнять контрольные исследования мочи. При инфекционных нефропатиях терапия вызвавшего поражение почек заразного заболевания дополняется симптоматическим лечением отдельных проявлений почечного поражения (ОПН, нефротического синдрома, отеков, гипертензии).

Эффективная в отношении возбудителя заболевания антибактериальная терапия не только уменьшает риск развития ренальной патологии, но и ускоряет ее регрессию. Поскольку больные с ГЛПС и лептоспирозом с ОПН могут попадать в нефрологические стационары и отделения гемодиализа, работающие в них врачи должны быть знакомы с современными методами терапии этих заболеваний.

Для лечения ГЛПС в настоящее время начали с успехом использовать рибавирин (виразол, вирамид, виразид) [1, 62]. Больным с лептоспирозом вводят 3 дня подряд по 10 мл/сут противолептоспирозный гаммаглобулин, одновременно назначают внутримышечно пенициллин по 1 млн 6 раз в сутки в течение 7—10 дней. Если имеются противопоказания к его применению, пенициллин может быть заменен левомицетинсукцинатом по 1,0 г 3 раза в сутки [2]. При назначении лечения больным с вторичными гломерулонефритами необходимо помнить, что при активном инфекционном процессе применять иммунодепрессанты не следует.

Неотложную помощь больным с ГЛПС с выраженной ОПН рекомендуют оказывать только в специализированных стационарах, так как неадекватное лечение (попытки форсировать диурез большими количествами вводимой жидкости, осмотическими диуретиками, неконтролируемое назначение содовых растворов) вызывает тяжелые осложнения [11]. Показанием к началу гемодиализа считают тяжелые формы ОПН. 6-часовые его сеансы рекомендуют проводить через день, у больных с гиперкалиемией — ежедневно [11].

Результаты лечения ВИЧ-нефропатии имеющимися в настоящее время противовирусными препаратами противоречивы и не убедительны [44]. Применение у подобных больных преднизолона и циклоспорина также малоэффективно, хотя некоторые авторы считают, что оно ведет при уже возникшей ХПН к уменьшению содержания в крови креатинина и даже позволяет иногда прекращать проведение гемодиализа. Основным методом лечения ВИЧ-нефропатии остается пока применение симптоматической, в первую очередь гипотензивной терапии [44].

Для предупреждения развития тлеющей латентной цитомегаловирусной инфекции у 60—90% кандидатов на пересадку почек применяют ацикловир (ациклогуанозин), для ее лечения — ганцикловир (цитовен) [37].

Диспансеризацию реконвалесцентов после инфекционных нефропатий следует проводить не менее 1 года с обязательным определением у выписанных с еще сниженным клиренсом креатинина больных этого показателя каждые 3 мес. Опыт последних лет показал, что у большинства таких больных функциональная способность почек восстанавливается, однако это может происходить крайне медленно, только через 1—2 года [2]. В подобных случаях и при неполной или медленной регрессии изменений в анализах мочи больного следует госпитализировать в нефрологическое отделение для уточнения причин сохраняющейся ренальной патологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеев О.А., Рошупкин В.И. Хантавирусный синдром, клинические проявления и диагностика нового инфекционного заболевания // Тер. арх.—1997.—Т. 69, № 3.—С. 78—80.
2. Андросова С.О. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом // Клиническая нефрология / ред. Е.М. Тареев.— М.: Медицина, 1983.—Т. 2.—С. 262—267.
3. Антонов В.С., Стоянова Н.А., Семенович В.Н. и др. Клинико-эпидемиологическая характеристика лептоспироза // Тер. арх.—1993.—Т. 65, № 6.—С. 79—81.
4. Богородская Т.А., Задорина В.Д., Клемина И.К., Матвеева З.В. К вопросу об изменении почек при гриппозных пневмониях // Морфология, физиология и патология органов дыхания / Ред. П.К. Булатов, А.В. Афанасьева, А.С. Фомина. Тематическая межобластная конференция, 2-я.—Л.—1966.—С. 12—15.
5. Боткин С.П. Курс клиники внутренних болезней.— М.: Медгиз, 1950.—Т. 2.—С. 108.
6. Горохова В.А. Об особенностях изменения почек при сыпном тифе в военное время // Врач. дело.—1946.— № 7—8.—С. 517.
7. Дмитриевская Т.И., Дмитриевский А.М., Степанов В.М., Безрукова Л.С. О первых случаях псевдотуберкулеза в Алма-Ате // Клин. мед.—1979.—Т. 57, № 2.—С. 37—40.
8. Ежедневная клиническая газета.— 1886, № 28.
9. Завьялова Н.К. Чума // Руководство по зоонозам и паразитарным заболеваниям / Ред. И.К. Мусабаев.— Ташкент: Медицина УзССР, 1987.—С. 76—109.
10. Ивашенцев Г.А. Курс инфекционных болезней / 7-е изд., доп. и перераб. М.Д. Тушинским, М.Г. Данилевичем, В.А. Башениным.—Л., 1951.
11. Ковальский Г.С., Войно-Ясенецкий А.М., Ковальская Т.В., Петричко М.И. Клиника и лечение неотложных состояний при геморрагической лихорадке с почечным синдромом // Клин. мед.—1990.—Т. 68, № 3.—С. 138—144.
12. Лесников А.Л., Токарев К.Н. Лептоспироз.— Л.: Медицина, 1982.
13. Максимов Н.А. Нефрологические аспекты инфекции вирусом иммунодефицита человека // Тер. арх.— 1990.—Т. 62, № 6.—С. 153—158.
14. Миронов Г.С. Клиническая характеристика заболеваний геморрагической лихорадкой с почечным синдромом у больных молодого возраста // Клин. мед.— 1979.—Т. 57, № 2.—С. 45—49.
15. Мусабаев И.К., Мецкан Т.И. Лептоспироз // Руководство по зоонозным и паразитарным инфекциям / Ред. И.К. Мусабаев.— Ташкент: Медицина УзССР, 1987.—С. 173—199.
16. Мусабаев И.К. Малярия / Там же.— С. 385—459.
17. Никифоров В.Н., Турьянов М.Х., Беляева Н.М. и др. Клинические проявления, диагностика и лечение дифтерии // Тер. арх.— 1995.—Т. 67, № 11.—С. 16—18.
18. Пиотрович А.К., Сиротина З.В. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом у детей.— М.: Медицина, 1988.
19. Покровский В.И., Лобан К.М. Руководство по инфекционным заболеваниям.— М.: Медицина, 1986.
20. Пьянов Р.П. Об изменениях почек при цитомегалии у детей раннего возраста // Арх. пат.— 1969.— № 12.—С. 50—53.
21. Розенберг Н.К. Инфекционные болезни.— Л.: Медгиз, 1941.
22. Рябов С.И., Ставская В.В., Чистова Е.К., Кравченко Н.П. Изменения частоты и особенностей почечной недостаточности в Санкт-Петербурге в последние годы // Нефрология.—1997.—Т. 1, № 3.—С. 70—76.
23. Серов В.В., Куприянова Л.А., Варшавский В.А. и др. Морфология печеночной гломерулопатии // Тер. арх.— 1979.—Т. 51, № 6.—С. 23—28.

24. Серов В.В., Варшавский В.А., Куприянова Л.А. Иммунопатология почек.— М.: Медгиз, 1983.
25. Сиротин Б.З. Вопросы классификации геморрагической лихорадки с почечным синдромом // *Клин. мед.*—1977.—Т. 49, № 2.—С. 117—122.
26. Сиротин Б.З., Лобастова Г.С., Сиротина З.В. Нефрогенная гипертензия у лиц, перенесших геморрагическую лихорадку с почечным синдромом // *Клин. мед.*—1979.—Т. 51, № 2.—С. 41—45.
27. Сиротин Б.З. Пути развития и особенности патологии почек у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом // *Тер. арх.*—1981.—Т. 53, № 6.—С. 64—67.
28. Сиротин Б.З., Шапиро И.А., Маневич В.Н. Тубулоинтерстициальные изменения у больных, перенесших геморрагическую лихорадку с почечным синдромом // *Тер. арх.*—1989.—Т. 61, № 12.—С. 91—95.
29. Сомов Е.М., Беседнова Н.Н. Геморрагические лихорадки.—Л.: Медицина, 1981.
30. Тареев Е.М. Нефриты.— М.: Медицина, 1958.—С. 196—206.
31. Тареева И.Е., Николаев А.Ю. Поражения почек при заболеваниях печени // *Клиническая нефрология* / Ред. Е.М.Тареев.— М.: Медицина, 1983.—Т. 2.—С. 218—233.
32. Чукавина А.И., Мотырева А.И., Кустарников Г.К., Трусов В.В. К патогенезу геморрагической лихорадки с почечным синдромом // *Сов. мед.*—1982.— № 9.—С. 52—55.
33. Чумаевская О.А. Особенности течения скарлатинозных нефритов военного времени // *Педиатрия.*—1946.— № 2.—С. 24—30.
34. Шувалова Е.П. Инфекционные болезни.—М.: Медицина, 1982.
35. Ющенко Г.В. Псевдотуберкулез // *Руководство по зоонозным и паразитарным заболеваниям* / Ред. И.К.Мусабаев.—Ташкент: Медицина УзССР, 1987.—С. 207—225.
36. Appel G.B., Kunis C.L. Acute tubulo-interstitial nephritis // *Tubulointerstitial nephropathies* / Ed. R.S.Cotran, B.M.Brenner, J.H. Stein.—New-York et al., 1983.—P. 151—185.
37. Brennan D.C., Garlock K.A., Lippmann A. et al. Control of cytomegalovirus associated morbidity in renal transplant patients using intensive monitoring and either primitive or deferred therapy // *Amer. Soc. Nephrol.*—1997.—Vol. 8, № 1.—P. 118—125.
38. Cameron J.S., Rigly R.J. von Deth A.G., Putrie J.J. Severe tubulointerstitial disease in a renal allograft due to cytomegalovirus infection // *Clin. Nephrol.*—1982.—Vol. 18, № 6.—P. 321—325.
39. Chiong Hae, Choi, Eun Hwa et al. Acute renal failure associated with *Yersinia pseudotuberculosis* infection // *Nephron.*—1995.—Vol. 70.—P. 319—323.
40. Coovadia N.M., Adhikari M., Morel-Maroger L. Clinico-pathological features of the nephrotic syndrome in South African children // *Quart. J. Med.*—1979.—Vol. 48, № 194.—P. 77—99.
41. Cotran R.S., Rubin R.H., Tolkof-Rubin N.E. Tubulointerstitial diseases // *The kidney* / Ed. B.M.Brenner, F.C.Rector, 3-ed ed.—Philadelphia: Saunders, 1986.—Vol. 2.—P. 1143—1173.
42. Cozzuto C., Felici N. Unusual glomerular change in cytomegalic inclusion disease // *Virchows Arch. Abt. A. Path. Anat. Hystol.*—1974.—Bd. 364.—S. 365—369.
43. D'Agati V., Suh J.H., Carben L., Appel G. HTLV11 associated nephropathy; a comparative pathological study // *Kidney Int.* 1987.—Vol. 31.—P. 336.
44. D'Agati V., Appel G.B. HIVinfection and the kidney // *J. Amer. Soc. Nephrol.* 1997.—Vol. 8, № 1.—P. 138—152.
45. Dormont J., Delfraissy J.F. Infectious diseases // *Nephrology* / Ed. J. Hamburger.—New York, 1979.—P. 767—790.
46. Ecnoyan G., Olivero J. The kidney in infectious diseases // *The kidney in systemic disease* / Ed. W.W.Suki, G.Ecnoyan.—New York: Wiley, 1981.—P. 541—566.
47. Ellis D., Fried W.A., Yunis E.J., Blau E.J. Acute interstitial nephritis in children: report of 13 cases and review of the literature // *Pediatrics.*—1981.—Vol. 67.—P. 862—870.
48. Helier M.D., Webster A.D.B., Eisinger A.J.M. Nephrotic syndrome; a complication of secondary syphilis // *Brit. Med. J.*—1971.—№ 4.—P. 404—405.
49. Jijuna K., Yoshikawa N., Sato K. Acute interstitial nephritis associated with *Yersenia pseudotuberculosis* infection // *Amer. J. Nephrol.*—1989.—Vol. 9.—P. 236—240.
50. Kerr D.N.S., Brewis R.A.L., Macrae A.D., Legionnaire's disease and acute renal failure // *Brit. Med. J.*—1978.—Vol. 2.—P. 538—539.
51. Koroshi A., Hoxha B., Strakosha A. Acute renal failure in cholera // *Abstracts, Congress EDTA XXX111rd, June 18-21, 1996.*—Amsterdam, P. 104.
52. Kutzer P., Schaefer R.M., Heidbreder E., Heidland A. Hantavirus Infektion mit Nierenversagen // *Dtsch. Med. Wschr.*—1992.—Bd. 117.—S. 1429—1439.
53. Pardo V., Alduna M., Colton R.M. et al. Glomerular lesions in the acquired immunodeficiency syndrome // *Ann. Intern. Med.*—1984.—Vol. 101.—P. 424—434.
54. Pardo V., Meneses R., Ossa L. et al. AID'S-related glomerulopathy: occurrence in specific risk groups // *Kidney Int.*—1987.—Vol. 31, № 5.—P. 1167—1173.
55. Paulter N., Gabriel R., Porter K. A. et al. Acute interstitial nephritis complicating Legionnaire's disease // *Clin. Nephrol.*—1981.—Vol. 15.—P. 216—220.
56. Ramachandran S., Rajapakse C.N.A., Perera M.V.F., Yoganathan M. Patterns of acute renal failure in leptospirosis // *J. Trop. Med. Hyg.*—1976.—Vol. 79, № 7.—P. 158—160.
57. Rao T.K.S., Filippone E.J., Nicastrì A.D., Landesman S.H. et al. Associated focal and segmental glomerulosclerosis in the acquired immunodeficiency syndrome // *New. Engl. J. Med.*—1984.—Vol. 310, № 11.—P. 669—673.
58. Richardson W.P., Colvin R.B., Cheeseman S.N. et al. Glomerulopathy associated with cytomegalovirus viremia in allografts // *New. Engl. J. Med.*—1981.—Vol. 305, № 2.—P. 57—63.
59. Rousseau E., Russo P., Lapointe N., O'Regan S. Renal complication of acquired immunodeficiency syndrome in children // *Amer. J. Kidney Dis.*—1988.—Vol. 11, № 1.—P. 48—50.
60. Sarre H. Nierenkrankheiten, Physiologie, Pathophysiologie, Untersuchungs methoden, Klinik und Therapie.—Stuttgart: Georg Thieme Verlag.—1976.—S. 336—348.
61. Seggie J.L. Nephrotic syndrome in tropical Africa: glomerulonephritis in Zimbabwe // *Internat. Congress of Nephrology; IX-th* / Ed. Robinson.—New York.: Springer Verlag.—1984.—Vol. 2.—P. 1030—1040.
62. Siamopoulos K.C. Virus-related acute renal failure. The clinical course and outcome of haemorrhagic fever with renal syndrome // *Nephrol. Dial. Transplant.*—1994.—Vol. 9, Suppl. 4.—P. 111—115.
63. Sitpraja V., Evans H. The kidney in human leptospirosis // *Amer. J. Med.*—1970.—Vol. 49, № 6.—P. 780—788.
64. Soni A., Agarwal A., Chander et al. Evidence for an HIV-related nephropathy a clinical pathological study // *Clin. Nephrol.*—1989.—Vol. 31.—P. 12—17.
65. Van Ypersele De Strihou Ch. Clinical features of haemorrhagic fever with renal syndrome in Europe // *Kidney Int.*—1991.—Vol. 40, Suppl. 35.—P. 80—83.
66. Yuceoglu A.M., Berkovich S., Minkowitz S. Acute glomerulonephritis associated with Echovirus type 9 infection // *J. Pediat.*—1966.—Vol. 69, № 4.—P. 603—609.
67. Wiecek A., Zeier M., Ritz E. Role of infection in the genesis of acute renal failure // *Nephrol. Dial. Transplant.* 1994.—Vol. 9, Suppl. 4.—P. 1—18.
68. Wing A.J., Hutt M.S.R., Kibukamusoke J.W. Progression and remission in the nephrotic syndrome associated with quarantana malaria in Uganda // *Quart. J. Med.*—1972.—Vol. 41, № 163.—P. 273—289.

© В.А.Добронравов, 1997
УДК 616.611-002-036.12-037

В.А.Добронравов

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ В ОЦЕНКЕ ПРОГНОЗА ХРОНИЧЕСКОГО ИДИОПАТИЧЕСКОГО ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА

V.A. Dobronravov

MORPHOLOGICAL AND CLINICAL PARAMETERS IN THE ESTIMATION OF PROGNOSIS OF CHRONIC IDIOPATHIC GLOMERULONEPHRITIS

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

Ключевые слова: хронический гломерулонефрит, течение, прогноз.

Key words: chronic idiopathic glomerulonephritis, outcome, prognostic factors.

Перед практикующими нефрологами после установления диагноза «хронический гломерулонефрит» (ХГН) всегда встает проблема определения прогноза в отношении сроков наступления хронической почечной недостаточности (ХПН), развивающейся в большинстве случаев неизбежно и требующей планирования заместительной почечной терапии. Целью настоящего обзора является анализ значимости патоморфологических и клинических признаков этого заболевания, используемых в рутинной работе нефролога, при оценке прогноза естественного течения ХГН.

МЕТОДОЛОГИЯ

Следует отметить, что за последнее десятилетие представления о предикторах прогноза ХГН были в значительной мере уточнены, благодаря совершенствованию методик выявления прогностических факторов с использованием мультивариантных методов оценки влияния тех или иных признаков на выживаемость больных. В первую очередь, это касается применения модели пропорциональных интенсивностей Кокса (Cox proportional hazard model) — специальной методики регрессионного анализа, адаптированной к анализу данных типа времени жизни. Этот статистический метод позволил при параллельном анализе совокупности различных параметров выявлять признаки, которые значимо и независимо от других влияют на длительность дожития до определенного момента, например, развития ХПН или смерти больного от уремии [35, 36]. С другой стороны, попытки оценки влияния на прогноз заболевания только

одного признака, без учета его связи с другими, могут привести к неадекватным выводам из-за тесных взаимосвязей исследуемых параметров между собой [19]. Поэтому в течение последних лет в различных отраслях медицины, и в том числе в нефрологии, все шире применяют мультивариантные методы выявления прогностически значимых факторов, которые в настоящее время являются наиболее адекватными для решения настоящей проблемы и позволяют максимально приблизиться к индивидуальному прогнозу [27, 49].

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ОЦЕНКЕ ПРОГНОЗА ХГН

Со времени широкого внедрения в нефрологическую практику прижизненной биопсии почки стало очевидным, что принадлежность больного к определенному морфологическому варианту ХГН бывает часто связана с быстротой прогрессирования болезни. Наиболее часто благоприятное течение болезни, проявляющееся длительным сохранением функции почек, описывают при гломерулонефрите с минимальными изменениями, выживаемость при вариантах мезангиально-пролиферативного гломерулонефрита (МзПГН) и мембранозном гломерулонефрите (МГН) различается несущественно и составляет 75—90 и 75—83% к 10-му году болезни соответственно [39, 41, 58, 64, 79, 82, 95]. Более низкая выживаемость определяется при мембранозно-пролиферативном гломерулонефрите (МПГН) — 60—75% к 10-му году болезни и фокально-сегментарном гломерулосклерозе (ФСГС) — 60% [41, 67, 76, 84, 94].

Однако выживаемость в рамках одной и той же морфологической формы ХГН может существенно варьировать в зависимости от контингента больных [25], что определяется влиянием на прогрессирование патологии целого ряда факторов, анализ прогностической значимости которых и является задачей настоящего обзора.

Патоморфологические изменения в ткани почек при ХГН при традиционной светоптической микроскопии касаются клубочков, канальцев, интерстиция и сосудов.

Логично было бы предположить, что темпы прогрессирования ХГН — болезни, традиционно представляемой в виде преимущественно клубочковой патологии, в первую очередь, зависят от выраженности гломерулярных изменений. Действительно, большая выраженность глобального и сегментарного склероза клубочков при МезПГН обычно сопутствует более тяжелому течению заболевания, сопровождающимся такими клиническими показателями, как нарушение функции почек [47, 60], артериальная гипертензия (АГ) и выраженная протеинурия [45, 71, 75, 89]. Достоверная положительная корреляция была найдена между глобальным склерозом, охватывающем более 30% клубочков, и более быстрым развитием почечной недостаточности [48, 73]. Актуальная выживаемость также была более низкой в группе больных с выраженным глобальным склерозом клубочков [10, 37, 40]. При других морфологических вариантах ХГН были определены аналогичные зависимости. При втором типе МПГН показана положительная связь выраженности клубочковых изменений в виде тяжелой пролиферации мезангиальных клеток и склероза мезангия, а также фибропластических изменений петель капилляров и быстрого развития ХПН [43], а в работе M. Wehrtmann и соавт. выявлено достоверное снижение выживаемости больных с МГН и более выраженными изменениями в клубочках (III стадия) [93]. Однако важно подчеркнуть, что, несмотря на тесную корреляцию выраженности клубочковых изменений и таких важных клинических симптомах как протеинурия, АГ и нарушения почечной функции, они (клубочковые изменения) не обладают прямым влиянием на прогноз. В конечном итоге, ни в одном из крупных исследований, посвященных совокупному, мультивариантному анализу предикторов прогноза для различных форм ХГН — минимальных изменений, МезПГН, МГН, МПГН, ФСГС — выраженность склеротических изменений клубочков не обладала независимым влиянием на выживаемость больных [38, 40, 41, 93, 94]. Исключение составили только исследования, в которых выраженность пролиферативных изменений в клубочках при IgA-нефропатии и наличие экстракапиллярных изменений

при МПГН были определены как значимые и независимые предикторы неблагоприятного прогноза [82, 84, 98].

Несмотря на то, что ХГН считается, в первую очередь, заболеванием, приводящим к поражению клубочков, значительную роль в его прогрессировании играют изменения канальцев и интерстиция [6, 10, 13, 15, 26, 85]. Оказалось, что тубулоинтерстициальные изменения (ТИИ) имеют значительно более важное значение для определения отдаленного прогноза различных морфологических вариантов ХГН, нежели другие морфологические изменения. В случаях клинического прогрессирования ХГН при повторных биопсиях, наряду с нарастанием гломерулосклероза, обнаруживают и нарастание ТИИ [20, 88]. Выраженные изменения канальцев и интерстиция при незначительной выраженности поражения гломерул существенно приближают развитие ХПН, в то же время, при значительных фибропластических изменениях клубочков, но отсутствии ТИИ сохраняется высокая выживаемость этих больных [24, 84, 93, 94]. ТИИ определены как независимые от других признаков и высокодостоверные предикторы прогноза для всех морфологических вариантов ХГН в исследованиях, проведенных в конце 80-х — начале 90-х годов [25, 84, 93, 94].

Развитие и прогрессирование ТИИ, в первую очередь, связано с иммуновоспалительными процессами в интерстиции, опосредованными различными субпопуляциями Т-лимфоцитов, макрофагами, фибробластами. Интересно, что представительство иммунокомпетентных клеток в интерстиции у больных с различными вариантами ХГН более значительно, нежели в клубочках [3]. Кроме того, клетки канальцевого эпителия способны синтезировать и секретировать факторы фиброгенеза и представлять антигены главного комплекса гистосовместимости II класса, а также молекулы адгезии лейкоцитов. Представляя пептидные молекулы Т-хелперам, клетки эпителия канальцев могут усиливать и даже начинать иммунопатологические реакции [30].

По-видимому, иммунное повреждение и недостаточность репаративных процессов [3] приводят к изменениям канальцевого эпителия и развитию интерстициального фиброза с облитерацией перитубулярных капилляров, а впоследствии к повышению гидростатического давления в капиллярах клубочков и падению клубочковой фильтрации [26, 55]. Эти патогенетические соображения подтверждаются клиническими исследованиями, в которых установлена тесная связь между выраженностью атрофии эпителия канальцев, склеротическими изменениями интерстиция и снижением функции почек [48, 73].

Кроме этого, ТИИ связаны с параметрами, характеризующими активность процесса — вы-

раженностью протеинурии [47, 75], АГ [97]. К тому же, нарушения функции канальцев в отсутствии явной азотемии могут быть достаточно адекватными предикторами прогноза [5, 6].

Изменения сосудистого ложа почки также могут иметь определенную прогностическую ценность, поскольку показана связь сосудистых изменений — артериолярного гиалиноза, утолщения стенки артерий, с тяжестью течения различных форм ХГН, проявляющегося большей выраженностью АГ, протеинурии [47, 61, 71, 97].

При этом, значимого влияния выраженности поражения сосудов на риск почечной смерти или быстроту присоединения ХПН не обнаружено [61, 75].

Последние годы для более полного учета всех морфологических изменений предлагается использовать суммарные индексы гистопатологических изменений в почечной ткани, выявляемых при светооптической микроскопии, которые тесно коррелируют с отдаленным прогнозом у больных с ХГН [19, 20].

В течение последних двух десятилетий выделены особые варианты МезПГН, характеризующиеся особенностями иммуногистохимических изменений и клинической картины, — IgA- и IgM-нефропатии [12, 37, 83]. В этом случае именно преимущественный тип отложения иммуноглобулинов в клубочках во многом определяют особенности клинического течения МезПГН и, таким образом, может иметь прогностическую значимость. Так, известно, что преимущественные отложения IgA в клубочках часто сопровождаются эпизодами макрогематурии или изолированной гематурией, или протеинурией в сочетании с гематурией, что ассоциируется с довольно благоприятным прогнозом. При этой форме МезПГН относительно редко бывает НС, в отличие от другой формы МезПГН с отложениями IgM, где на первое место в клинической симптоматике часто выходит значительная протеинурия, НС и редко бывает изолированная гематурия, а при повторных биопсиях нередко случаи фокального гломерулосклероза с быстрым развитием ХПН [12, 21, 83, 90]. Выживаемость больных с другими вариантами МезПГН существенно не отличается [25].

КЛИНИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ

ХГН — патология, не имеющая географических и национальных особенностей, за исключением несколько более благоприятного течения МГН среди японского населения [41].

Авторы значительного количества работ считают, что пациенты с бóльшим возрастом при ХГН имеют менее благоприятный прогноз [31, 37, 40, 42, 58, 71, 73]. Вероятно, что у больных молодого возраста почечная ткань имеет

большую способность к репарации и компенсаторные возможности. Однако нельзя исключить, что описанные различия в прогнозе могут быть простым следствием более позднего обращения взрослых пациентов к врачу [24]. Косвенно подтверждает эту идею наличие более выраженных склеротических изменений в почке и большая частота ВГ в группе взрослых больных по сравнению с детьми [58, 75].

С другой стороны, отмечено более тяжелое течение МезПГН с отложениями иммуноглобулина А среди больных старше 8 лет, нежели среди пациентов, не достигших этого возраста [99]. Выявлены и различия в клинической картине данного заболевания — более выраженная протеинурия и меньшая частота макрогематурии у взрослых [68].

В исследованиях с применением мультивариантного анализа прогностических признаков не показано достоверного влияния возраста на риск смерти от уремии, несмотря на значимые различия выживаемости в группах больных старше и моложе 30 лет [11, 24, 25, 82, 84].

В большинстве крупных исследований различных морфологических форм ХГН отмечена большая частота этой болезни у лиц мужского пола [91], однако незначительные различия в выживаемости мужчин и женщин не достигают статистической значимости [24, 41, 75, 82].

Протеинурия — кардинальный симптом ХГН и является общепринятым маркером активности патологического процесса. Отражая, с одной стороны, выраженность морфологических изменений клубочков, протеинурия является одним из неиммунных механизмов прогрессирования почечной патологии. Само по себе проникновение крупных белковых молекул через базальную мембрану клубочковых капилляров, мезангий и эпителиальные клетки может оказывать повреждающее действие на эти структуры, так же как и на клетки эпителия проксимальных канальцев, где происходит частичная реабсорбция профильтровавшегося белка [2, 29]. Во-вторых, протеинурия приводит к развитию вторичной гиперлиппротеидемии, накопление же липопротеидов в мезангиальных клетках ведет к развитию гломерулосклероза [29]. Кроме того, выраженная потеря белка с мочой может вызывать нарушения агрегации тромбоцитов через изменение состава плазменных белков за счет снижения альбумина, увеличения концентрации фактора Виллебранда, потери антитромбина III. Поэтому неудивительно, что имеются достаточные основания считать протеинурию одним из наиболее важных прогностических факторов [11, 29, 38, 40, 82].

В группах больных с МезПГН с незначительной, умеренной и выраженной протеинурией 10-летняя выживаемость составила соответ-

ственно 100, 87 и 69% [47, 72]. Если при этих вариантах ХГН протеинурия уже более 1–2 г/сут значительно ухудшает прогноз болезни [32, 64, 72, 74, 95], то при других морфологических формах с неблагоприятным прогнозом связана значительно большая выраженность потери белка с мочой. Так, у большинства пациентов с МГН быстрое развитие ХПН было отмечено при протеинурии более 10 г/сут [80]. В то же время, у больных с незначительной суточной потерей белка не выявлено ни одного случая развития почечной недостаточности [52] при длительных сроках наблюдения, а в работе итальянских авторов показан благоприятный прогноз при полной ремиссии протеинурии [78]. При ФСГС и МПГН отмечен более благоприятный прогноз у больных с протеинурией, не достигающей «нефротического уровня» [11, 57, 94]. С другой стороны, протеинурия, превышающая 4 г/сут при ФСГС и 8 г/сут при МПГН, определена как независимый фактор, связанный с быстрым развитием начальной почечной недостаточности [11].

Важное значение придается не только количественному, но и качественному анализу протеинурии, поскольку с неблагоприятным прогнозом при различных морфологических формах ХГН также ассоциируется низкая селективность протеинурии [50, 96, 97].

Наиболее полно изучена роль гематурии как доминирующего клинического признака при МезПГН с отложениями иммуноглобулина А [23, 24, 38, 62, 64, 69]. Макрогематурия в дебюте заболевания и рецидивирующая макрогематурия в течение заболевания являются благоприятными прогностическими признаками [24, 40, 73]. Также благоприятный прогноз отмечен при изолированной микрогематурии [8]. Причем, важная роль данного симптома в прогнозе IgA-нефропатии подтверждается отсутствием различий в выживаемости больных с изолированной гематурией и при ее сочетании с протеинурией [24]. Сравнение групп больных с макро- и микрогематурией показало, что у больных с макрогематурией менее выражена клиническая и морфологическая симптоматика и дольше сохраняется достаточная функция почек [23, 100].

С другой стороны, на фоне эпизодов макрогематурии в течение МезПГН может развиваться транзиторное снижение функции почек. Гистологически при этом определяется тубулярный некроз [81]. Прогностическое значение такого сочетания признаков требует дальнейшего уточнения, поскольку, по данным некоторых авторов, эпизоды острой обратимой азотемии обладают отрицательным прогностическим влиянием [25, 26].

Больные с МПГН с выраженной тенденцией к прогрессированию болезни имели в дебю-

те и в течение заболевания эпизоды МГ. У них также определяли большую выраженность гематурии при количественном ее анализе [22].

В исследованиях, посвященных другим формам ХГН (ФСГС, МГН, гломерулонефрите с минимальными изменениями), влияние гематурии на прогноз практически не изучено в связи с небольшой частотой этого симптома.

Одним из наиболее ярких и довольно частых проявлений гломерулярного поражения почек является нефротический синдром (НС) [1, 14]. Считается общепризнанным, что его появление значительно утяжеляет течение ХГН. Однако, несмотря на это, в литературе имеются противоречивые сведения о роли НС как прогностического фактора при ХГН.

При мембранозной нефропатии ряд авторов считают, что наличие НС ассоциируется с быстрым прогрессированием болезни [42, 44, 45, 70, 102]. При этом, исследование течения МГН у более чем 300 больных с применением мультивариантного регрессионного анализа различных признаков болезни, проведенное M.Wehrmann и соавт., не показало значимого влияния НС на прогноз [93]. В этом исследовании выживаемость больных с НС не отличалась от выживаемости больных без НС как и в другой работе, посвященной МПГН [84].

Более определенные данные в пользу неблагоприятного влияния НС на прогноз получены для ФСГС. Частота развития почечной недостаточности была существенно выше у больных с НС, кроме этого, регрессия НС на фоне иммуносупрессивного лечения замедляла прогрессирование заболевания [57]. При изучении прогноза у 250 больных с ФСГС НС оказался единственным клиническим признаком, который значимо и независимо влиял на исход болезни [94]. Хотя некоторые авторы при МезПГН находят более низкую выживаемость у больных с НС [18], его влияние на течение этой формы ХГН, по-видимому, неодинаково в разных группах больных, поскольку при IgM-нефропатии больные с НС имеют худший прогноз [83], а при IgA-нефропатии в группе больных с НС не обнаружено склонности к более быстрому прогрессированию болезни по сравнению с группой пациентов, имеющих более низкую протеинурию [59].

Некоторые авторы считают, что наличие изолированного НС при всех формах ХГН не альтерирует прогноз [10] и что более весомую роль в прогнозе играет длительное персистирование НС [7]. Мы исследовали прогностическую значимость НС среди других клинических и морфологических признаков у 123 больных различными вариантами ХГН в отношении сроков развития начальной ХПН. Ни различий в функциональной выживаемости пациентов с наличием НС и без него, ни значи-

мого влияния НС на риск развития ХПН нами выявлено не было [11].

С тех пор, как Volhard в 1918 г. впервые отнес АГ к факторам, альтерирующим прогноз гломерулонефрита, ее важная роль в прогрессировании ХГН показана достаточно определенно в значительном количестве работ последнего времени для различных морфологических вариантов ХГН. Так, у больных с МГН, МезПГН с быстрым прогрессированием болезни до почечной недостаточности или смерти больных от уремии частота АГ была значительно выше, чем в группе больных со стабильным течением [1, 10, 32, 37, 51, 63, 71, 74, 95]. АГ также чаще встречается у больных с ранним присоединением ХПН [45], что может быть объяснено тесной связью АГ с концентрацией креатинина и ТИИ [66] при этих формах ХГН.

Ухудшение прогноза при МезПГН при анализе выживаемости связывают с выраженностью АГ, ее частотой и осложнениями [58], а также с присоединением АГ в ранние сроки от момента начала заболевания [11]. Аналогичное неблагоприятное влияние АГ на прогноз установлено и для МПГН [11, 16, 84]. Показательно, что в течение 5 лет сохранная функция почек остается у 91–92% больных с нормальным АД и только у 47–78% больных с гипертензией [77, 97]. Значительно меньшее значение играет АГ для определения прогноза ФСГС, поскольку ее появление обычно совпадает с развитием начальной азотемии [11, 94]. Существенные различия в выживаемости больных с АГ могут быть объяснены влиянием антигипертензивной терапии, поскольку есть указания на улучшение прогноза при адекватном контроле АД [28, 53, 73]. Однако эту точку зрения разделяют не все авторы [79], так как у некоторых больных имеется выраженная тенденция к прогрессированию болезни, несмотря на адекватную коррекцию АД [87]. На основании изложенного, можно предположить двоякую роль АГ в прогнозе ХГН — в одних случаях АГ является маркером гистопатологических изменений, в других — оказывает самостоятельное повреждающее действие на нефрон [55]. В нескольких исследованиях прогностических факторов, проведенных с помощью мультивариантных методов анализа, АГ не обладала значимым и независимым влиянием на прогноз [24, 38, 40], что, однако, не противоречит важной прогностической роли АГ и может быть объяснено вариациями методологических подходов и тесной взаимосвязью гипертензии и морфологических изменений различных структур почечной ткани — клубочков, интерстиция, канальцев, сосудов, а также — с уровнем креатинина и селективностью протеинурии [15, 16, 46, 65, 66, 97].

Роль такого важного клинического показателя, как концентрация креатинина в крови и

его клиренса в прогнозе ХГН, признается большинством авторов [15, 51, 56, 84, 93, 98].

При сравнении прогностической значимости клинических и морфологических признаков ХГН в некоторых исследованиях креатинин оказался единственным клиническим признаком, значимо влияющим на риск «почечной смерти» [24, 93].

Важную роль креатинина в прогнозе ХГН также подтверждают более или менее удачные попытки определения индивидуального прогноза с использованием моделей, отражающих динамику клиренса креатинина [23, 33].

Информация о выраженности креатининемии и изменениях клубочковой фильтрации может быть полезна не только в случаях с определенной азотемией, но и в пограничных случаях. Так, повышение креатинина уже более 0,13 ммоль/л считают маркером неблагоприятного прогноза, поскольку оно приводит к существенному снижению выживаемости [11, 24, 93]. По всей видимости, важная роль креатинина в прогнозе гломерулярных заболеваний почек объясняется его тесной связью с такими важными морфологическими и клиническими параметрами, как выраженность ТИИ и мезангиальной пролиферации, глобальным склерозом клубочков, образованием полулуний, артериологипертензией, АГ, протеинурией [15, 65, 73, 89]. Таким образом, концентрация креатинина является показателем, отражающим общую тяжесть повреждения почечной ткани. С другой стороны, в клинической практике нередки случаи, когда значительные морфологические изменения не сопровождаются повышением креатинина даже в течение длительного времени. В этих случаях некоторые авторы предлагают прогнозировать исходы ХГН, применяя более тонкие методы оценки функционального состояния почек [4–6].

Заслуживают серьезного внимания работы, посвященные изучению влияния активности течения ХГН на прогноз. Одними из наиболее важных признаков активности ХГН является частота обострений и склонность к их персистированию.

Важным моментом в такого рода исследованиях является четкое определение термина «обострение» и соответствие выбранных клинических и морфологических параметров [9, 10]. Так, при МГН показана четкая связь большой частоты обострений с выраженностью гистопатологических изменений и прогнозом [92], а при МезПГН — с выраженностью отложений иммунных депозитов в стенке капилляров клубочков [101]. Длительные клинические ремиссии явно сопутствуют благоприятному прогнозу [78], даже при ФСГС [80], и могут иметь своей причиной улучшение гистологической и иммуногистологической картины в ткани почек

[17, 34]. С другой стороны, рецидивы острого нефритического синдрома имеют неблагоприятное влияние на исходы ХГН [5, 86].

Используя четко разработанные критерии обострения ХГН, удалось убедительно продемонстрировать явную зависимость между частотой обострений болезни и ее исходами при различных морфологических формах ХГН и, более того, доминирующее прогностическое значение этого параметра среди других клинических признаков [9—11].

Возвращаясь к вопросу о прогностическом значении принадлежности больного к определенной морфологической форме ХГН, следует подчеркнуть, что морфологический вариант клубочковых изменений не является решающим фактором при определении прогноза болезни. Более существенное значение имеют клинические признаки — частота обострений процесса, выраженность протеинурии, артериальной гипертензии, тяжесть ТИИ, поскольку актуальная выживаемость больных с разными вариантами ХГН, а также темпы развития ХПН не отличаются в группах с одинаковой степенью этих прогностических признаков [9—11].

Таким образом, независимые прогностические признаки при различных морфологических вариантах ХГН неспецифичны и представлены активностью патологического процесса, наличием АГ, состоянием канальцев и интерстиция, выраженностью протеинурии и креатининемией. Следует ожидать быстрого развития почечной недостаточности для любых морфологических вариантов ХГН при высокой частоте обострений процесса, раннем присоединении АГ, значительно выраженных ТИИ, а также при выявлении креатининемии более 0,13 ммоль/л. У больных с мезангиально-пролиферативными вариантами ХГН прогноз значительно ухудшается при стойкой протеинурии более 1—2 г/сут, у больных с МГН — при протеинурии более 10 г/сут, у больных с МПГН — при протеинурии более 8 г/сут. Быстрое развитие ХПН у больных ФСГС связано с развитием НС или суточной потери белка более 4 г.

ЛИТЕРАТУРА

- Бондаренко Б.Б. Течение и исходы гломерулонефрита // Гломерулонефрит / Под ред. С.И.Рябова.—Л.: Медицина, 1980.—С. 192—212.
- Плоткин В.Я. Один из возможных механизмов развития и прогрессирования хронического гломерулонефрита // Тер. арх.—1988.—Т. 60, № 6.—С. 19—24.
- Ракитянская И.А., Рябов С.И. Роль мононуклеаров в поражении нефрона у больных хроническим гломерулонефритом. Сообщение I // Нефрология.—1997.—Т. 1, № 2.—С. 45—52.
- Ратнер М.Я., Гельфанд И.М., Варшавский В.А. и др. Морфологические варианты хронического гломерулонефрита и их значение для оценки тяжести болезни // Арх. пат.—1984.—Т. 66, № 11.—С. 46—52.
- Ратнер М.Я., Томилина Н.А., Бродский М.А. и др. Темпы прогрессирования интракапиллярного хронического гломерулонефрита в зависимости от клинического и морфологического типов болезни // Тер. арх.—1984.—Т. 56, № 7.—С. 11—15.
- Ратнер М.Я., Серов В.В. Клинико-морфологические корреляции при функционально компенсированном хроническом гломерулонефрите // Клин. мед.—1989.—Т. 67, № 6.—С. 46—51.
- Ратнер М.Я., Зубкин М.Л., Стенина И.И., Балакирев Э.М. Предвестники ускоренного прогрессирования нефротических типов хронического гломерулонефрита // Клин. мед.—1990.—Т. 68, № 9.—С. 90—92.
- Рябов С.И. Хронический гломерулонефрит // Клин. мед.—1984.—Т. 62, № 1.—С. 24—30.
- Рябов С.И., Ставская В.В. Течение различных морфологических форм гломерулонефрита // Тер. арх.—1984.—Т. 56, № 7.—С. 20—24.
- Рябов С.И., Ставская В.В. Прогностическое значение морфологических и клинических особенностей хронического гломерулонефрита // Тер. арх.—1990.—Т. 62, № 6.—С. 27—34.
- Рябов С.И., Добронравов В.А. Темпы прогрессирования различных морфологических форм хронического гломерулонефрита в доазотемическом периоде // Тер. арх.—1994.—Т. 66, № 6.—С. 15—18.
- Серов В.В., Варшавский В.А., Гасанов А.Б. Клинико-морфологические варианты мезангиопротеративного гломерулонефрита // Тер. арх.—1990.—Т. 62, № 6.—С. 22—27.
- Ставская В.В., Рябов С.И., Клемина И.К. О клиническом значении тубулоинтерстициальных изменений при хроническом гломерулонефрите // Клин. мед.—1988.—Т. 67, № 6.—С. 125—130.
- Тареев Е.М. Клиническая нефрология.— М.: Медицина, 1983.
- Тов Н.Л., Валентик М.Ф., Влазнева В.А. и др. Сравнительная оценка клинического течения и динамики морфологических изменений при хроническом гломерулонефрите // Тер. арх.—1986.—Т. 58, № 7.—С. 10—13.
- Шишкин А.Н. Особенности течения и прогноз мембранозно-пролиферативного гломерулонефрита // Врач. дело.—1985.—№ 3.—С. 61—64.
- Шишкин А.Н., Команденко М.С., Шевченко С.Н. О клинико-морфологической динамике мембранозно-пролиферативного гломерулонефрита // Врач. дело.—1987.—№ 3.—С. 84—86.
- Шишкин А.Н., Шулуто Б.И., Кулаева Н.Н. Нефротический синдром при мезангиальнопролиферативном гломерулонефрите // Тер. арх.—1988.—Т. 60, № 6.—С. 28—32.
- Alamartine E., Sabatier J.C., Guerin C. et al. Prognostic factors in mesangial IgA glomerulonephritis: An extensive study with univariate and multivariate analyses // Amer. J. Kidney Dis.—1991.—Vol. 18, № 1.—P. 12—19.
- Alamartine E., Sabatier J.C., Berthouix F.C. Comparison of pathological lesions on repeated renal biopsies in 73 patients with primary IgA glomerulonephritis: Value of quantitative scoring and approach to final prognosis // Clin. Nephrol.—1990.—Vol. 34, № 2.—P. 45—51.
- Aubert J., Humair L., Chatelanat F., de Torrente A. IgM associated mesangial proliferative glomerulonephritis and focal segmental hyalinosis with nephrotic syndrome // Amer. J. Nephrol.—1985.—Vol. 5, № 6.—P. 445—449.
- Bennett W.M., Fassett R.G., Walker R.G. et al. Mesangiocapillary glomerulonephritis type II (dense-deposit disease): clinical features of progressive disease // Amer. J. Kidney Dis.—1989.—Vol. 13, № 6.—P. 469—476.
- Beukhof J.R., Ockhuizen Th., Halie L.M. et al. Subentities within adult primary IgA nephropathy // Clin. Nephrol.—1984.—Vol. 22, № 4.—P. 195—199.

24. Bogenschutz O., Bohle A., Batz C. et al. IgA nephritis: on the importance of morphological and clinical parameters in the long-term prognosis of 239 patients // *Amer. J. Nephrol.*—1990.—Vol. 10, № 2.—P. 137—147.
25. Bohle A., Wehrmann M., Bogenschutz O. et al. The long-term prognosis of the primary glomerulonephritides. A morphological and clinical analysis of 1747 cases // *Path. Res. Pract.*—1992.—Vol. 188, № 7.—P. 908—924.
26. Bohle A., Gise H.V., Mackensen-Haen S., Stark-Jakob B. The obliteration of the postglomerular capillaries and its influence upon the function of both glomeruli and tubuli // *Klin. Wochenschr.*—1981.—Bd. 59.—S. 1043—1051.
27. Brahm M., Balslv J.T., Brun C. et al. Prognosis in glomerulonephritis. A follow-up study of 395 consecutive, biopsy-verified cases. I. Classification, renal histology and outcome. Report from a Copenhagen study group of renal disease // *Acta Med. Scand.*—1985.—Vol. 217, № 1.—P. 117—125.
28. Brazy P.S., Stead W.W., Fitzwilliam J.F. Progression of renal insufficiency: Role of blood pressure // *Kidney Int.*—1989.—Vol. 35.—P. 670—674.
29. Cameron J.S. Proteinuria and progression in human glomerular diseases // *Amer. J. Nephrol.*—1990.—Vol. 10, Suppl. 1.—S. 81—87.
30. Cameron J.S. Tubular and interstitial factors in the progression of glomerulonephritis // *Pediatr. Nephrol.*—1992.—Vol. 6, № 3.—P. 292—303.
31. Chan M.K., Chan K.W., Chan P.C. et al. Adult — onset mesangiocapillary glomerulonephritis: a disease with a poor prognosis // *Quart. J. Med.*—1989.—Vol. 72, № 267.—P. 599—607.
32. Chida Y., Tomura S., Takeuchi J. Renal survival rate of IgA nephropathy // *Nephron.*—1985.—Vol. 40, № 2.—P. 189—194.
33. Claris-Appiani A., Galato R., Marra G. et al. Prediction of the progression of renal failure in adult and in pediatric patients with malignant focal glomerulosclerosis // *Clin. Nephrol.*—1986.—Vol. 26, № 2.—P. 87—90.
34. Costa R.S., Droz D., Noel L.H. Long-standing spontaneous clinical remission and glomerular improvement in primary IgA nephropathy (Berger's disease) // *Amer. J. Nephrol.*—1987.—Vol. 7, № 6.—P. 440—444.
35. Cox D.R. Regression models and life-tables (with discussion) // *J. R. Statist. Soc.*—1972.—B 34.—P. 187—220.
36. Cox D.R., Oakes D. (Кокс Д.Р., Оукс Д.) Анализ данных типа времени жизни. Перевод с англ. О.В.Селезнева.—М.: Финансы и статистика, 1988—191 с.
37. D'Amico G. Idiopathic IgA-mesangial nephropathy // *Nephron.*—1985.—Vol. 4, № 1.—P. 1—13.
38. D'Amico G. Clinical features and natural history in adults with IgA nephropathy // *Amer. J. Kidney Dis.*—1988.—Vol. 12, № 5.—P. 353—357.
39. D'Amico G., Imbasciati E., Barbiano-Di-Belgioioso G. et al. Idiopathic IgA mesangial nephropathy. Clinical and histological study of 374 patients // *Medicine (Baltimore)*—1985.—Vol. 64, № 1.—P. 49—60.
40. D'Amico G., Minetti L., Ponticelli C. et al. Prognostic indicators in idiopathic IgA mesangial nephropathy // *Quart. J. Med.*—1986.—Vol. 59, № 228.—P. 363—378.
41. D'Amico G. Influence of clinical and histological features on actuarial renal survival in adult patients with idiopathic IgA nephropathy, membranous nephropathy, and membranoproliferative glomerulonephritis: Survey of the recent literature // *Amer. J. Kidney Dis.*—1992.—Vol. 20, № 4.—P. 315—323.
42. Davison A.M., Cameron J.S., Korrr D.N.S. et al. The natural history of renal function in untreated idiopathic membranous glomerulonephritis in adults // *Clin. Nephrol.*—1984.—Vol. 22, № 2.—P. 67—67.
43. Dense deposit disease in children: prognostic value of clinical and pathologic indicators. The Southwest Pediatric Nephrology Study Group // *Amer. J. Kidney Dis.*—1985.—Vol. 6, № 3.—P. 161—169.
44. Donadio J.V.Jr., Torres V.E., Velosa J.A. et al. Idiopathic membranous nephropathy: the natural history of untreated patients // *Kidney Int.*—1988.—Vol. 33, № 3.—P. 708—715.
45. Durin S., Barbanel C., Landais P. et al. Long-term course of idiopathic extramembranous glomerulonephritis. Study of predictive factors of terminal renal insufficiency in 82 untreated patients // *Nephrologie.*—1990.—Bd.—11, № 2.—S. 67—71.
46. Eto T., Yamamoto Y., Fujimoto S. et al. Factors contributing to blood pressure in chronic glomerulonephritis. An analysis of 105 biopsied patients // *Nephron.*—1990.—Vol. 55, № 2.—P. 129—132.
47. Gallo G.R., Katafuchi R., Neelakantappa K., Baldwin D.S. Prognostic pathological markers in IgA nephropathy // *Amer. J. Kidney Dis.*—1988.—Vol. 12, № 5.—P. 362—365.
48. Garcia-del-Moral R., Lazaro-Damas A., Gomez-Morales M. et al. Histopathologic factors with prognostic significance in mesangial proliferative glomerulonephritis // *Med. Clin. (Barc.)*—1989.—Vol. 92, № 16.—P. 608—611.
49. Gerstoft J., Balslv J.T., Brahm M. et al. Prognosis in glomerulonephritis. II. Regression analyses of prognostic factors affecting the course of renal function and the mortality in 395 patients. Calculation of a prognostic model. Report from a Copenhagen study group of renal disease // *Acta Med. Scand.*—1986.—Vol. 219, № 2.—P. 179—187.
50. Harrison D.J., Thomson D., MacDonald M.K. Membranous glomerulonephritis // *J. Clin. Pathol.*—1986.—Vol. 39, № 2.—P. 167—167.
51. Hogg R.J. IgA nephropathy: clinical features and natural history — a pediatric perspective // *Amer. J. Kidney Dis.*—1988.—Vol. 12, № 5.—P. 358—361.
52. Honkanen E. Survival in idiopathic membranous glomerulonephritis // *Clin. Nephrol.*—1986.—Vol. 25, № 3.—P. 122—128.
53. Kawazoe N., Eto T., Abe I. et al. Long-term prognosis of malignant hypertension; difference between underlying diseases such as essential hypertension and chronic glomerulonephritis // *Clin. Nephrol.*—1988.—Vol. 29, № 2.—P. 53—57.
54. Kirdpon S., Vuttivirojana A., Kovitangkoorn K., Pool-sawat S.S. The primary nephrotic syndrome in children and histopathologic study // *J. Med. Assoc. Thai.*—1989.—Vol. 72, № 1.—P. 26—31.
55. Klahr S., Schreiner G., Ichikawa I. The progression of renal disease // *New Engl. J. Med.*—1988.—Vol. 318, № 25.—P. 1657—1665.
56. Kobayashi Y., Hiki Y., Fujii K. et al. Moderately proteinuric IgA nephropathy: prognostic prediction of individual clinical courses and steroid therapy in progressive cases // *Nephron.*—1989.—Vol. 53, № 3.—P. 250—256.
57. Korbet S.M., Schwartz M.M., Lewis E.J. The prognosis of focal segmental glomerular sclerosis of adulthood // *Medicine (Baltimore)*—1986.—Vol. 65, № 5.—P. 304—311.
58. Kusumoto Y., Takebayashi S., Taguchi T. et al. Long-term prognosis and prognostic indices of IgA nephropathy in juvenile and in adult Japanese // *Clin. Nephrol.*—1987.—Vol. 28, № 3.—P. 118—124.
59. Lai K.N., Ho C.P., Chan K.W. et al. Nephrotic range proteinuria — a good predictive index of disease in IgA nephropathy? // *Quart. J. Med.*—1985.—Vol. 57, № 222.—P. 677—688.
60. Lee H.S., Koh H.I., Lee H.B., Park H.C. IgA nephropathy in Korea: a morphological and clinical study // *Clin. Nephrol.*—1987.—Vol. 27, № 3.—P. 131—140.
61. Lee H.S., Spargo B.H. Significance of renal hyaline arteriosclerosis in focal segmental glomerulosclerosis // *Nephron.*—1985.—Vol. 41, № 1.—P. 86—93.
62. Lomax-Smith J.D., Woodroffe A.J., Clarkson A.R., Seymour A.F. IgA nephropathy—accumulated experience and current concepts // *Pathology.*—1985.—Vol. 17, № 2.—P. 219—224.

63. MacTier R., Boulton-Jones J.M., Payton C.D., McLay A. The natural history of membranous nephropathy in the West of Scotland // *Quart. J. Med.*—1986.—Vol. 60, № 232.—P. 793—802.
64. Magil A.B., Ballon H.S. IgA nephropathy. Evaluation of prognostic factors in patients with moderate disease // *Nephron*.—1987.—Vol. 47, № 4.—P. 246—252.
65. Matousov K., Rossmann P., Prat V., Chadimova M. Type I and III membrano-proliferative glomerulonephritis. Clinical picture and prognosis // *Cas. Lek. ces.*—1990.—Vol. 129, № 25.—P. 778—781.
66. Matousov K., Rossmann P., Prat V. et al. Idiopathic membranous glomerulonephritis. Clinico-morphologic relations and prognosis // *Cas. Lek. ces.*—1989.—Vol. 128.—№ 43—44.—P. 1377—1381.
67. McEneru P.T. Membranoproliferative glomerulonephritis: the Cincinnati experience — cumulative renal survival from 1957 to 1989 // *J. Pediatr.*—1990.—Vol. 116, № 5.—P. 109—114.
68. Mina S.N., Murphy W.M. Ig A nephropathy. A comparative study of the clinicopathologic features in children and adults // *Amer. J. Clin. Pathol.*—1985.—Vol. 83, № 6.—P. 669—675.
69. Miura M., Nomoto Y., Sahai H. Evidence of enhanced uric acid clearance in macrohematuric patients with IgA nephropathy: prognostic significance of macrohematuria // *Clin. Nephrol.*—1990.—Vol. 33, № 1.—P. 41—46.
70. Murphy B.E., Fairley K.F., Kincaid-Smith P.S. Idiopathic membranous glomerulonephritis: long-term follow-up in 139 cases // *Clin. Nephrol.*—1988.—Vol. 30, № 4.—P. 175—181.
71. Mustonen J., Pasternack A., Helin H., Nikkila M. Clinicopathologic correlation in a series of 143 patients with IgA glomerulonephritis // *Amer. J. Nephrol.*—1985.—Vol. 5, № 3.—P. 150—157.
72. Neelakantappa K., Gallo G.R., Baldwin D.S. Proteinuria in IgA nephropathy // *Kidney Int.*—1988.—Vol. 33, № 3.—P. 716—721.
73. Ng W.L., Loke S.L., Yeung C.K. et al. Clinical and histopathological predictors of progressive disease in IgA nephropathy // *Pathology*.—1986.—Vol. 18, № 1.—P. 29—34.
74. Nizze H., Dunker H. Die IgA Nephritis (Morbus Berger) // *Klin. Med.*—1987.—Bd. 42, № 1.—S. 19—23.
75. Okada K., Funai M., Kawakami K. et al. IgA nephropathy in Japanese children and adults: a comparative study of clinicopathological features // *Amer. J. Nephrol.*—1990.—Vol. 10, № 3.—P. 191—197.
76. Orlowski T., Rancewicz Z., Lao M. et al. Long-term immunosuppressive therapy of idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis // *Klin. Wochenschr.*—1988.—Bd. 66, № 20.—S. 1019—1023.
77. Orofino L., Quereda C., Lamas S. et al. Hypertension in primary chronic glomerulonephritis: analysis of 288 biopsied patients // *Nephron*.—1987.—Vol. 45, № 1.—P. 22—26.
78. Passerini P., Pasquali S., Cesana B. et al. Long-term outcome of patients with membranous nephropathy after complete remission of proteinuria // *Nephrol. Dial. Transplant.*—1989.—Vol. 4, № 6.—P. 525—529.
79. Payton C.D., McLay A., Jones J.M. Progressive IgA nephropathy: the role of hypertension // *Nephrol. Dial. Transplant.*—1988.—Vol. 3, № 2.—P. 138—142.
80. Pei Y., Cattran D., Delmore T. et al. Evidence suggestion under-treatment in adults with idiopathic focal segmental glomerulosclerosis. Regional Glomerulonephritis Registry Study // *Amer. J. Med.*—1987.—Vol. 82, № 5.—P. 938—944.
81. Praga M., Gutierrez-Millet V., Navas J.J. et al. Acute worsening of renal function during episodes of macroscopic hematuria in IgA nephropathy // *Kidney Int.*—1985.—Vol. 28, № 1.—P. 69—74.
82. Rekola S., Bergstrand A., Bucht H. IgA nephropathy: a retrospective evaluation of prognostic indices in 176 patients // *Scand. J. Urol. Nephrol.*—1989.—Vol. 23, № 1.—P. 37—50.
83. Saha H., Mustonen J., Pasternack A., Helin H. Clinical follow-up of 54 patients with IgM-nephropathy // *Amer. J. Nephrol.*—1989.—Vol. 9, № 2.—P. 124—128.
84. Schmitt H., Bohle A., Reineke T. et al. Long-term prognosis of membranoproliferative glomerulonephritis type I. Significance of clinical and morphological parameters: an investigation of 220 cases // *Nephron*.—1990.—Vol. 55, № 3.—P. 242—250.
85. Soda K., Sugawara M., Nishimura S. et al. Clinico-pathological study of IgA nephropathy with nephrotic syndrome // *Jap. J. Nephrol.*—1986.—Vol. 28, № 6.—P. 23—25.
86. Soejima M. Clinical course of IgA nephropathy. A correlative study between renal histology and clinical features // *Fukuoka Acta Med.*—1987.—Vol. 78, № 9.—P. 455—464.
87. Subias R., Botey A., Darnell A. et al. Malignant or accelerated hypertension in IgA nephropathy // *Clin. Nephrol.*—1987.—Vol. 27, № 1.—P. 1—7.
88. Taguchi T., Bohle A. Evaluation of change with time of glomerular morphology in membranoproliferative glomerulonephritis: a serial biopsy study of 33 cases // *Clin. Nephrol.*—1989.—Vol. 31, № 6.—P. 297—306.
89. Tateno S., Kobayashi Y. Quantitative analysis of mesangial areas in serial biopsied patients with IgA nephropathy // *Nephron*.—1987.—Vol. 46, № 1.—P. 28—33.
90. Tejani A., Nicatri A.D. Mesangial IgA nephropathy // *Nephron*.—1983.—Vol. 35, № 1.—P. 1—5.
91. The New Zealand Glomerulonephritis Study: introductory report // *Clin. Nephrol.*—1989.—Vol. 31, № 5.—P. 239—246.
92. Van Damme B., Tardanico R., Vanrenterghem Y., Desmet V. Adhesion, focal sclerosis, protein crescents, and capsular lesions in membranous nephropathy // *J. Pathol.*—1990.—Vol. 161, № 1.—P. 47—56.
93. Wehrmann M., Bohle A., Bogenschutz O et al. Long-term prognosis of chronic idiopathic membranous glomerulonephritis. An analysis of 334 cases with particular regard to tubulo-interstitial changes // *Clin. Nephrol.*—1989.—Vol. 31, № 2.—P. 67—76.
94. Wehrmann M., Bohle A., Held H. et al. Long-term prognosis of focal sclerosing glomerulonephritis. An analysis of 250 cases with particular regard to tubulo-interstitial changes // *Clin. Nephrol.*—1990.—Vol. 33, № 3.—P. 115—122.
95. Woo K.T., Edmondson R.P., Wu A.Y. et al. The natural history of IgA nephritis in Singapore // *Clin. Nephrol.*—1986.—Vol. 35, № 1.—P. 15—21.
96. Woo K.T., Lau Y.K., Yap H.K. et al. Protein selectivity: a prognosis index in IgA nephritis // *Nephron*.—1989.—Vol. 52, № 4.—P. 300—306.
97. Woo K.T., Wong K.S., Lau Y.K. et al. Hypertension in IgA nephropathy // *Ann. Acad. Med. Singapore*.—1988.—Vol. 17, № 4.—P. 583—588.
98. Yagame M., Tomino Y., Ishida K. et al. Evaluation of prognostic features in patients with IgA nephropathy // *Jap. J. Nephrol.*—1987.—Vol. 29, № 4.—P. 71—75.
99. Yoshikawa N., Ito H., Iijima K. et al. Macroscopic hematuria in childhood IgA nephropathy // *Clin. Nephrol.*—1987.—Vol. 28, № 5.—P. 217—221.
100. Yoshikawa N., Ito H., Yoshiara S. et al. Clinical course of immunoglobulin A nephropathy in children // *J. Pediatr.*—1987.—Vol. 110, № 4.—P. 555—560.
101. Yoshimura M., Kida H., Abe T. et al. Significance of IgA deposits on the glomerular capillary walls in IgA nephropathy // *Amer. J. Kidney Dis.*—1987.—Vol. 9, № 5.—P. 404—409.
102. Zucchelli P., Ponticelli C., Cagnoli L., Passerini P. Long-term outcome of idiopathic membranous nephropathy with nephrotic syndrome // *Nephrol. Dial. Transplant.*—1987.—Vol. 2, № 2.—P. 73—78.

Коллектив авторов, 1997
УДК 616.61-089.843-085-053.89

*А.В.Ватазин, С.А.Пасов, Е.О.Щербакова, И.А.Иванов,
П.В.Астахов, И.П.Иванова*

ИММУНОДЕПРЕССИВНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ У БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

A.V.Vatazin, S.A.Pasov, E.O.Shcherbakova, I.A.Ivanov, P.Astakhov, I.P.Ivanova

IMMUNOSUPPRESSION TREATMENT IN KIDNEY TRANSPLANTATION IN OLD PATIENTS

Московский областной научно-исследовательский институт им. М.Ф.Владимирского, Москва, Россия

Ключевые слова: циклоспорин А, иммунодепрессия, пересадка трупной почки, выживаемость трансплантата.

Key words: sandimmun (CyA), immunosuppression, kidney transplantation, graft survival.

Пересадка почки на сегодняшний день является наиболее распространенным видом органной трансплантации и стала одним из самых эффективных методов лечения больных с терминальной стадией хронической почечной недостаточности (ТХПН). Ежегодно в мире выполняются около 25 000 трансплантаций трупной почки [1, 2].

Однако существуют категории больных среди пациентов с ТХПН, у которых проведение трансплантации почки является весьма затруднительным. К этой группе относятся больные пожилого возраста. Это легко объяснимо, так как в пожилом возрасте снижена репаративная способность тканей, значительно ослаблен иммунитет, возможны полиорганные нарушения, что может на фоне массивной иммунодепрессии привести к развитию серьезных осложнений в раннем послеоперационном периоде, а нередко и к смерти больного.

В период традиционной иммунодепрессии (преднизолон + азатиоприн) пересадку трупной почки больным пожилого возраста выполняли крайне редко. Введение в клиническую практику нового иммунодепрессивного препарата Циклоспорина А (CyA) явилось принципиальным этапом в развитии клинической трансплантологии. Обобщенный опыт Европейских и Северо-Американских центров показал, что использование данного препарата повысило однолетнюю выживаемость первичных почечных трансплантатов от трупного донора, в среднем, приблизительно на 15% [3, 4]. Благодаря совершенствованию иммунодепрессивной терапии, были пересмотрены рамки показаний для трансплантации. Количество трансплантаций трупной почки у больных пожилого возраста значительно возросло.

Нами проанализирован опыт пересадки трупной почки в период 1985—1996 гг. За этот период трансплантация почки выполнена у 83 больных в возрасте от 50 до 67 лет (48 мужчин и 35 женщин). У 72 больных причиной развития ХПН был хронический гломерулонефрит, у 11 — пиелонефрит. Всем больным произведена аллотрансплантация почек, изъятых от доноров, которым был поставлен диагноз биологической смерти. Среднее время консервации почек составило $19,2 \pm 1,0$ ч. Для консервации почек применяли перфузионный метод в стандартном растворе Евроколинз при температуре $4-6^\circ\text{C}$. Аллотрансплантацию производили при отрицательной перекрестной пробе и совместимости по лейкоцитарным антигенам системы HLA — A, B, Dr. Средний титр предсуществующих лимфоцитотоксических антител реципиентов равнялся $27,9 \pm 1,3\%$. Операцию пересадки почки выполняли по общепринятой методике забрюшинно в правую или левую подвздошные области.

В зависимости от схемы иммунодепрессивной терапии, получаемой в раннем послеоперационном периоде, больные были разделены на три группы. Как видно из табл. 1, традиционная схема иммунодепрессии использована нами в период 1985—1987 гг. Данная схема применена у 9 пациентов пожилого возраста, перенесших трансплантацию почки. В раннем послеоперационном периоде преднизолон назначали в дозировке $1,0-1,5$ мг/кг массы больного и азатиоприн — $3-5$ мг/кг массы. Внутривенно метилпреднизолон вводили до 5 г суммарно.

Немедленная функция трансплантата была отмечена у 2 больных (22,2%), отсроченная — у 5 больных (55,4%). Средняя продолжительность

острого канальцевого некроза (ОКН) составила 24,8 дня. 2 трансплантата (2,5%) были нефункционирующими и удалены в раннем послеоперационном периоде. Критерием для удаления нефункционирующего трансплантата в данной группе явилось резкое увеличение пересаженного органа, выраженные признаки интоксикации (прогрессирующая слабость, тошнота, потеря массы, субфебрильная температура тела, снижение гемоглобина, лейкопения). Морфологическое исследование пересаженных органов в данной группе больных не производили и решение о своевременном удалении нефункционирующих органов принимали на основании клинических данных.

Клиническая картина острого криза отторжения в раннем послеоперационном периоде отмечена у 6 больных (66,6%), для лечения которых использовали пульс-терапию метилпреднизолоном. При стероидрезистентных кризах проводили облучение трансплантата в разовой дозе 450 Р, 5—6 раз на курс.

На фоне проводимой иммунодепрессивной терапии годовая выживаемость трансплантата составила 45,5%, годовая выживаемость реципиентов — 69,8%.

Послеоперационный период сопровождался большим количеством осложнений. У 3 больных отмечена раневая инфекция, у всех — кушингоид, у 3 больных — ранний послеоперационный период осложнился обострением язвенной болезни желудка, желудочно-кишечным кровотечением; 2 больных погибли в раннем периоде от комплекса осложнений на фоне нарастающей сердечной недостаточности.

Основными недостатками данного протокола иммунодепрессии являются: высокий процент кризов отторжения в раннем послеоперационном периоде; использование высоких доз стероидных гормонов, что, в свою очередь, приводит к возникновению таких побочных осложнений, как кушингоид, катаракты, некрозы головок бедренных костей, стероидный диабет, образование стероидных язв желудка и двенадцатиперстной кишки.

В период 1988—1990 гг. использовали высокие дозы СуА, составляющие 10—17 мг/кг в сутки в сочетании со стероидами. Данную схему супрессии получили 27 пациентов пожилого возраста. Циклоспорин начинали вводить внутривенно сразу во время операции в дозе 2,5 мг/кг массы больного в течение 4—5 ч и продолжали внутривенное введение в течение 2 дней. Далее переводили пациентов на пероральный прием СуА. Концентрацию Циклоспорина А в крови определяли 2 раза в неделю. Границами нормы концентрации СуА при данной схеме иммунодепрессии считали 400—500 нг/мл.

Таблица 1

**Схемы иммунодепрессивной терапии
на этапе индукции у больных пожилого возраста**

Группы больных	Препарат и доза	Год применения
1-я (n=9)	Преднизолон — 1,5 мг/кг массы Азатиоприн — 3—5 мг/кг/сут	1985—1987 гг.
2-я (n=27)	СуА — 10—17 мг/кг/сут Преднизолон — 30 мг/сут	1988—1990 гг.
3-я (n=47)	СуА — 3—6 мг/кг/сут Преднизолон — 30 мг/сут Азатиоприн — 50—100 мг/сут Низорал — 50 мг/сут АТГ	1991—1996 гг.

Немедленная функция трансплантата отмечена у 10 больных (37,3%), отсроченная — у 11 больных (40,7%). В данной группе выявлено 6 нефункционирующих трансплантатов, 4 из которых были удалены по поводу разрыва, острого кровотечения. У 12 больных (44,4%) из 27 отмечен криз отторжения в раннем послеоперационном периоде, что клинически проявлялось снижением диуреза, ростом креатинина на 0,1—0,2 ммоль/л, увеличением трансплантата. Следует отметить, что у больных с острым канальцевым некрозом (ОКН) отмечена более высокая частота развития ранних кризов отторжения по сравнению с группой пациентов с немедленно функционирующими трансплантатами (1,6 и 0,8 на 1 больного соответственно). Годичная выживаемость трансплантатов вне зависимости от начальной функции составила 64,5%, а реципиентов — 78,3%, что на 19 и 9,5% соответственно выше показателей при традиционной схеме иммунодепрессии.

Учитывая гепато- и нефротоксические свойства Циклоспорина А, тактика назначения последнего была пересмотрена, а именно, начальная доза снижена до 3—6 мг/кг массы. Дальнейшее изменение протокола было направлено на индивидуализацию режима СуА-терапии, снижение дозы стероидов, внедрение в клиническую практику препаратов моно- и поликлональных антител (ОКТ-3, АТГ).

По данной схеме в период 1991—1996 гг. было проведено 47 больных пожилого возраста после трансплантации трупной почки. Немедленная функция трансплантата была отмечена у 19 больных (40,4%), отсроченная — у 21 (44,7%). Средняя продолжительность острого канальцевого некроза составила 18,7 дней, 7 трансплантатов было нефункционирующих.

Острый криз отторжения в раннем послеоперационном периоде развился у 18 больных (38,2%). Изменилась и клиническая картина криза. Он протекал более легко, развивался к

Таблица 2

**Результаты трансплантации почки
у больных пожилого возраста
при различных схемах иммунодепрессии**

Схема иммуносупрессии	Группы больных		
	1-я	2-я	3-я
Годовая выживаемость трансплантата	45,5%	64,5%	75,3%
Годовая выживаемость реципиента	69,8%	78,3%	86,1%

концу 1-го месяца после операции, легче поддавался лечению. Существенную помощь в диагностике вяло текущего криза нам оказывало морфологическое исследование трансплантата (толстоигольная биопсия). Биопсию производили больным с первично нефункционирующим трансплантатом или если по непонятным причинам функция пересаженного органа ухудшилась. Из 22 больных пожилого возраста, которым была произведена биопсия, у 3 выявлен «мертвый» орган, 5 — проходили через отторжение по сосудистому типу, у остальных отмечена смешанная форма отторжения. Для лечения кризов отторжения применяли метилпреднизолон, АТГ и сеансы обменного плазмафереза. Индивидуальная коррекция дозы СуА осуществлялась по результатам определения его концентрации в крови. Оптимальным терапевтическим диапазоном для данной группы считалось 150—200 нг/мл. Выживаемость трансплантатов и больных оказалась несколько лучше, чем при предыдущей схеме иммунодепрессии и составила через один год 75,3 и 86,1% соответственно (табл. 2).

Следует отметить, что при использовании микродоз СуА, преднизолона, азатиоприна, низорала и АТГ удалось снизить количество бак-

териальных и вирусных осложнений в раннем послеоперационном периоде.

Антитимоцитарный глобулин (АТГ) больным пожилого возраста назначали только при наличии криза отторжения в дозе от 2,5 до 5 мг/кг массы в сутки через день, 6—7 раз. Контролем адекватности дозы являлась лимфопения, особенно снижение Т-лимфоцитов. Профилактически АТГ в данной группе больных мы не использовали ввиду возможности развития опасных инфекционных осложнений.

В заключение считаем принципиально важным отметить, что использование различных схем иммунодепрессии у больных пожилого возраста после трансплантации трупной почки не позволило нам найти «идеальную». Подтверждением этому служит огромное разнообразие схем, используемых в различных центрах. Однако следует подчеркнуть, что использование комбинации микродоз СуА, низких доз преднизолона, азатиоприна, АТГ и низорала позволило улучшить результаты трансплантации трупной почки у больных пожилого возраста, сократить количество послеоперационных осложнений, снизить летальность, удешевить послеоперационное лечение и стабилизировать иммунодепрессию на фазе индукции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шумаков В.И., Мойсюк Я.Г., Томилина Н.А. и др. Трансплантация почки в России // Трансплантология и искусственные органы.—1994.—№ 2.—С. 35—38.
2. Borel J.F. The history of cyclosporin A and its significance // Elsevier Biomedical Press.—1994.—P. 5—17.
3. Broyer M. Safety of triple immunosuppressive treatment consisting of SANDIMMUN, azathioprine and prednisolone for old patients // Transplant Proc.—1992.—Vol. 21, № 3.—P. 1985—1988.
4. Tegani A., Sullivan K. et al. Kidney transplantation in old patients // Abstracts of XY-th World congress of transplant society.—1994.—P. 62.

М.М.Волков

ФАКТОРЫ ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ВЫЖИВАЕМОСТЬ БОЛЬНЫХ НА ХРОНИЧЕСКОМ ГЕМОДИАЛИЗЕ

M.M. Volkov

FACTORS OF THE DISEASE PROGRESSION INFLUENCING THE SURVIVAL OF PATIENTS ON MAINTENANCE HEMODIALYSIS

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

РЕФЕРАТ

Течение заболевания почек в период лечения гемодиализом (ГД) изучено у 138 больных. Длительность наблюдения за больными составляла в среднем $38,5 \pm 2,5$ мес. 35,5% больных получали бикарбонатный ГД, 15,2% — смешанный (переведены с ацетатного ГД на бикарбонатный), 49,3% — ацетатный ГД. На момент окончания наблюдения умерли 48 больных. Для выявления прогностически значимых факторов определяли влияние показателей течения заболевания на продолжительность жизни умерших больных, а также на длительность пребывания больных на ГД. Влияние факторов на исход лечения подтверждали при анализе актуаральной выживаемости в группах больных. Выявлены следующие прогностически неблагоприятные факторы в период лечения ГД: использование ацетатного ГД по сравнению с бикарбонатным, быстрое снижение массы тела больного, низкий уровень общего белка и абсолютных значений альбумина, высокий уровень холестерина сыворотки крови, высокая гипертония, выраженная сердечная недостаточность (оцениваемая клинически), тяжелая анемия, а также пожилой возраст больных, наличие ИБС.

Ключевые слова: бикарбонатный гемодиализ, ацетатный гемодиализ, артериальное давление, общий белок, альбумин, холестерин крови, сердечная недостаточность, анемия, выживаемость, прогностически значимые факторы.

ABSTRACT

The course of kidney disease was investigated in 138 patients on hemodialysis (HD) treatment. The average duration of the observation was $38,5 \pm 2,5$ months. The average age of the patients at the beginning of HD was $36,4 \pm 0,9$ years. 35,5% of the patients received bicarbonate HD, in 15,2% acetate was changed to bicarbonate HD, 49,3% received acetate HD. 48 patients died by the end of observations. To reveal the factors of prognostic value the influence of commonly measured variables on the duration of life of patients who died and duration of treatment of all the patients was investigated. The influence of the factors on the outcome of treatment was confirmed by an analysis of survival in groups of patients. The following factors of poor prognosis of HD were revealed: use of acetate HD instead of bicarbonate, rapid decrease of the patients' body weight, low plasma total protein and albumin, high plasma cholesterol level, high arterial hypertension, severe heart insufficiency (estimated clinically), anemia and elderly age, ischemic heart disease.

Key words: bicarbonate hemodialysis, acetate hemodialysis, arterial blood pressure, total serum protein, serum albumin, total cholesterol, cardiac insufficiency, anemia, survival, prognostic factors.

ВВЕДЕНИЕ

Существуют много работ, посвященных определению факторов течения заболевания, влияющих на выживаемость диализных больных. Выявлено большое количество различных показателей, имеющих прогностическое значение. E.G.Lowrie et al. [7] на материале более чем 12 000 больных с помощью метода логистического регрессионного анализа показали, что на выживаемость больных влияли возраст (с

возрастом выживаемость больных значительно ухудшалась), пол больных (риск смерти был больше у мужчин), диагноз почечного заболевания (при миеломной болезни, сахарном диабете прогноз был хуже, чем при поликистозе почек, хроническом гломерулонефрите, гипертонической болезни). Существенно влияла на прогноз интенсивность диализной терапии: при уменьшении продолжительности сеансов ГД риск смерти увеличивался.

Из лабораторных показателей прогностически наиболее значимыми оказались уровень альбумина сыворотки крови, отражающий состояние питания больных, а также величина креатинина крови, причем при более высоких значениях этих показателей был меньше риск смерти больных. Другие лабораторные показатели (уровень мочевины, холестерин, калий, кальций, фосфор крови) были связаны с выживаемостью нелинейно: риск смерти больных увеличивался при очень высоких и при низких величинах. Высокие значения этих показателей отмечались при недостаточной интенсивности ГД (фактор азотемии), низкие — при наличии признаков истощения (фактор питания). Данные о влиянии типа ГД на выживаемость больных противоречивы. Так, Г.Д.Шостка и С.Тяги [1] показали, что выживаемость больных, получавших бикарбонатный ГД, выше по сравнению с ацетатным, другие авторы [6, 10] не обнаружили существенного влияния типа ГД на выживаемость. Многие авторы отмечали неблагоприятное влияние на выживаемость признаков поражения миокарда [8, 9], высокой гипертензии [2].

Однако в большинстве этих исследований оценивалась прогностическая значимость отдельных, произвольно выбранных факторов, причем часто без учета одновременного влияния других показателей. В отечественной литературе исследовали влияние на выживаемость больных только некоторых факторов течения заболевания.

Поэтому нам представлялось наиболее правильным включить в данное исследование все основные лабораторные и клинические показатели, используемые в работе практического врача-нефролога (всего их оказалось более 300), и определить их совместное влияние на прогноз. Такая постановка задачи обусловила необходимость использования многофакторных методов статистической обработки результатов клинических наблюдений.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Течение заболевания почек на ГД было изучено у 138 больных, лечившихся не менее 6 мес. У большинства пациентов — 66,7% — диагностирован хронический гломерулонефрит, у 11,6% больных было сочетание хронического гломерулонефрита и хронического пиелонефрита, у 12,3% — поликистоз почек; существенно меньше было больных с хроническим пиелонефритом — 6,5% и лишь 4 пациента (2,9%) — с прочими заболеваниями почек. Средний возраст больных в начале ГД составлял $36,4 \pm 0,9$ года. В период лечения ГД длительность наблюдения составляла $38,5 \pm 2,5$ мес.

49 (35,5%) больных получали бикарбонатный ГД, 21 (15,2%) — были переведены с ацетатного ГД на бикарбонатный, 56 (40,6%) — ацетатный ГД первого типа (с использованием современных диализаторов, предназначенных для однократного применения), и только 12 (8,7%) — менее совершенный ацетатный второго типа (с применением диализаторов многократного применения типа Kiil). На момент окончания наблюдения умерли 48 больных.

Для выявления прогностической значимости показателей течения заболевания в период ГД было определено их влияние на длительность жизни умерших больных и продолжительность лечения всех диализных больных с помощью множественного регрессионного анализа. Влияние факторов на исход лечения подтверждали при анализе актуаральной выживаемости в группах больных.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Выявлены следующие прогностически неблагоприятные факторы в период лечения ГД по данным множественного регрессионного анализа (таблица): использование ацетатного ГД по сравнению с бикарбонатным, быстрое снижение массы тела больного, низкий уровень общего белка и абсолютных значений альбумина крови, высокий уровень холестерина, высокая гипертензия, выраженная сердечная недостаточность (оцениваемая по показателю длительности периода одышки при умеренной физической нагрузке), выраженная анемия, а также пожилой возраст больных, наличие ИБС.

Факторы, влияющие на длительность лечения и жизни больных на ГД (суммарный результат множественного регрессионного анализа)

Показатель	Все больные		Умершие больные	
	t	p	t	p
Тип ГД, баллы	3,93	<0,001	2,65	<0,025
Темп снижения массы тела, кг/мес	3,07	<0,005	3,18	<0,005
Общий белок, ммоль/л	2,89	<0,005	3,13	<0,005
Альбумин, ммоль/л	3,52	<0,001	2,43	<0,025
Холестерин, ммоль/л	2,62	<0,001	2,81	<0,01
Систолическое АД, мм рт. ст.	2,56	<0,025	1,77	<0,10
Диастолическое АД, мм рт. ст.	3,05	<0,005	2,02	<0,10
Длительность выраженной анемии относительно периода ГД	2,95	<0,005	2,07	<0,05
Длительность одышки относительно периода ГД	1,99	<0,05	1,83	<0,10
Возраст больных, годы	2,21	<0,05	0,63	>0,10
Наличие ИБС, баллы	2,05	<0,05	0,79	>0,10

Тип ГД. По нашим данным, при использовании бикарбонатного ГД по сравнению с ацетатным была значительно больше продолжительность лечения как в группе умерших, так и всех диализных больных. В случае использования бикарбонатного ГД был существенно выше уровень общего белка крови ($p < 0,001$), ниже артериальное давление (АД; $p < 0,025$). Длительность периода одышки относительно периода ГД у больных на бикарбонатном ГД была меньше, чем при ацетатном ГД первого типа ($p < 0,05$). При использовании ацетатного ГД у пациентов была более выраженная анемия (оцениваемая по показателю длительности выраженной анемии относительно периода ГД; $p < 0,001$). Продолжительность стационарного лечения была значительно выше в группе больных, получавших ацетатный ГД первого типа ($p < 0,001$).

Выживаемость больных на ацетатном ГД первого типа была значительно хуже, чем в группе, получавших бикарбонатный ГД ($p < 0,001$; рис. 1).

Темп снижения массы тела. Нами выявлено, что при быстром снижении массы тела больного (в расчете за год лечения) прогноз больных на ГД ухудшается. По данным множественного регрессионного анализа, быстрее худели пациенты с длительным периодом одышки при физической нагрузке на ГД ($p < 0,001$), низким уровнем общего белка ($p < 0,05$), более частыми инфекционными осложнениями ($p < 0,05$). У пациентов, худеющих более чем на 2 кг в год, выживаемость на ГД была значительно меньше, чем в группе больных с меньшей потерей массы тела ($p < 0,001$) (рис. 2).

Уровень общего белка и альбумина в сыворотке крови. Прогноз больных существенно ухудшался при низких значениях общего белка и альбумина, отражающих состояние белкового обмена на ГД. При существующих методиках лабораторного определения показатель уровня общего белка оказался более точным, менее подверженным случайным ошибкам, чем альбумин.

Уровень общего белка тесно связан с типом ГД (на бикарбонатном ГД содержание общего белка было более высоким, чем на ацетатном, $p < 0,001$) и обратно коррелировал с темпом снижения массы тела больного на ГД ($p < 0,01$).

В группе больных с уровнем альбуминемии 35 г/л и выше выживаемость была существенно выше, чем у пациентов с уровнем альбумина менее 35 г/л ($p < 0,001$; рис. 3).

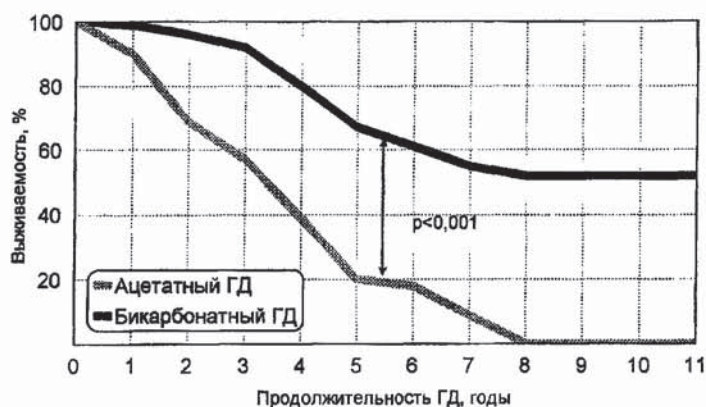


Рис. 1. Выживаемость больных, получавших разные типы гемодиализа.

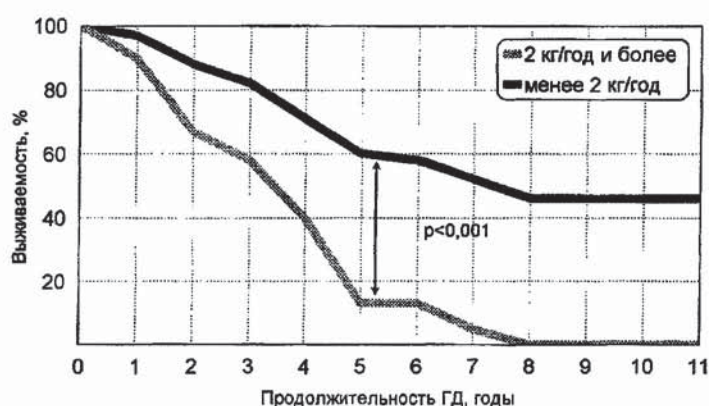


Рис. 2. Выживаемость больных с различным темпом снижения массы тела на гемодиализе.

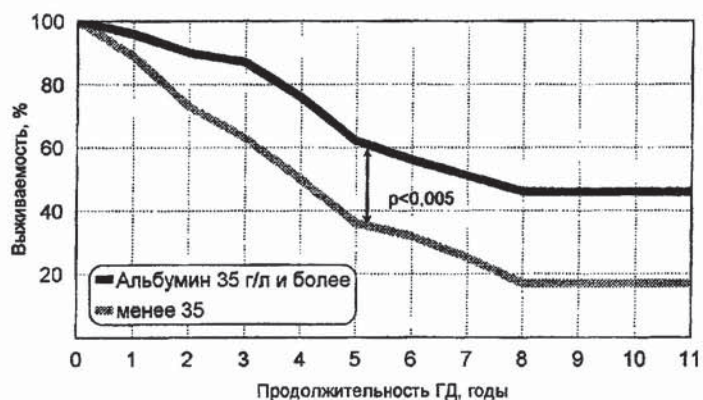


Рис. 3. Выживаемость больных с различным уровнем альбумина крови на гемодиализе.

Уровень холестерина в сыворотке крови. По нашим данным, выявлена тесная связь холестерина в период ГД с длительностью лечения на диализе ($p < 0,005$), частотой эпизодов удушья на ГД ($p < 0,025$). Это значит, что с течением времени лечения на ГД холестерин снижался, и при высоких значениях холестерина на ГД у больных чаще наблюдались эпизоды удушья.

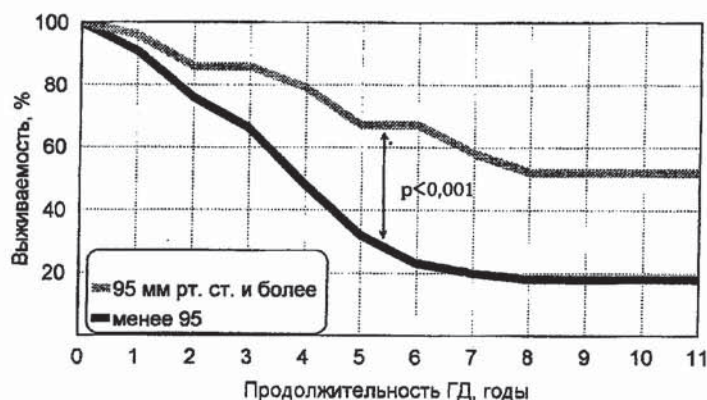


Рис. 4. Выживаемость больных с различной выраженностью гипертензии в диализный период.

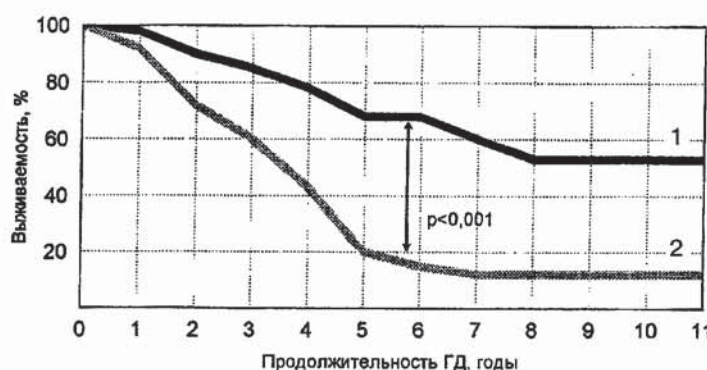


Рис. 5. Выживаемость больных с различной длительностью одышки относительно периода ГД.

1 — длительность одышки относительно периода ГД 0,2 и более; 2 — менее 0,2.

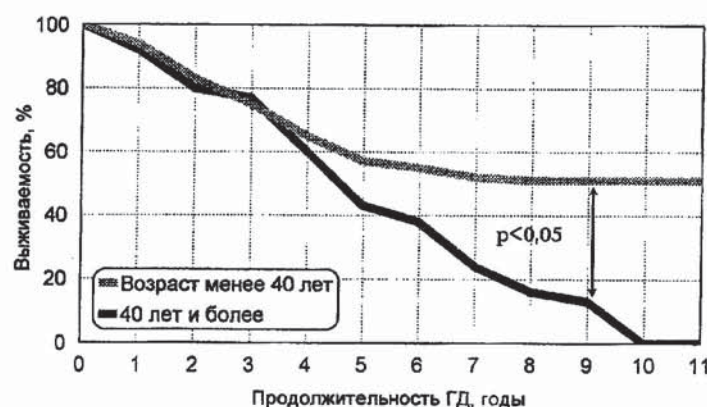


Рис. 6. Влияние возраста на выживаемость больных на ГД.

На основании проведенного исследования, мы полагаем, что высокий уровень холестерина у диализных больных сочетается с худшей выживаемостью, при этом не выявлено связи между уровнем холестерина и другими показателями больных на ГД, в том числе отражающими состояние питания больных.

Уровень гипертензии. При высоких значениях систолического и диастолического АД длительность лечения диализных пациентов уменьшается, что доказывает прогностическое значение гипертензии.

В период диализной терапии АД зависело от типа ГД (АД было ниже у больных, получавших бикарбонатный ГД, по сравнению с ацетатным) и в меньшей степени — от диагноза почечного заболевания (АД ниже при хроническом пиелонефрите и поликистозе почек, чем при хроническом гломерулонефрите). Высокое диастолическое АД на ГД приводило к более выраженной одышке ($p < 0,001$), большему снижению массы тела больных ($p < 0,001$), большей частоте развития инфарктов миокарда и инсультов ($p < 0,01$).

Выживаемость больных с уровнем диастолического АД на ГД менее 95 мм рт.ст. была значительно лучше, чем в группе больных с более высокими значениями диастолического АД ($p < 0,001$; рис. 4).

Клинические проявления сердечной недостаточности. Выраженная сердечная недостаточность, оцениваемая по показателю длительности периода одышки при умеренной физической нагрузке, имеет прогностическое значение, сочеталась с меньшей длительностью лечения диализных больных.

Более выраженная одышка чаще отмечалась у пациентов на ацетатном ГД по сравнению с бикарбонатным ГД ($p < 0,01$). При выраженной одышке больные больше худели ($p < 0,001$), у них чаще встречались инфекционные осложнения ($p < 0,001$) и наблюдалась значительная дилатация сердца ($p < 0,001$).

При анализе выживаемости выявлено, что в группе с длительностью одышки при физических нагрузках, составляющей менее $\frac{1}{5}$ времени лечения на ГД, выживаемость была значительно лучшей, чем в группе больных с большей длительностью периода одышки ($p < 0,001$; рис. 5).

Выраженность анемии на ГД. Тяжесть анемии, оцениваемая по показателю длительности выраженной анемии (с уровнем гемоглобина крови менее 70 г/л) относительно периода ГД, имеет существенное прогностическое значение.

При использовании множественного регрессионного анализа выявлено, что меньшая выраженность анемии, оцениваемой за весь диализный период, отмечалась у пациентов более пожилого возраста ($p < 0,001$), у больных с большей длительностью лечения на ГД

($p < 0,001$), у пациентов с поликистозом почек по сравнению с другими нозологическими формами заболевания почек ($p < 0,01$), при использовании бикарбонатного ГД по сравнению с ацетатным ГД ($p < 0,025$).

Возраст больных. Общеизвестным является решающее значение возраста и сопутствующей патологии на прогноз диализных больных. С увеличением возраста больных продолжительность их жизни на ГД уменьшалась ($p < 0,05$), хотя влияние этого фактора незначительное, что вполне объяснимо отбором больных для лечения ГД (для этого вида терапии отбирались преимущественно молодые люди, не имевшие сопутствующей патологии).

Была проанализирована выживаемость групп больных моложе 40 лет и старше этого возраста, выявлены достоверные различия ($p < 0,05$; рис. 6).

Сопутствующая патология. Выявлено неблагоприятное влияние наличия ИБС ($p < 0,05$), выражавшееся в уменьшении длительности лечения больных на ГД. Определена сильная связь наличия ИБС с возрастом ($r = 0,53$; $p < 0,001$). Вместе с тем, различий в сроках выживаемости больных с наличием ИБС и без сопутствующей патологии не выявлено ($p > 0,10$). Это обусловлено тем, что пациенты с ИБС чаще получали бикарбонатный ГД, по сравнению с больными без сопутствующей патологии ($p < 0,05$).

Не выявлено различий между показателями смертности на ГД мужчин и женщин. Также не обнаружено достоверного влияния на выживаемость выраженности хронической почечной недостаточности в момент начала диализной терапии. Не обнаружено влияния на выживаемость величины диализного индекса по креатинину, что, вероятно, связано с тем, что большинству больных проводился адекватный ГД.

ОБСУЖДЕНИЕ

Нами было показано, что на выживаемость больных в период ГД влияют следующие показатели (перечисляемые в порядке уменьшения их значимости): тип ГД (ацетатный или бикарбонатный), темп снижения массы тела больного, содержание общего белка крови, абсолютная концентрация альбумина крови, выраженность гипертензии, уровень холестерина, тяжесть анемии, выраженность клинических проявлений сердечной недостаточности, а также возраст больных и наличие сопутствующей патологии (ИБС).

Данные о влиянии типа ГД на выживаемость больных противоречивы. Нами показано, что выживаемость на бикарбонатном ГД была луч-

ше, чем на ацетатном. При этом выявлено, что неблагоприятное влияние ацетатного ГД выражается в ухудшении состояния белкового обмена, быстром снижении массы тела больных, более высоком уровне артериальной гипертензии, усугублении проявлений сердечной недостаточности. Влияние ацетатного ГД на состояние белкового обмена можно объяснить повышенным катаболизмом белка, большей выраженностью метаболического ацидоза. Гемодинамическая неустойчивость, препятствующая проведению адекватной дегидратации во время сеансов ГД, может быть причиной более высокой гипертензии и более выраженной сердечной недостаточности у больных на ацетатном ГД по сравнению с бикарбонатным ГД. При обсуждении вопроса о преимуществах бикарбонатного ГД необходимо помнить о том, что его положительное влияние на выживаемость может быть связано и с рядом других сопутствующих моментов: применением дополнительно очищенной воды и преимущественным использованием капиллярных диализаторов.

По данным многих зарубежных авторов, состояние питания больных на ГД оказывает решающее влияние на выживаемость [7] и др. Для оценки питания наиболее часто используются абсолютные значения альбумина сыворотки крови. В отечественной литературе работ, посвященных влиянию состояния питания на выживаемость больных на ГД, обнаружить не удалось.

Нами было показано наличие прямой зависимости между содержанием общего белка крови и альбумина и продолжительностью жизни на ГД. Выявлено, что у больных на бикарбонатном ГД уровень общего белка крови был выше, чем у пациентов, получавших ацетатный ГД. Низкий уровень общего белка крови сочетался с быстрым снижением массы тела больных.

В доступной литературе не удалось обнаружить работ с исследованием прогностической значимости динамики «сухой» массы тела диализных пациентов. Нами выявлено, что снижение массы тела больного на ГД — важный клинический показатель, тесно связанный с выживаемостью больных. Обнаружено, что более ценный показатель — темп снижения массы тела (показывающий, насколько быстро худеет больной) — зависит от типа ГД (больные быстрее худели при использовании менее совершенного ацетатного ГД), а также от выраженности сердечной недостаточности.

По данным литературы, связь уровня холестерина крови с выживаемостью сложна и неоднозначна. Многие исследователи полагают, что холестерин у диализных больных обычно нахо-

дится в пределах нормы или немного повышен. Высокий холестерин способствует прогрессированию атеросклероза и поэтому является неблагоприятным фактором. Вместе с тем, очень низкие значения холестерина отражают нарушение питания больных и также являются фактором, неблагоприятно влияющим на прогноз [7]. На основании проведенного исследования, мы полагаем, что высокий уровень холестерина у диализных больных сочетается с худшей выживаемостью; при этом не выявлено связи между уровнем холестерина и другими показателями больных на ГД, в том числе отражающими состояние питания больных.

Высокая гипертензия на ГД является безусловно неблагоприятным прогностическим фактором. По нашим данным, при ее наличии отмечалась худшая выживаемость диализных больных. АД на ГД зависит от диагноза почечного заболевания (АД при хроническом пиелонефрите и поликистозе почек ниже, чем при хроническом гломерулонефрите), типа ГД (ниже у больных, получавших бикарбонатный ГД по сравнению с ацетатным). Мы обнаружили, что высокая гипертензия на ГД приводит к более выраженной сердечной недостаточности, большему снижению массы тела больных, более частому развитию инфаркта миокарда и инсульта.

По данным литературы, проявления сердечной недостаточности у диализных больных отражают изменения со стороны миокарда (наличие дилатации и выраженной гипертрофии миокарда) и приводят к ухудшению выживаемости [8, 9]. В отечественной литературе нет работ, посвященных изучению влияния выраженности сердечной недостаточности на выживаемость. По нашим данным, при наличии выраженной сердечной недостаточности, оцениваемой клинически по длительности периода одышки, выживаемость диализных больных была хуже. Выявлено, что больные с длительным периодом одышки быстрее худели на ГД, у них чаще отмечались инфекционные осложнения. Следует отметить, что высокой прогностической значимостью обладает показатель длительности одышки относительно всего периода ГД (т. е. отношение длительности периода с наличием одышки к продолжительности лечения на ГД), отражающий степень ее тяжести.

В доступной литературе сведений о влиянии тяжести анемии на выживаемость диализных больных обнаружить не удалось. По нашим данным, при выраженной анемии длительность лечения на ГД уменьшалась, что свидетельствует о неблагоприятном прогностическом влиянии выраженной анемии. Известно, что тяжесть анемии определяется совокупностью

множества факторов, что требует специального исследования. Нами проанализировано влияние клинических и лабораторных показателей периода ГД. Было выявлено, что более выраженная анемия отмечалась у более молодых больных и у пациентов с поликистозом почек. При длительном лечении ГД выраженность анемизации уменьшалась.

Уменьшение выраженности анемии при длительной диализной терапии некоторые авторы связывали с активизацией продукции эритропоэтина за счет появления у большинства больных вторичных кистозных изменений почек [5], большей частотой развития хронического гепатита [11]. Меньшую выраженность анемии на бикарбонатном ГД можно объяснить большей интенсивностью ГД.

Существенное и независимое от других факторов влияние на выраженность анемии оказывает возраст больных: по нашим данным, анемия в додиализном периоде хронической почечной недостаточности и на диализе была выражена больше у пациентов более молодого возраста, что соответствует данным литературы [3, 4]. Причины неблагоприятного влияния молодого возраста на степень анемизации не вполне ясны.

Общепризнанным является решающее влияние возраста и сопутствующей патологии на прогноз диализных больных [7] и мн. др. Мы также выявили это влияние, однако обнаружили их меньшее прогностическое значение, что вполне объяснимо отбором больных для лечения ГД (для этого вида терапии отбирали преимущественно молодых людей, не имевших сопутствующей патологии).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявлены следующие прогностически неблагоприятные факторы в период лечения ГД (перечисляемые в порядке уменьшения их значимости): использование ацетатного ГД по сравнению с бикарбонатным, быстрое снижение массы тела больного, низкий уровень общего белка и абсолютных значений альбумина, высокий уровень холестерина сыворотки крови, высокая гипертензия, тяжелая анемия, выраженные клинические проявления сердечной недостаточности, а также пожилой возраст больных, наличие ИБС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шостка Г.Д., Тяги С. Течение хронической почечной недостаточности при ацетатном и бикарбонатном гемодиализе // Тер. арх.—1991.—Т. 63, № 8.—С. 83—93.

2. Charra B., Calemard E., Cuche E. et al. Control of hypertension and prolonged survival on maintenance hemodialysis // *Nephron*.— 1983.— Vol. 33.—P. 96.
3. Eschbach J.W. Hematological problems of dialysis patients / *Replacement of Renal Function by Dialysis: A Textbook of Dialysis* // Ed. J.F.Maher. 3-rd edition,— Dordrecht, et al.: Kluwer Academic Publ., 1989.—P. 851—864.
4. Geerlings W., Morris R.W., Brunner F.P. et al. Factors, influencing anemia in dialysis patients. A special survey by the EDTA-ERA Registry // *Nephrol. Dial. Transplant*.—1993.— Vol. 8.—P. 585—589.
5. Goldsmith H.J., Ahmad R., Raichura N. Association between rising hemoglobin concentration and renal cyst formation in patients on long-term regular hemodialysis treatment // *Proc. Eur. Dial. Transplant. Assoc.*—1983.—Vol. 19.—P. 313—318.
6. Hakim R., Depner T.A., Parker T.F. Adequacy of hemodialysis // *Amer. J. Kidney Dis.*—1992.—Vol. 20.—P. 107—123.
7. Lowrie E.G., Lew N.L. Death risk in hemodialysis patients: The predictive value of commonly measured variables and an evaluation of death rate differences between facilities // *Amer. J. Kidney Dis.*—1990.—Vol. 15, № 5.—P. 458—482.
8. Parfrey P.S., Griffiths S.M., Harnett J.D. et al. Outcome of congestive heart failure, dilated cardiomyopathy, hypertrophic hyperkinetic disease, and ischaemic heart disease in dialysis patients // *Amer. J. Nephrol.*—1990.—Vol. 10.—P. 213—221.
9. Parfrey P.S., Harnett J.D. Clinical aspects of cardiomyopathy in dialysis patients // *Blood Purification*.—1994.—Vol. 12, № 4—5.—P. 267—274.
10. Sargent J. Shortfalls in the delivery of dialysis // *Amer. J. Kidney Dis.*—1990.—Vol. 15.—P. 458—482.
11. Simon P., Meyrier A., Tanguerei T. et al. Improvement of anemia in haemodialysis patients after viral or toxic hepatic cytolysis // *Brit. Med. J.*—1980.—Vol. 280.—P. 892—894.

© Коллектив авторов, 1997
УДК 616.611-002-036.12-076:313.13

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

ДИНАМИКА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ХРОНИЧЕСКИМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ, ПОДТВЕРЖДЕННЫМ С ПОМОЩЬЮ ПРИЖИЗНЕННОЙ НЕФРОБИОПСИИ (ОПЫТ 1237 БИОПСИЙ ЗА 16 ЛЕТ)

*Yu.A.Ermakov, I.B.Varshavskaya, I.G.Kayukov, A.M.Esayan,
I.K.Klemina, K.D.Gadiliya, V.A.Titova*

THE DYNAMICS OF INCIDENCE OF HISTOLOGICALLY VERIFIED IDIOPATHIC CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS (AN EXPERIENCE WITH 1237 BIOPSIES DURING 16 YEARS)

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

РЕФЕРАТ

Проанализированы 1237 случаев хронического гломерулонефрита (ХГН), у всех больных морфологическое подтверждение диагноза было выполнено в НИИ нефрологии СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова с 1980 по 1995 г. включительно. Анамнестическую дату начала заболевания (стойкое появление протеинурии, гематурии) регистрировали по данным историй болезни. Во всех случаях рассчитывали временной лаг (в годах) — время от анамнестического начала заболевания до морфологического подтверждения диагноза.

Отмечено, что только у 25% исследуемых нефробиопсия была выполнена в течение 1 года от начала заболевания и у 50% — в течение первых 2 лет. Не выявлено зависимости между количеством биопсий и годом их выполнения.

С помощью рандомизированного поквартального расчета были выявлены сезонные колебания заболеваемости ХГН (диагноз подтвержден морфологически), которые требуют дальнейшего изучения.

Высказано предположение, что организация мультицентровых эпидемиологических исследований ХГН требует параллельного анализа клинических данных и данных нефробиопсии с применением аналитических методик их сопоставления.

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

ABSTRACT

Under analysis there were 1237 cases of idiopathic chronic glomerulonephritis. The histological analysis was verified at the Research Institute of Nephrology of the St.Petersburg Pavlov Medical University between 1980 and 1995. Time of the onset of the disease (manifestation of urinary abnormalities such as proteinuria and hematuria) was registered according to data in case histories. The time «lag» — the period (in years) between the onset of the disease according to the anamnesis and up to the histological verification of glomerulonephritis was calculated.

It was established that only 25% of the patients were biopsied within the first year, and 50% within two years since the onset of the disease. There was no significant relationship between the of number of renal biopsies and the year of its carrying out. It was computed that frequencies of chronic glomerulonephritis represent manifestations of seasonal fluctuations, and their nature requires further explorations.

Organization of multicenter epidemiological researches of chronic glomerulonephritis should be based on parallel analyses of clinical data and findings of renal biopsies using analytical methods of their comparison.

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

ВВЕДЕНИЕ

В настоящий момент прижизненная биопсия почек является единственным почти абсолютно достоверным методом диагностики хро-

нического гломерулонефрита (ХГН). Прежде всего это связано с тем, что ХГН, как правило, длительное время протекает с полным отсутствием симптоматики или с минимальной клинической картиной. Эти особенности затрудняют

изучение заболеваемости ХГН на основе клинических проявлений. Поэтому для оценки распространенности нефропатий часто применяются аналитические (расчетные) методики, при которых основными исходными данными для эпидемиологических выводов служат такие косвенные признаки как распространенность артериальной гипертензии [1, 2], гематурии и протеинурии [3, 6, 7], нефротического синдрома [7], а также терминальной почечной недостаточности (ТПН) [4, 5]. При этом, естественно, не соблюдается требование достоверности выявления ХГН как нозологической единицы [3].

Как уже было отмечено, наиболее точной методикой учета случаев ХГН, с точки зрения достоверности диагноза, является оценка количества больных, у которых морфологически подтверждено заболевание с помощью пункционной биопсии [3, 6, 7]. Понятно, что нефробиопсия производится далеко не всем больным. Кроме того, дата выполнения биопсии у большинства больных не совпадает с анамнестическим временем начала заболевания, что тоже может вносить достаточно выраженную погрешность в оценку заболеваемости.

Мы попытались проанализировать временной интервал (лаг) между датой начала ХГН и датой морфологического подтверждения диагноза.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Были изучены 1237 морфологически подтвержденных случаев ХГН по данным НИИ нефрологии СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. Всем больным биопсию выполняли однократно с 1980 по 1995 г. включительно, на момент выполнения биопсии показатели креатинина сыворотки крови не превышали 0,12 ммоль/л. Параллельно, по данным историй болезни, регистрировали анамнестическую дату начала заболевания (как правило, дату появления стойкого мочевого синдрома). Кроме того, по результатам годовых отчетов нефрологических отделений подсчитывали ежегодное общее число госпитализаций по поводу ХГН.

Для каждого случая вычисляли лаг — время (целое количество лет), прошедшее от начала заболевания до морфологического подтверждения диагноза. В последующем значения лага соотносились с датой начала заболевания по следующей методике:

Всего больных с морфологически подтвержденным ХГН	1237 человек	100%
Морфологическое подтверждение диагноза в течение 1-го года от начала заболевания	X_1 , человек	Y_1 , %
Морфологическое подтверждение диагноза в течение n-го года от начала заболевания	X_n , человек	Y_n , %

Расчет производили по формуле:

$$Y_n = X_n / 1237 \times 100\%, \quad (1)$$

где X_n — число больных, у которых диагноз ХГН был морфологически подтвержден в течение n-го года от анамнестической даты начала заболевания.

Кроме того, определяли кумулятивную частоту морфологического подтверждения (КЧМП) ХГН в соотношении с показателями временного лага по следующей методике:

Всего больных с морфологически подтвержденным ХГН	1237 человек	100%
К концу 1-го года от начала заболевания диагноз ХГН морфологически подтвержден	Z_1 , человек	W_1 , %
К концу n-го года от начала заболевания диагноз ХГН морфологически подтвержден	Z_n , человек	W_n , %

Расчет производили по формулам:

$$W_n = Z_n / 1237 \times 100\%, \quad (2)$$

где Z_n — число больных, у которых диагноз ХГН был морфологически подтвержден к n-му году и ранее от анамнестической даты начала заболевания, или:

$$W_{(n+1)} = W_n + Y_{(n+1)}. \quad (3)$$

При учете анамнестического начала заболевания регистрировали время года (зима, весна, лето, осень) и проводили Time-Series Analysis для выявления сезонных колебаний заболеваемости. Статистическую обработку данных выполняли с помощью стандартного пакета Statistica 4.3 for Windows, StatSoft Inc. 1993.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При анализе ежегодного числа положительных ответов биопсий по поводу ХГН, выполненных в НИИ нефрологии СПбГМУ с 1980 по 1995 г., зависимости между годом выполнения биопсии и количеством морфологически диагностированных (МД) ХГН не выявлено (рис. 1). Кроме того, при анализе годовых отчетов нефрологических отделений (120 специализированных коек) не получено достоверных различий по годам в числе госпитализаций по поводу ХГН (суммарно морфологически подтвержденного и морфологически не подтвержденного) на протяжении 16 лет. Подобные данные могут отражать существование единых организационных принципов оказания специализированной помощи в Санкт-Петербурге за изучаемое время.

При анализе величины временного лага между датой анамнестического начала заболевания и датой морфологического подтвержде-

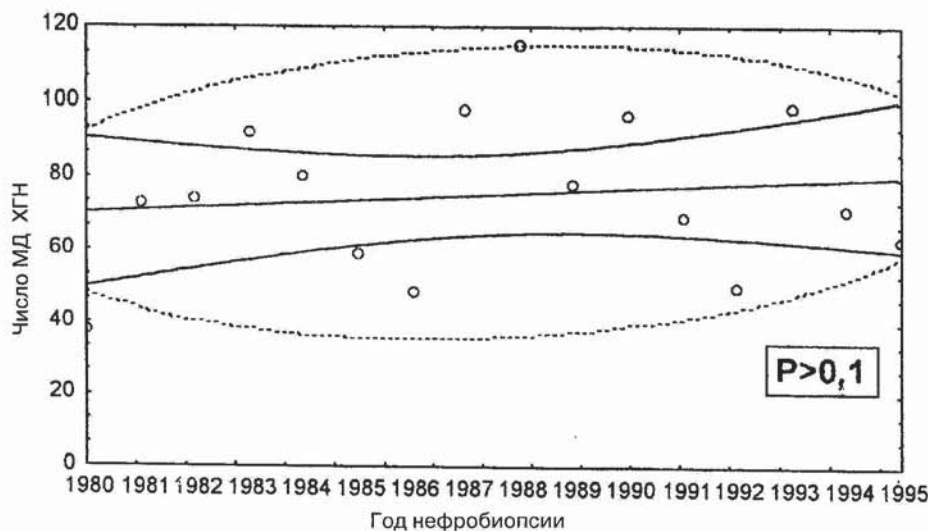


Рис. 1. Влияние даты выполнения нефробиопсии на число морфологически диагностированных случаев хронического гломерулонефрита.

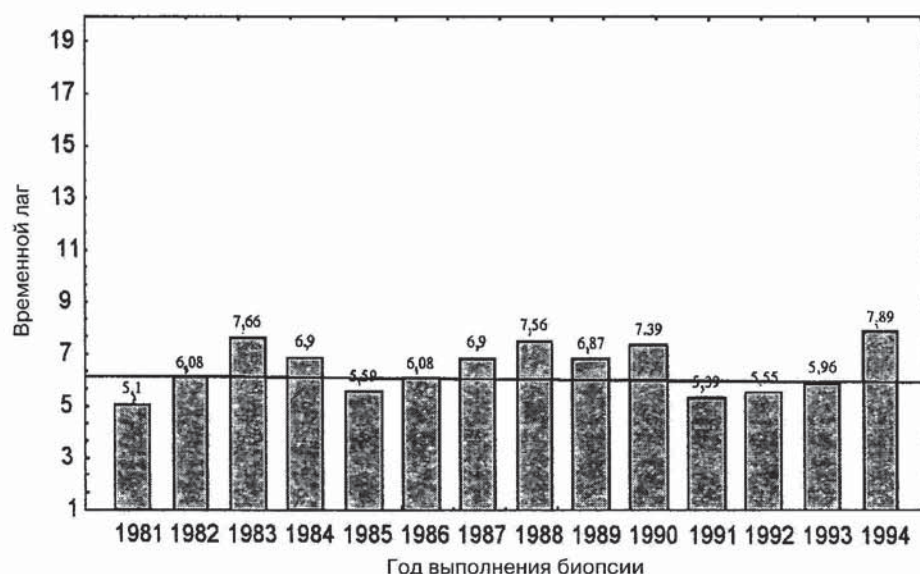


Рис. 2. Средние значения временного лага по годам.

ния по годам было получено, что величина лага существенно не менялась на протяжении 16 лет, и ее ежегодные средние значения колебались в пределах от 5 до 7 лет (рис. 2).

Расчет КЧМП во всей исследуемой группе больных показал, что в течение 1 года от анамнестического начала заболевания морфологически диагноз подтверждался у 25% больных, а 50-процентный уровень морфологического подтверждения достигался на 2-м году от начала заболевания (рис. 3). При этом характер кривой КЧМП в зависимости от величины лага описывали логарифмической формулой:

$$\text{КЧМП} = 25,299 + 58,422 \times \lg(\text{временной лаг}). \quad (4)$$

Из формулы (4) следует, что почти для 100% пациентов, заболевших в 1980 г., которым, в принципе, будет выполнена нефробиопсия, морфологическое подтверждение диагноза будет получено до 1995 г. Используя эти рассуждения и

зная общее количество больных среди испытуемых, у которых анамнестическое начало заболевания во всей выборке относится к определенному году, можно рассчитать истинное число заболевших (ИЧЗ) ХГН для каждого года, которым уже проведено или в последующем будет проведено прижизненное морфологическое подтверждение диагноза в условиях НИИ нефрологии СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова.

При анализе характера кривой ИЧЗ (рис. 4) обращает на себя внимание ее волнообразный характер. Это дает основание предполагать, что существует «базовый уровень» заболеваемости ХГН и периодические ее всплески. Действительно, при проведении посезонного рандомизированного анализа заболеваемости ХГН, в зависимости от анамнестической даты начала заболевания, были выявлены резкие колебания числа заболевших в 1984–1985 и 1995 гг. (рис. 5), что, примерно, соответствует колебаниям кривой ИЧЗ.

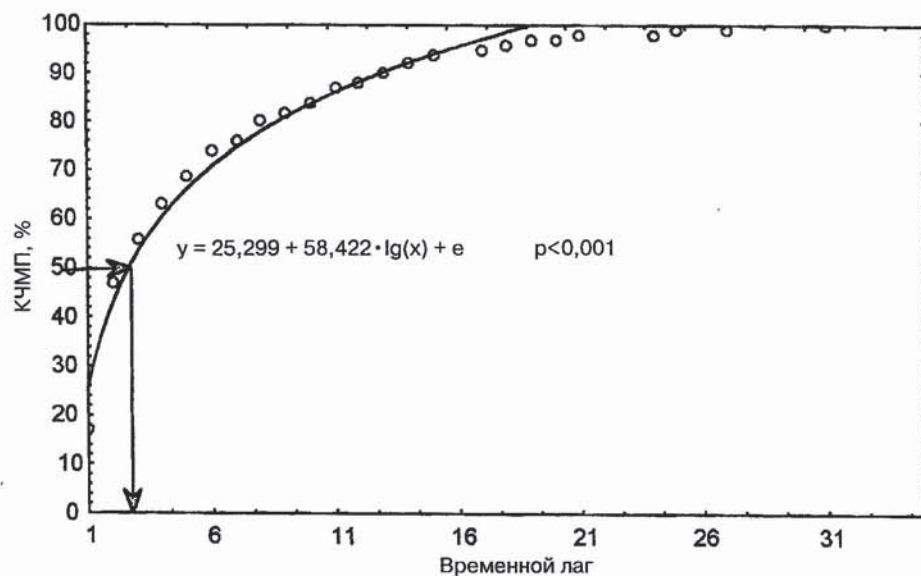


Рис. 3. Кумулятивная частота морфологического подтверждения хронического гломерулонефрита в зависимости от величины временного лага.

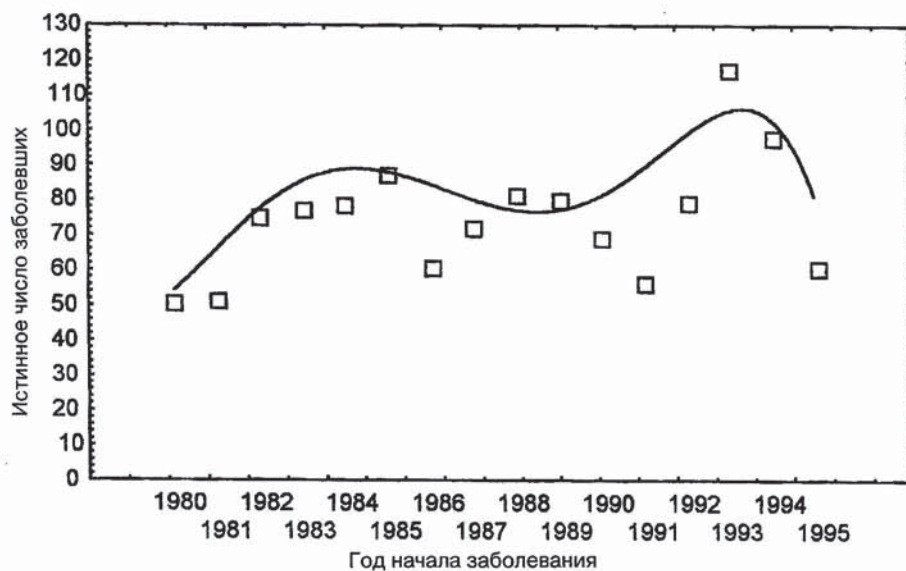


Рис. 4. Результаты расчета истинного числа заболевших хроническим гломерулонефритом по годам, у которых уже морфологически подтвержден или будет морфологически подтвержден диагноз в условиях НИИ нефрологии СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова.

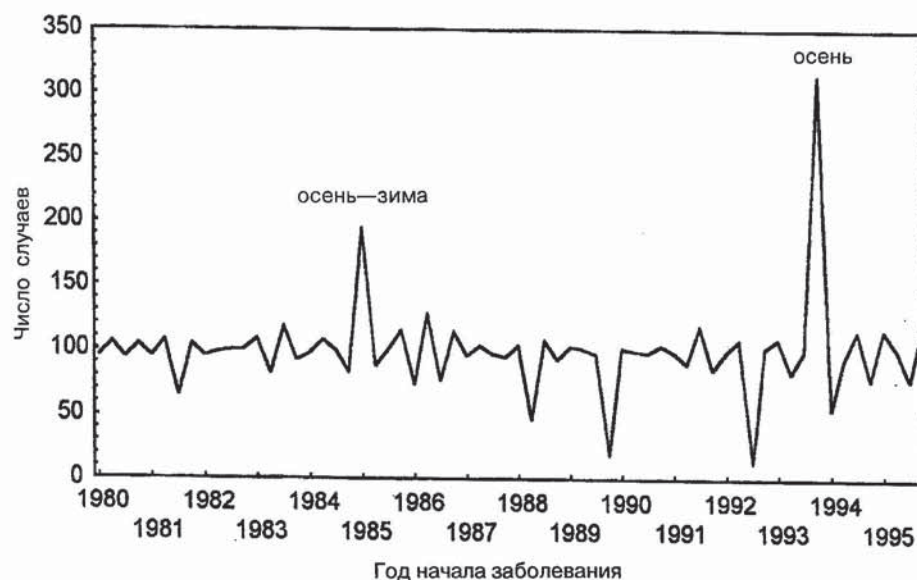


Рис. 5. Рандомизированный непараметрически посезонный анализ заболеваемости хроническим гломерулонефритом (Time-Series Analysis).

ОБСУЖДЕНИЕ

На основе результатов нашего исследования, в настоящий момент нельзя однозначно ответить на вопрос о ежегодной частоте случаев морфологически подтвержденного ХГН. Прежде всего, это связано с использованием данных только одного, хотя и крупнейшего, нефрологического центра Северо-Запада России. Поэтому мы считаем, что целесообразна организация мультицентрового исследования, в котором необходимо параллельно учитывать как анамнестические сведения о начале заболевания, так и результаты прижизненной нефробиопсии.

Для организации подобных исследований крайне важен единый подход к организации нефрологической службы различных центров. Использование результатов прижизненной биопсии почек предполагает четкое и единообразное определение показаний и противопоказаний к этому исследованию. Но даже при выполнении этого условия диагноз ХГН в большом количестве случаев морфологически подтверждается только на 5—7-м году от начала заболевания. Этот факт свидетельствует о том, что простой механический подсчет ежегодного числа нефробиопсий может вносить существенную погрешность в эпидемиологические данные о ХГН.

С другой стороны, отказ от анализа данных прижизненного морфологического исследования может привести к значительной гипердиагностике ХГН.

Интересно, что совместный клинико-морфологический подход к анализу заболеваемости позволяет выявить сезонность числа случаев ХГН с помощью более мощных непараметрических методов статистической обработки данных. В настоящий момент мы не можем ответить на вопрос о факторах, определяющих сезонность заболеваемости ХГН, но можно предположить влияние климата, экологической и(или) эпидемиологической обстановки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При организации эпидемиологических исследований, посвященных ХГН в доазотемической стадии, необходимо параллельно использовать как анализ клинических данных, так и результаты прижизненного морфологического исследования с оценкой временного лага между ними.

Для более адекватного суждения о заболеваемости ХГН необходимо проведение мультицентровых исследований с последующим применением расчетных (аналитических) методик.

Имеются основания говорить о наличии сезонных колебаний заболеваемости ХГН, характер которых требует дальнейшего изучения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Johnston P.A., Davison A.M. Hypertension in adults with idiopathic glomerulonephritis and normal serum creatinine: A report from the MRC glomerulonephritis registry // *Nephrol. Dial. Transplant.*—1993.— Vol. 8, № 1.—P. 20—24.
2. Innes A., Johnston P.A., Morgan A.G., Davison A.M. et al. Clinical features of benign hypertensive nephrosclerosis at time of renal biopsy // *Quart. J. Med.*—1993.— Vol. 86, № 4.—P. 271—275.
3. Murakami M., Yamamoto H., Ueda Y. et al. Urinary screening of elementary and junior high-school children over a 13-year period in Tokyo // *Pediatr. Nephrol.*—1991.—Vol. 5, № 1.—P. 50—53.
4. Simon P., Ang K.S., Cam G., Ramee M.P. Epidemiologie de l'insuffisance renale chronique traitée par dialyse dans une region Francaise. evolution sur une periode de 12 ans // *Presse. Med.*— 1988.—Vol. 17, № 42.—P. 2225—2228.
5. Simon P., Ramee M.P., Ang K.S., Cam-G. Epidemiologie des maladies glomerulaires dans une region Francaise. Variations en fonction des epoques et de l'age des sujets // *Presse. Med.*— 1988.—Vol. 17, № 41.—P. 2175—2178.
6. Tiebosch A.T.M.G., Wolters J., Frederik P.F.M. Epidemiology of idiopathic glomerular disease: A prospective study // *Kidney Int.*— 1987.— Vol. 32, № 1.—P. 112—116.
7. Turi S., Visy M., Vissy A. et al. Long-term follow-up of patients with persistent / recurrent, isolated haematuria: A Hungarian multicentre study // *Pediatr. Nephrol.*—1989.— Vol. 3, № 3.— P. 235—239.

© Б.А.Ребров, 1997
УДК 616.634:612.014.463:613.6

Б.А.Ребров

НЕКОТОРЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПОСТНАГРУЗОЧНОЙ ГЕМАТУРИИ У ПОДЗЕМНЫХ ГОРНОРАБОЧИХ УГОЛЬНЫХ ШАХТ

B.A.Rebrov

SOME MECHANISMS OF POST-EXERTION HAEMATURIA IN HEALTHY MINERS

Кафедра терапии факультета последипломного образования Луганского государственного медицинского университета, Украина

РЕФЕРАТ

Обследованы 62 практически здоровых шахтера, среди них 21 человек — с гематурией, 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 постнагрузочной гематурией до начала работы отмечались низкая активность ренина плазмы крови (АРП) и высокая скорость клубочковой фильтрации, при этом наблюдался низкий уровень Na^+ в моче и более высокий клиренс Na^+ , а также низкая фракционная экскреция K^+ . После рабочей смены выявлялось более низкое АД (в пределах нормальных величин), происходило резкое повышение АРП и активация вазопрессорных простагландинов, в частности TxB_2 , а также отмечался более низкий уровень K^+ в крови. Корреляционные связи между изучаемыми показателями у рабочих с постнагрузочной гематурией в стимулированный период практически исчезали.

Ключевые слова: шахтеры, ренин—ангиотензин—альдостероновая система, простагландины, водно-солевой обмен, постнагрузочная гематурия.

ABSTRACT

Sixty two healthy miners were examined. Among them there were 21 miners with haematuria after the working shift. Every miner as well as every person of the control group were examined twice: before and after working shift. It was established that before work healthy workers with post-exertion haematuria (EH) had low plasma renin activity (PRA; 1.62 ± 0.28 ng/ml/h), low urine Na^+ and the high glomerular filtration rate (150.9 ± 14.7 ml/min). After the working shift blood pressure and plasma K^+ were lower (within the normal values) and PRA was significantly increased (3.61 ± 1.1 ng/ml/h). The correlative associations between the parameters under study in workers with post-exertion haematuria were found to practically disappear at the period of stimulation.

Key words: miners, renin—angiotensin—aldosterone system, prostanooids, water-solt metabolism, post-exertion haematuria.

ВВЕДЕНИЕ

Постнагрузочная гематурия (ПГ) относится к так называемым пограничным состояниям, когда при отсутствии явных изменений почек и мочевыводящих путей у ряда практически здоровых лиц периодически появляются изменения в моче. Так называемая «маршевая» гематурия, гематурия марафонцев (Marathon runner's Hematuria) — достаточно известный феномен. Случаи микро- и даже макрогематурии после выраженных физических нагрузок наблюдаются преимущественно у мужчин [4]. Обычно в анализах мочи обнаруживается минимальная протеинурия (или ее отсутствие), в то время как артериальное давление и функции почек остаются нормальными. Появление ПГ у

лиц с отсутствием патологии почек и мочевыводящих путей связывают с гипокоагуляцией [1] или ишемией почек, с сопутствующим высвобождением вазоконстрикторных субстанций [6], а также с повышением проницаемости клубочковой мембраны [8]. Однако исключительно гломерулярным механизмом невозможно объяснить несоответствие между выраженным характером гематурии и минимальной протеинурией (или ее отсутствием) [3]. Вызывают интерес данные цистоскопии у спортсменов, полученные во время эпизодов гематурии. При этом, частыми находками оказались экхимозы и переполненные кровью капилляры на задней стенке мочевого пузыря [6]. Как известно, подземные горнорабочие глубоких угольных шахт выполняют во время рабочей смены работы,

связанные с максимальными физическими нагрузками в условиях нагревающего микроклимата, что может вызвать появление ПГ. Вместе с тем, механизмы развития ПГ и роль ренин—ангиотензин—альдостероновой системы (РААС) и почечного синтеза простагландинов в этиологии ПГ до настоящего времени не уточнены [7].

Целью настоящей работы явилось изучение возможных механизмов развития гематурии после рабочей смены у практически здоровых шахтеров.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Работа основана на результатах исследования 62 практически здоровых шахтеров, отобранных из 750 подземных рабочих угольной шахты после физикального и лабораторного обследования, а также 20 здоровых лиц контрольной группы. Всем рабочим шахты проводили экспресс-анализ мочи на содержание кетонов, глюкозы, белка, гемоглобина и эритроцитов при помощи диагностических полосок LASCHEMA (Чехия). Лица с выявленными изменениями в дальнейшем подвергались тщательному обследованию, включающему ультразвуковое, рентгенологическое, лабораторное и др. В результате проведенных исследований была выделена группа практически здоровых рабочих (21 человек) с появлением гематурии после рабочей смены (2-я группа). При этом, уровень эритроцитов в моче колебался в пределах от 5 до $15 \cdot 10^6/\text{л}$.

В дальнейшем всех рабочих обследовали 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 простаглицлина (по стабильному метаболиту 6-кетопгF1 α), тромбоксана A2 (по стабильному метаболиту TxB2) и простагландина F2 α (PgF2 α) в моче, активность ренина плазмы крови (АРП); уровень альдостерона (А) плазмы крови и экскреция А с мочой, а также содержание вазопрессина (Vas) в плазме крови определяли радиоиммунологическим методом. При этом использовали 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. Представители 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 по клиренсу эндогенного креатинина (СКФ), выделение (UVx⁺), клиренс (Cx⁺) и фракционную экскрецию (FEx⁺) электролитов.

Полученные данные сравнивали не только с показателями контрольной группы, но и с результатами исследования других шахтеров, без появления ПГ (1-я группа).

РЕЗУЛЬТАТЫ

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

Уровень K⁺ в крови (PK⁺) до рабочей смены у шахтеров с ПГ не отличался от показателей других групп. В стимулированный период PK⁺ несколько снижался и был достоверно ниже, чем в контрольной группе и группе рабочих без ПГ ($p < 0,05$). Уровень K⁺ в моче (UK⁺) у шахтеров исследуемой группы был значительно ниже, чем в контрольной ($p < 0,05$), но практически не различался с показателями других шахтеров. Фракционная экскреция K⁺ (FEK⁺) у рабочих с ПГ до рабочей смены была достоверно ниже показателей контрольной группы и 1-й группы ($p < 0,05$). После рабочей смены происходило значительное увеличение UK⁺ и FEK⁺ во всех сравниваемых группах ($p < 0,05$). Выделение и клиренс K⁺ были ниже, чем в контрольной группе в обе фазы исследования, но существенно не различались с показателями у шахтеров без изменений в моче.

Уровень Na⁺ в крови в базальный период у рабочих с ПГ не отличался от соответствующего уровня в других группах, а в стимулированный период становился ниже, чем у лиц контрольной группы ($p < 0,05$). UNa⁺ до работы у рабочих с ПГ был ниже, чем в других группах ($p < 0,05$), и в стимулированный период практически не изменялся, тогда как в других сравниваемых группах происходило снижение UNa⁺, в результате этого различия по анализируемому показателю становились не достоверными. Выделение Na⁺ и FENa⁺ в сравниваемых группах существенно не различалось. Клиренс Na⁺ у рабочих с ПГ был наибольшим среди исследуемых групп и значительно превышал показатели контрольной группы ($p < 0,05$). После рабочей смены различия CNa⁺ во всех сравниваемых группах были незначительными.

Таблица 1

Основные показатели водно-солевого обмена у рабочих с ПГ ($\bar{X} \pm m$)

Показатели	Контрольная группа (n=20)		Шахтеры без изменений в моче (n=41)		Рабочие с ПГ (n=21)	
	Базальный уровень	Стимулированный уровень	Базальный уровень	Стимулированный уровень	Базальный уровень	Стимулированный уровень
PK ⁺ , ммоль/л	4,27±0,12	4,13±0,15	4,06±0,05	3,9±0,07	3,88±0,13	3,4±0,19*,***
UK ⁺ , ммоль/л	50,3±5,8	72,9±8,2**	27,1±2,2**	48,5±4,2*,***	21,3±2,5***	43,0±3,7*,***
UVK ⁺ , мкмоль/мин	31,5±3,4	61,4±11,4**	20,8±1,6***	37,8±3,6 **,***	20,6±2,8***	31,9±3,5 **,***
СК ⁺ , мл/мин	7,2±0,6	14,3±2,5**	5,06±0,4***	9,4±0,9*,***	4,7±0,5***	10,7±1,4**
FEK ⁺ , %	5,9±0,8	11,0±1,0**	5,0±0,4	8,9±0,5**	3,5±0,3*,***	9,3±1,1**
PNa ⁺ , ммоль/л	139,2±1,2	140,8±1,6	136,2±0,9	136,6±1,0	134,1±2,0	132,7±2,0***
UNa ⁺ , ммоль/л	150,1±6,1	117,3±8,4**	140,4±4,8	134±4,6***	124,3±8,0*,***	124,0±8,5
UVNa ⁺ , мкмоль/мин	103,6±10,8	99,8±11,7	108,9±7,2	112,6±7,2	127,4±16,9	98,8±15,3
CNa ⁺ , мл/мин	0,747±0,08	0,709±0,09	0,79±0,05	0,84±0,06	0,93±0,1***	0,8±0,13
FENa ⁺ , %	0,63±0,07	0,63±0,07	0,78±0,05	0,75±0,04	0,73±0,09	0,77±0,1
PCr, ммоль/л	0,065±0,006	0,075±0,005	0,076±0,03	0,082±0,004	0,063±0,004*	0,066±0,005*
UCr, ммоль/л	13,9±1,3	13,05±0,97	11,0±0,5	11,2±0,5	9,26±0,6*,***	10,0±0,9***
СКФ, мл/мин	130,7±13,3	126,0±14,7	122,9±9,4	124,3±14,4	150,9±14,7*	134,7±19,5

Здесь и в табл. 2:

* Достоверность различий с группой шахтеров без патологии ($p < 0,05$).

** Достоверность различий в группе до—после ($p < 0,05$).

*** Достоверность различий с контрольной группой ($p < 0,05$).

Уровень РСг у рабочих с ПГ не отличался от такового в контрольной группе, но был ниже, чем в группе рабочих без ПГ ($p < 0,05$). В стимулированный период различия между группами не изменились. Уровень UCr у рабочих с ПГ был более низким, чем в обеих группах сравнения. СКФ у рабочих с ПГ до рабочей смены оказалась наибольшей среди исследуемых групп ($150,9 \pm 14,7$ мл/мин) и существенно превышала показатели основной группы шахтеров ($p < 0,05$). В стимулированный период происходило некоторое снижение СКФ и различия с другими группами оказались не достоверными.

Изменения РААС, синтеза Pг и вазопрессина показаны в табл. 2.

АРП у рабочих с ПГ в базальный период была самой низкой среди исследуемых групп и резко отличалась от показателя основной группы рабочих ($p < 0,01$). В то же время отличия от контроля были не существенными, так как уровень АРП у рабочих без патологии в моче был исходно выше, чем у лиц контрольной группы

($p < 0,05$). В стимулированный период у рабочих 2-й группы происходило более, чем двукратное повышение АРП ($p < 0,01$) с достоверными различиями с контрольной группой ($p < 0,05$).

Уровень А в плазме крови (РА) в базальный период во всех исследуемых группах был практически одинаков. В стимулированный период у лиц контрольной группы отмечалось значительное снижение этого показателя, а у шахтеров 1-й и 2-й группы РА оставался на прежнем уровне, вследствие этого стимулированная величина РА была выше соответствующей контроля ($p < 0,05$). Содержание А в моче (UA) во всех исследуемых группах значительно повышалось во вторую фазу исследования, имея все же некоторые различия. Так, у рабочих основной группы базальный уровень А мочи превышал контрольные показатели и значительно повышался в стимулированный период ($p < 0,05$), а у рабочих с ПГ эти изменения носили характер тенденций, статистически недостоверных.

Таблица 2

Изменения РААС и синтеза Pг у рабочих с ПГ ($\bar{X} \pm m$)

Показатели	Контрольная группа (n=20)		Шахтеры без изменений в моче (n=41)		Рабочие с ПГ (n=21)	
	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***	1,62±0,28*	3,61±1,1**,***
РА, пг/мл	133,7±11,0	99,5±11,9**	140,8±12,3	138,5±17,8***	137,4±19,4	142,4±30,5***
UA в моче, мкг	3,15±0,33	6,54±0,36**	4,96±1,1***	7,66±1,6**	3,9±1,5	6,68±3,3
ТхВ2, пг/мл	222,7±44,4	100,4±10,6**	237,2±21,3	204,4±22,9***	244,1±27,4	286,4±28,7*,***
6-кетоPгF1α, пг/мл	45,9±6,1	57,3±7,3	90,9±9,7***	106,6±15,4***	83,6±9,8***	98,5±10,6***
ТхВ2/6-кетоPгF1α	4,61±0,58	1,93±0,26**	3,0±0,41	2,1±0,32**	3,4±0,46	3,04±0,28*,***
PгF2α, пг/мл	416,5±56,6	390,9±62,9	481,8±42,8	462,5±45,2	351,0±50,3	460,5±59,6
Vas, пг/мл	2,73±0,71	2,42±1,1	1,52±0,36	1,46±0,07	2,7±0,8	2,03±0,73

До рабочей смены уровень ТхВ2 в моче был одинаковым во всех рассматриваемых группах. Во время работы у рабочих без ПГ экскреция ТхВ2 имела тенденцию к снижению, у лиц контрольной группы снижалась вдвое ($p < 0,05$), а у рабочих с ПГ несколько повышалась. В результате этого в стимулированный период уровень ТхВ2 в моче шахтеров превышал показатели контрольной группы ($p < 0,05$ и $p < 0,01$ соответственно), а выделение ТхВ2 с мочой у рабочих с ПГ превышало также величины основной группы ($p < 0,05$).

При рассмотрении выделения 6-кетопгF1 α с мочой во всех группах наблюдается некоторая тенденция к увеличению показателя в стимулированный период, однако у шахтеров обеих групп на более высоком уровне, с достоверной разницей с контрольной группой ($p < 0,05$) в оба периода, и без сколько-нибудь заметных различий между собой.

При расчете показателя ТхВ2/6-кетопгF1 α оказалось, что в контрольной и основной группе рабочих соотношение значительно уменьшалось в стимулированный период ($p < 0,05$) по сравнению с базальным. Тогда как у рабочих с ПГ практически не изменялось, поэтому в стимулированный период величина ТхВ2/6-кетопгF1 α значительно превышала показатели контрольной ($p < 0,01$) и основной ($p < 0,05$) групп.

Изменения выделения РгF2 α и вазопрессина во всех рассматриваемых группах оказались статистически не достоверными.

АД, как систолическое, так и диастолическое, будучи нормальным во всех исследуемых группах (113—123/70—75 мм рт. ст.), у рабочих с ПГ в стимулированный период было ниже, чем в основной группе рабочих ($p < 0,05$).

При проведении корреляционного анализа между изучаемыми группами показателей установлено, что у рабочих 2-й группы в базальный период РА был положительно связан с UVK $^+$ ($r = 0,560$; $p < 0,05$), а АРП — с РгF2 α ($r = 0,584$; $p < 0,05$). При этом, ТхВ2 отрицательно коррелировал с UVNa $^+$ ($r = -0,522$; $p < 0,05$) и с CNa $^+$ ($r = -0,505$; $p < 0,05$). Соотношение ТхВ2/6-кетопгF1 α было отрицательно связано с UNa $^+$ ($r = -0,467$; $p < 0,05$). В стимулированный период между различными группами показателей была установлена лишь одна статистически достоверная отрицательная корреляция — между РА и UNa $^+$ ($r = -0,646$; $p < 0,05$). При сравнении с данными, полученными по контрольной группе, оказалось, что в базальный период взаимосвязь РААС и ВСО сохраняла однонаправленность, однако обращало на себя внимание появление прямой зависимости АРП и РгF2 α , тогда как в контрольной группе отмечалась об-

ратная корреляция РгF2 α и РА. У рабочих 1-й группы, в отличие от группы рабочих с ПГ, определялась тесная взаимосвязь РААС и синтеза Рг. При рассмотрении коррелятивных связей, выявленных в стимулированный период, оказалось, что у рабочих 2-й группы установлена лишь одна статистически достоверная коррелятивная связь между группами показателей, характер которой соответствует базальным корреляциям 1-й и контрольной группы, в то время как у рабочих 1-й группы их было установлено двенадцать.

Таким образом, у практически здоровых рабочих с ПГ до начала работы отмечалась низкая АРП и высокая СКФ, при этом наблюдался низкий уровень Na $^+$ в моче и более высокий клиренс Na $^+$, а также низкая FEK $^+$. После рабочей смены устанавливалось более низкое АД, происходило резкое повышение АРП и активация вазопрессорных простагландинов, в частности ТхВ2, а также выявлялся более низкий уровень РК $^+$. В стимулированный период в группе рабочих с ПГ установлена лишь одна коррелятивная связь между РААС и показателями водно-солевого обмена, тогда как в группе рабочих без ПГ установлено двенадцать коррелятивных связей между всеми группами показателей.

ОБСУЖДЕНИЕ

Как видно из полученных данных, рабочие с ПГ еще до начала работы имеют некоторые отличия от основной группы шахтеров, у них отмечается низкая АРП и высокая СКФ. После рабочей смены у рабочих с ПГ отмечается снижение системного АД, хотя стимуляция физической нагрузкой должна вызывать его повышение [2]. Возможно, что у данной группы рабочих, вследствие исходной несостоятельности сосудистой и эндокринной регуляции АД, в ответ на максимальную физическую нагрузку происходит значительное снижение АД, и для поддержания его на должном уровне происходит активация ренин-ангиотензиновой системы. Согласно данным ряда исследователей, воздействие РААС на сосуды происходит посредством локального синтеза простагландинов и, в частности, ТхА2 [9]. ТхА2 действует как вазоконстриктор на эфферентную артериолу, увеличивая уровень клубочковой фильтрации, а также увеличивает сосудистый тонус и тем самым повышает системное АД [5], как и отмечено в настоящем исследовании. Однако ТхА2 имеет ряд особенностей, в частности, он вызывает усиление агрегации тромбоцитов. Следовательно, значительное увеличение синтеза ТхА2 может явиться причиной появления эк-

химозов и переполненных кровью капилляров на задней стенке мочевого пузыря [6]. Необходимо отметить, что отсутствие взаимодействия между РААС, синтезом P_g и водно-солевым обменом в поддержании гомеостаза в экстремальных условиях у ряда рабочих может являться одной из ведущих причин происходящих в них изменений. Возможно, что необычная активность и несогласованность действий различных систем и приводит к появлению различных феноменов в работе мочевыделительной системы и, в частности, к возникновению постнагрузочной гематурии у практически здоровых людей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные позволяют полагать, что изменения состояния РААС, синтеза P_g и водно-солевого обмена, а также выраженность их взаимосвязи могут играть важную роль в патогенезе возникновения ПГ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дудар І.О. Еритроцитурія та її механізми при клубочкових захворюваннях нирок // *Врач. дело.*—1991.—№ 2.—С. 21—26.
2. Кутырина И.М. Почечная регуляция водно-электролитного обмена // *Нефрология* / Ред. И.Е.Тареева.— М., 1995.—Т. 1.—С. 77—91.
3. Николаев Ю.А., Щербин А.А., Борзова Л.В. и др. Механизм гематурии при гематурических нефритах // *Тер. арх.*—1988.—Т. 60, № 6.—С. 34—37.
4. Abuelo G.I. The diagnosis of hematuria // *Arch. Intern. Med.*—1983.—Vol. 143.—P. 961—970.
5. 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.
6. Glasscock R.J. Hematuria and pigmenturia // *Textbook of Nephrology* / Ed. S.G.Massry, R.J.Glasscock.— Baltimore, 1989.—P. 530—534.
7. Gomez R.A., Norwood V.F. Developmental consequences of the renin—angiotensin system // *Amer. J. Kidney Dis.*—1995.—Vol. 26, № 3.—P. 409—417.
8. Poortmans J.R., Labilloy D. The influence of work intensity on postexercise proteinuria // *Eur. J. Appl. Physiol.*—1988.—Vol. 57.—P. 260—263.
9. Sato Heronobu, Goto Fumio. Mechanism of support of the glomerular filtration rate by decreasing perfusion pressure for the renin—angiotensin system and thromboxane in dogs kidney // *Folia Pharmacol. Jap.*—1987.—Vol. 90, № 4.—P. 195—203.

© О.Д.Ягмуров, 1997
УДК 612.112.94:612.416:616.61-008.64-036.12

О.Д.Ягмуров

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ ЛИМФОЦИТОВ СЕЛЕЗЕНКИ И ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

O.D. Jagmourov

FUNCTIONAL STATE OF SPLENIC AND BLOOD LYMPHOCYTES IN PATIENTS WITH CHRONIC RENAL FAILURE

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

РЕФЕРАТ

На аутопсийном материале 26 умерших больных от хронической почечной недостаточности (ХПН) проведено морфофункциональное исследование состояния иммунных органов и иммунологическое исследование популяционного состава и функциональной активности лимфоцитов селезенки, а также периферической крови. Оценивали активность нуклеиновых кислот, НАДН₂-дегидрогеназы и 5'-нуклеотидазы. Показано, что гистологические и гистохимические изменения находят отражение в сдвигах популяционного состава лимфоцитов селезенки и периферической крови. Прогрессирование ХПН происходит на фоне глубокого угнетения пролиферативной активности Т-лимфоцитов, усиления супрессорной активности иммунорегуляторных клеток (Т-супрессоров) и нарушения популяционного состава клеток-эффекторов селезенки и периферической крови. Делается вывод о том, что снижение функциональной активности Т-лимфоцитов есть результат не только прямого действия на них токсических веществ, но и усиления активности Т-супрессоров.

Ключевые слова: хроническая почечная недостаточность, лимфоциты, ферменты, иммунология.

ABSTRACT

Morphophysiological investigation of the state of immune organs and the ratio of the lymphocyte subsets as well as the functional state of splenic and blood lymphocytes were performed in the autopsy material of 26 patients who died from chronic renal failure. A histochemical analysis of nucleic acids, NADH₂ dehydrogenase and 5'-nucleotidase in the lymphoid tissue was made. Changes in the structure and enzyme activity of the lymphoid tissue were shown to correlate with the changes in the ratio of lymphoid subsets in the spleen and peripheral blood. A conclusion is drawn that decreased functional activity of T-lymphocytes results not only from direct action of azotemia but also from increased T-cell suppressor activity.

Key words: chronic renal failure, lymphocytes, enzymes, immunology.

ВВЕДЕНИЕ

Известно, что в основе возникновения и прогрессирования гломерулонефрита с последующим развитием хронической почечной недостаточности (ХПН) лежат нарушения иммунной системы.

Установлено, что эти нарушения зависят от функциональной активности Т- и В-лимфоцитов [1–6].

Существующие в литературе данные дают возможность предположить наличие прямого влияния биологически активных веществ (БАВ), выделяющихся в кровь при ХПН, на функциональное состояние лимфоцитов органов иммуногенеза и периферической крови [3–6].

Это позволяет предположить, что ослабление функции иммунной системы при гломерулонефрите и его прогрессирование является результатом нарушения популяционного состава и функциональной активности лимфоцитов.

Целью настоящей работы явилось изучение популяционного состава и функциональной активности лимфоцитов селезенки и периферической крови у больных с ХПН.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалом служили кусочки селезенки и периферическая кровь больных, умерших от хронического гломерулонефрита. Всего аутопсийный материал составил 26 наблюдений.

Материал был разделен на три группы. В первой группе, состоявшей из 10 человек, ХПН была представлена I степенью. Во второй и третьей группах, включавших равное количество наблюдений — 8 случаев, имелась ХПН II и III степени соответственно. Все больные были одинакового возраста (46—48 лет) и одного пола (мужчины).

Забор материала производили во время ранних вскрытий, осуществляемых в пределах 1 ч после констатации биологической смерти больного.

Гистологическое исследование органов иммунной системы (селезенка, пейеровы бляшки тонкой кишки, лимфатические узлы) с количественным анализом иммунокомпетентных клеток в Т- и В-зонах проводили на парафиновых срезах методом Автандилова при окраске гематоксилин-эозином и пикрофуксином по ван Гизону. Количественное гистохимическое исследование ферментативной активности клеток специфического звена и эндотелия синусоидов исследованных органов проводили методом цитофотометрии при постановке реакции на НАДН₂-дегидрогеназу, 5'-нуклеотидазу, ЩФ, НК, НЭ.

Иммунологическое исследование популяционного состава суспензии селезенки и периферической крови проводили путем выявления

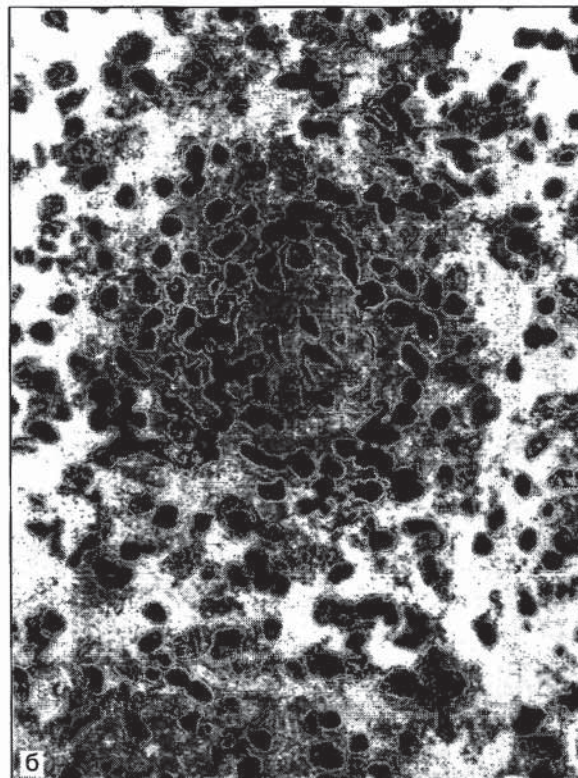
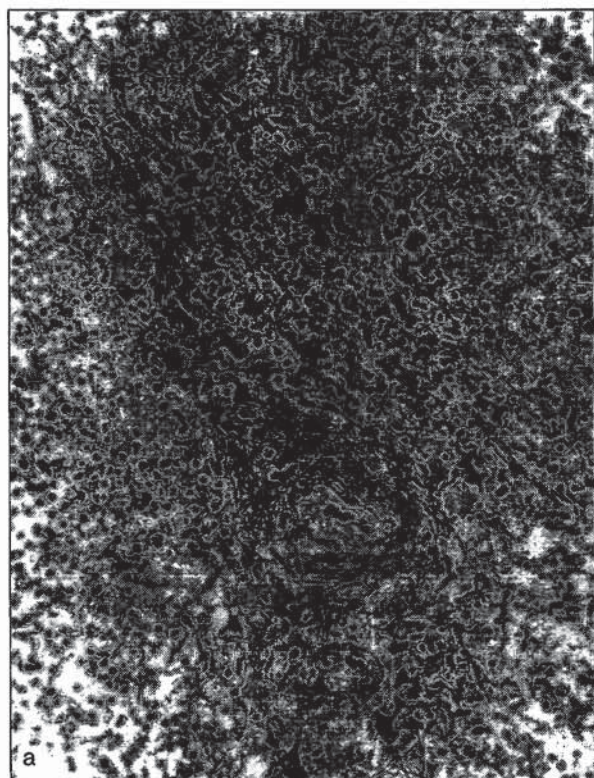
пролиферативной и супрессорной активности лимфоцитов. Т-лимфоциты разделяли на теофиллин-чувствительные (Т-супрессоры) и теофиллин-резистентные (Т-хелперы). Способность лимфоцитов к пролиферации под действием поликлональных активаторов-митогенов оценивали в реакции бласттрансформации (РБТ). Пролиферативную активность лимфоцитов — спонтанную и стимулированную фитогемагглютинином — ОРГА (10 мкг/мл) оценивали по включению Н-тимидина.

Пролиферативную активность клеток гуморального иммунитета оценивали с применением митогена — липополисахарида *B.coli* (LPS — *B.coli*). Супрессорную активность лимфоцитов, как спонтанную, так и индуцированную конканавалином А (Кон-А) (25 мкг/мл), оценивали с помощью теста по подавлению включения Н-тимидина в тест-культуре, стимулированной ФГА.

Математическую обработку полученных данных проводили на персональном компьютере с помощью применения профилированного программного пакета.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При гистологическом изучении выявили, что при прогрессировании ХПН у больных с



Микроскопические изменения селезенки при хроническом гломерулонефрите.

а — атрофия фолликулов белой пульпы селезенки с развитием периартериального склероза; б — делимфотизация Т-зависимой зоны белой пульпы селезенки с увеличением количества макрофагов. Ув.: а — 120; б — 400.

Функциональная активность лимфоцитов периферической крови у больных с I, II и III степенью ХПН

Степень ХПН	Пролиферативная активность (имп/мин)		Супрессорная активность (имп/мин)	
	Т-митоген (ФГА, Кон-А)	В-митоген (ЛПС <i>B.coli</i>)	Спонтанная	Индукцированная
I	2673,7±450,9	1150,0±339,1	26,6±4,5	76,9±6,9
II	1752,3±356,2	1047,0±194,1	24,8±6,4	84,0±5,2
III	1114,2±282,8	920,5±180,2	29,3±6,8	89,0±8,2
Норма	6000,0—12 000,0	2000,0—4000,0	10,0—20,0	30,0—60,0

гломерулонефритом наблюдается выраженное уменьшение клеток-эффекторов стромы иммунных органов, усиление процессов склерозирования с одновременной атрофией фолликулов специфической паренхимы селезенки (рисунок, а). При этом уменьшение объема специфической паренхимы иммунных органов коррелировало с нарастанием ХПН.

Глубокие изменения сосудистого русла и клеточного состава иммунных органов сопровождалось развитием делимфатизации Т- и В-зависимых зон (рисунок, б). В селезенке и лимфатических узлах при ХПН III степени уменьшается количество клеток-эффекторов (лимфоциты, плазматциты) с одновременным накоплением макрофагов в Т-зависимой зоне стромы этих органов.

При гистохимическом изучении выявили глубокие нарушения ферментативных процессов эндотелия синусоидов и клеток специфической паренхимы изученных органов. Прогрессирование ХПН сопровождается резким угнетением белково-синтетических процессов (НК) с одновременной активацией ферментов энергообеспечения и трансэндотелиального транспорта (НАДН₂; 5'-нуклеотидаза). Выявленные гистологические и гистохимические изменения в изучаемых органах коррелировали с изменениями популяционного состава и функциональной активности лимфоцитов. Иммунологическое изучение лимфоцитов селезенки и периферической крови показало, что уже при ХПН I степени происходит резкое изменение их функционального состава клеточного и гуморального иммунитета. Происходило усиление супрессорной активности лимфоцитов не только селезенки, но и периферической крови. Это сопровождалось значительным подавлением пролиферативного ответа лимфоцитов на Т- и В-клеточные митогены (таблица). Для лиц, страдавших ХПН II степени, было характерным резкое повышение спонтанной и Кон-А индуцированной супрессорной активности лимфоцитов селезенки. При этом отмечалось снижение спонтанного включения Н-тимидина лимфоцитами периферической крови. Угнетение пролиферативной активности лимфоцитов проявлялось снижением ответа их на Т-клеточ-

ный митоген — ФГА. Нарастание интоксикации организма при III степени ХПН сопровождалось глубоким угнетением пролиферативной активности лимфоцитов как селезенки, так и периферической крови в отношении Т(ФГА и Кон-А)- и В(ЛПС)-клеточных митогенов. При этом сопоставление супрессорной и пролиферативной активности лимфоцитов выявляло разнонаправленность их реакции на поликлональные митогены.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные данные свидетельствуют о существенной роли функциональной активности лимфоцитов в развитии и прогрессировании хронической почечной недостаточности. Как показали результаты, имеются определенная закономерность и различия в популяционном составе клеток-эффекторов селезенки и периферической крови при хронической почечной недостаточности. Известно, что лимфоциты осуществляют физиологическую регенерацию ткани, в том числе пролиферацию клеток нефрона [1, 3, 5, 6]. Можно предположить, что снижение пролиферативной активности лимфоцитов будет влиять на скорость развития лимфатических и некробиотических изменений в прогрессировании хронической почечной недостаточности. Особенно важным, в связи с этим, является то, что снижение пролиферативной активности лимфоцитов на нашем материале сопровождалось усилением функциональной активности Т-супрессоров. Вероятнее всего, это можно объяснить функцией Т-супрессоров по обеспечению спада пролиферативной волны в регенерирующем органе. Если в условиях нормы в организме имеет значение соотношение лимфоцитов со стимулирующими и подавляющими свойствами, то при развитии патологии, когда нарушается физиологическая регенерация ткани почек из-за общего снижения функциональной активности популяции лимфоцитов, ответственных за нее, это соотношение резко меняется. Усиление функциональной активности Т-супрессоров возможно связано и с попыткой подавить пул активированных быстроделющихся Т-лимфоцитов, способных продуцировать ИЛ-6 с последу-

ющей цитокиновой стимуляцией пролиферации мезангиальных клеток и склерозированием гломерулярного аппарата нефрона.

Таким образом, повышение функциональной активности Т-супрессоров в условиях прогрессирования хронической почечной недостаточности может иметь положительное значение, направленное на попытку замедлить процессы склерозирования и поддержать репаративную регенерацию клеток нефрона. Однако одной этой функции лимфоцитов не хватает для замедления темпа прогрессирования почечной недостаточности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, выявляется определенная закономерность в развитии и прогрессировании хронической почечной недостаточности. Найденные изменения в популяционном составе и функциональной активности лимфоцитов при хронической почечной недостаточности позволяют предположить, что снижение пролиферативной активности лимфоцитов связано не только с прямым воздействием БАВ, но и, вероятно, с усилением иммунорегуляторных клеток (Т-супрессоров) на другие популяции лимфоцитов.

Исследование показало, что изменения, найденные в селезенке и периферической крови, носят однонаправленный характер и находят свое отражение в нарушении популяционного состава лимфоцитов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бабаева А.Г., Шутко А.Н., Ракитянская И.А. и др. Кинетика субпопуляций лимфоидных клеток в селезенке мышей в ранние сроки после односторонней нефрэктомии // *Арх. пат.*—1993.—Т. 55, № 1.—С. 62—64.
2. Бабаева А.Г. Прошлые, настоящие и будущие проблемы лимфоидной регуляции пролиферации нелимфоидных клеток // *Бюл. exper. биол.*—1995.—№ 9.—С. 230—234.
3. Рябов С.И., Ракитянская И.А., Шутко А.Н. Почка и система иммунитета.— Л.: Наука, 1989.—150 с.
4. Рябов С.И., Ракитянская И.А., Шутко А.Н., Шатина Н.Н. Концепция морфообразовательной функции лимфоцитов и ее значение для практики // *Общая биология. Проблемы адаптации биологических систем к экстремным факторам. Доклады МОИП.*—М., 1991.—С. 62—65.
5. Рябов С.И., Ракитянская И.А., Никитина Н.А. Новое о патогенезе хронического гломерулонефрита // *Тер. арх.*—1994.—Т. 66, № 12.—С. 33—36.
6. Horii Y., Muzaguchi A., Iwano M. et al. Involvement of IL-6 in mesangial proliferative glomerulonephritis // *J. Immunol.*—1989.—Vol. 143.—P. 3349—3955.

© Коллектив авторов, 1997
УДК 577.156:612.014.462:597.82

Я.Ю.Багров, Н.И.Дмитриева, Н.Б.Манусова

РОЛЬ ТИРОЗИНОВЫХ ПРОТЕИНКИНАЗ В РЕГУЛЯЦИИ АНТИДИУРЕТИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА АРГИНИН-ВАЗОПРЕССИНА

Ya. Yu. Bagrov, N. I. Dmitrieva, N. B. Manusova

THE ROLE OF TYROSINE PROTEIN KINASES IN THE CONTROL OF ANTIDIURETIC EFFECT OF ARGININE VASOPRESSIN

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

РЕФЕРАТ

Исследовали роль тирозиновых протеинкиназ (ТК) в регуляции водного транспорта, стимулированного аргинин-вазопрессином (АВП) и его аналогами, в мочевом пузыре лягушки *Rana temporaria*. Было показано, что ТК оказывает тормозящее влияние на стимулированный АВП водный транспорт на этапах, предшествующих образованию цАМФ, и усиливает его на последующих этапах. В процессе регуляции стимулированного АВП водного транспорта вовлекаются по крайней мере две формы ТК с различными свойствами. Вовлечение ТК в передачу сигнала от рецепторов АВП не связано с их активацией.

Ключевые слова: водный транспорт, аргинин-вазопрессин, циклический аденозинмонофосфат, тирозинкиназы, мочевой пузырь лягушки.

ABSTRACT

The role of tyrosine protein kinases (TPK) in the regulation of water transport stimulated by arginine vasopressin (AVP) and its analogs in the urinary bladder of frog *Rana temporaria* has been studied. It was shown that TPK had an inhibiting influence on the AVP-stimulated water transport at the stages preceding the formation of cAMP and increased it at the following stages. It was found that At least two forms of TPK with different properties were involved in the control of AVP-stimulated water transport. The involvement of TPK into signal transduction from AVP receptors seems to be independent of their action.

Key words: water transport, arginine vasopressin, cAMP, tyrosin kinase, frog bladder.

ВВЕДЕНИЕ

Тирозиновые протеинкиназы, или тирозинкиназы, являются важным компонентом в цепи внутриклеточных реакций, связанных с регуляцией сосудистого тонуса, клеточного роста и пролиферации клеток различного типа [9]. Все эти процессы стимулируются многими агентами, в том числе и аргинин-вазопрессином [10, 11]. В настоящее время описаны свыше 20 видов тирозинкиназ [9], которые можно условно разделить на 2 категории — рецепторные, или мембранно-связанные, и цитоплазматические формы. Первые связаны с рецепторами инсулина и многочисленных ростовых факторов, функция цитоплазматических форм известна меньше. Эти тирозинкиназы являются компонентами сложного каскада внутриклеточных реакций, в которых участвует протеинкиназа C и так называемые митоген-активируемые протеинкиназы (МАР-киназы) [6]. Один из наиболее часто употребляемых

ингибиторов тирозинкиназ — генистеин — угнетает как мембранно-связанные, так и цитоплазматические формы фермента. Другой ингибитор — эрбстатин — обладает избирательным действием по отношению к рецепторным формам тирозинкиназ [20]. Вазопрессорный эффект аргинин-вазопрессиона и стимулированные им рост и пролиферация гладкомышечных элементов осуществляются через рецепторы V_1 , сопряженные с фосфолипазой C и вызывающие повышение содержания внутриклеточного кальция и активацию протеинкиназы C. Уже упомянутые МАР-киназы принимают участие в передаче сигнала от рецепторов вазопрессиона типа V_1 [3]. Антидиуретический эффект вазопрессиона реализуется через рецепторы типа V_2 , сопряженные с ГТФ-связывающими белками и аденилатциклазой. Их активация приводит к увеличению содержания в клетках, чувствительных к гормону, циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) с последующей активацией протеинкиназы A [4].

В клетках, чувствительных к аргинин-вазопрессину, обнаруживают рецепторы обоих типов. Системы проведения сигналов от рецепторов V_1 и V_2 могут взаимодействовать между собой. При этом компоненты передачи сигнала от рецепторов V_1 оказывают на передачу антидиуретического сигнала как тормозящее [2, 17], так и активирующее действие [1, 12].

Хотя вазопрессин стимулирует рост и пролиферацию клеток через рецепторы типа V_1 , есть данные об участии в этих процессах, стимулированных другими агентами, цАМФ, важного компонента цепи внутриклеточных реакций, связанных с рецептором V_2 [7].

В предыдущей работе нами было показано [1], что ингибитор тирозинкиназы генистеин потенцирует действие аргинин-вазопрессина и ряда его функциональных аналогов на транспорт воды через стенку мочевого пузыря амфибий. Однако эта работа была выполнена с использованием только генистеина, который является неселективным ингибитором тирозинкиназ. Сравнение эффекта генистеина с действием ингибитора рецепторных форм тирозинкиназы эрбстатина позволило бы выяснить, какие формы фермента вовлекаются в регуляцию антидиуретического эффекта.

Прямых доказательств связи тирозинкиназ с рецепторами вазопрессина нет, хотя выше уже приводились данные, указывающие на их участие в эффектах, вызываемых стимуляцией рецепторов типа V_1 . Ранее нами было обнаружено, что протеинкиназа С, известная как один из тормозных регуляторов проведения сигнала от рецепторов V_2 , может выступать и в роли активатора этого сигнала [1]. Это необычное для протеинкиназы С действие наблюдается при стимуляции этого фермента со стороны апикальной мембраны мочевого пузыря амфибий. Между тем, именно на конечных этапах передачи сигнала от рецепторов аргинин-вазопрессина, т. е. вблизи апикальной мембраны, обнаружено синергическое взаимодействие протеинкиназы С и тирозинкиназы [3].

Известно, что агонист пуринорецепторов P_1 аденозин-5'-трифосфат (АТФ) обладает как сильным митогенным свойством [8], так и способностью подавлять антидиуретический эффект вазопрессина [15]. Однако данных об участии тирозинкиназ в многочисленных эффектах АТФ нет.

В связи с изложенными фактами, нам казалось интересным исследовать: 1) участие тирозинкиназ в проведении сигнала от рецепторов V_2 ; 2) роль тирозинкиназ во взаимодействии сигнальных систем, связанных с рецепторами V_1 и V_2 аргинин-вазопрессина; 3) участие и роль тирозинкиназы в подавлении антидиуре-

тического эффекта аргинин-вазопрессина аденозин-5'-трифосфатом.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование было проведено на мочевых пузырях лягушки *Rana temporaria* L., выделенных по методу Bentley [5]. Опыты проводились в осенне-зимнее время, когда получаются наиболее стабильные результаты. Для обездвижения животных разрушали головной и спинной мозг. Во время препаровки мочевые пузыри лягушек, являющиеся аналогом дистального сегмента нефрона млекопитающих, разделяли на две половины, которые заполняли разведенным в 5 раз раствором Рингера для холоднокровных следующего состава (мм): Na^+ 112; K^+ 5,6; Ca^{++} 0,89; Cl^- 113; $H_2PO_4^-$ 0,6; HPO_4^{+} 2,4; рН 7,3; 220 мосм. Осмотический градиент между инкубационной средой и внутренним содержимым пузыря составлял 176 мосм/л. Оценку водного потока по осмотическому градиенту производили гравиметрическим методом и выражали в мкл/см² стенки пузыря. В процессе работы одна половинка пузыря служила контролем для другой. Для стимуляции водного потока использовали аргинин-вазопрессин (Sigma), селективный активатор рецепторов V_2 — десмопрессин (Spofa-Praga), активатор аденилатциклазы форсколин, вторичный посредник вазопрессина циклический аденозинмонофосфат фирмы Sigma. Для стимуляции водного потока применяли также метод осмотической гипертонизации наружной среды (300 мосм маннита), воспроизводящий внутриклеточные эффекты вазопрессина [14]. Использовали также ингибиторы тирозинкиназ генистеин и эрбстатин (RBI), активатор протеинкиназы С РМА и ее ингибитор стауроспорин фирмы Sigma, агонист пуриновых рецепторов P_2 аденозин-5'-трифосфат (RBI). Все эти препараты, кроме РМА, добавляли в наружную среду, РМА вводили в просвет пузыря.

Результаты экспериментов обрабатывали с помощью парного и непарного критериев Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Как видно из рис. 1, генистеин (10 мкм) оказывал выраженное потенцирующее действие на гидроосмотический эффект вазопрессина, десмопрессина, форсколина и гиперосмолярности наружной среды. Однако в тех же концентрациях генистеин снижал величину осмотического водного потока, стимулированного цАМФ. Этот эффект генистеина наблюдался как при рН 7,3, так и при его повышении до 8,0 (рис. 2). В от-

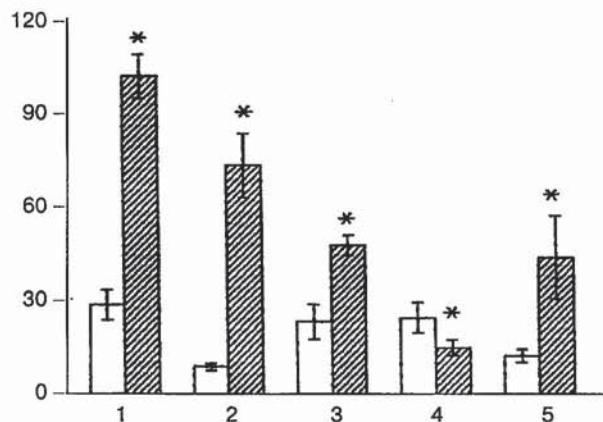


Рис. 1. Влияние генистеина на стимулированный различными агентами водный транспорт в мочевом пузыре лягушки.

По оси абсцисс — стимуляторы потока: 1 — аргинин-вазопрессин, 0,5 мкмоль; 2 — десмопрессин, 1 мкмоль; 3 — форсколин, 50 мкмоль; 4 — цАМФ, 80 мкмоль; 5 — маннит, 300 ммоль. Светлые столбики — контроль: стимулятор потока; заштрихованные столбики — опыт: стимулятор потока на фоне генистеина (10 мкмоль); по оси ординат — поток воды, мкл/см² за 60 мин; n — 6—8; звездочка — $p < 0,02$ (парный критерий Стьюдента).

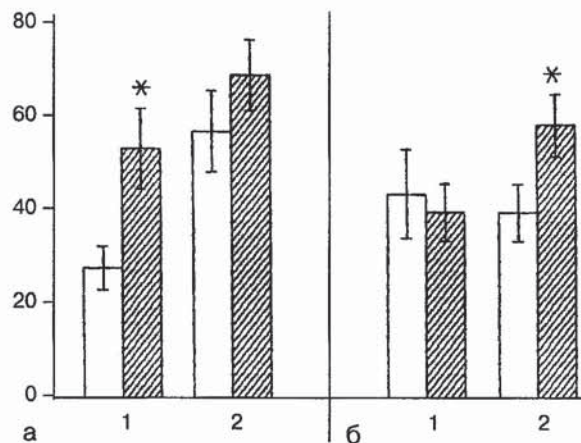


Рис. 2. Влияние ингибиторов тирозинкиназы генистеина (а) и эрбстатина (б) на стимулированный аргинин-вазопрессином (0,5 мкмоль) водный транспорт при различных значениях pH наружного раствора среды инкубации.

По оси абсцисс — светлые столбики — контроль: аргинин-вазопрессин; заштрихованные столбики — опыт: аргинин-вазопрессин на фоне ингибиторов тирозинкиназы: 1 — при pH 7,3; 2 — при pH 8,0; n — 6—8; звездочка — $p < 0,05$ (парный критерий Стьюдента); по оси ординат — поток воды, мкл/см² за 60 мин.

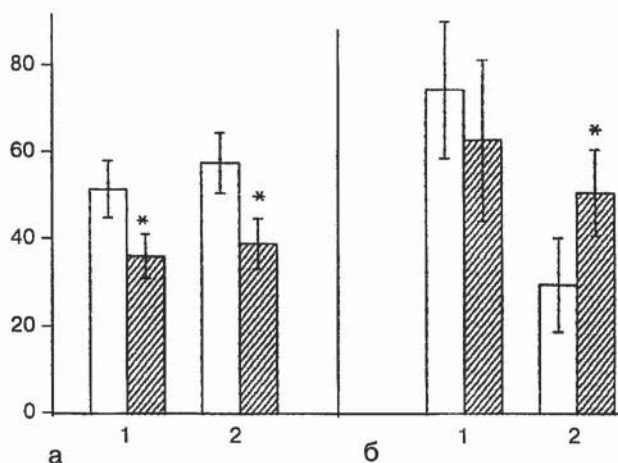


Рис. 3. Влияние ингибиторов тирозинкиназы генистеина (а) и эрбстатина (б) на стимулированный цАМФ (80 мкмоль) водный транспорт при различных значениях pH наружного раствора среды инкубации.

По оси абсцисс — светлые столбики — контроль: цАМФ; заштрихованные столбики — опыт: цАМФ на фоне ингибиторов тирозинкиназы: 1 — при pH 7,3; 2 — при pH 8,0; n — 6—8; звездочка — $p < 0,05$ (парный критерий Стьюдента); по оси ординат — поток воды, мкл/см² за 60 мин.

личие от генистеина, эрбстатин в той же концентрации потенцировал эффект вазопрессина только при pH 8,0. При этих же значениях pH эрбстатин не только не угнетал гидроосмотическое действие цАМФ, но, в противоположность генистеину, потенцировал его (рис. 3). Таким образом, эрбстатин — препарат, угнетающий только рецепторные формы тирозинкиназ, оказывает на эффект вазопрессина и особенно цАМФ действие, резко отличное от действия генистеина. Можно предполагать, что усиливающее влияние на передачу сигнала на этапах,

следующих за образованием цАМФ, оказывает цитоплазматическая форма тирозинкиназы.

Следующая серия опытов была посвящена исследованию роли тирозинкиназы в потенцирующем влиянии протеинкиназы С на водный поток, стимулированный вазопрессином. Как видно из рис. 4, введение активатора протеинкиназы С РМА в просвет мочевого пузыря усиливает гидроосмотический эффект вазопрессина. В присутствии же генистеина влияние РМА становится ингибирующим. Следовательно, тирозинкиназа каким-то образом участвует в реализации активирующего действия протеинкиназы С на проведение антидиуретического сигнала от рецепторов вазопрессина.

Наконец, заключительным этапом работы было исследование роли тирозинкиназ в подавлении гидроосмотического эффекта вазопрессина, вызываемого АТФ. Как видно из рис. 5, генистеин достоверно снижает степень угнетения антидиуретического эффекта, вызванного АТФ (50 ммоль). Ингибитор же протеинкиназы С стауроспорин полностью восстанавливает эффект вазопрессина.

ОБСУЖДЕНИЕ

Итак, согласно результатам нашей работы, ингибитор тирозинкиназ генистеин в значительной степени усиливает эффект всех воздействий, вызывающих повышение проницаемости апикальной мембраны и водный поток по осмотическому градиенту за исключением цАМФ. Это указывает на существование негативного контроля передачи сигнала от рецепто-

ров вазопрессина со стороны тирозинкиназ. Осмотический поток, стимулированный цАМФ, в присутствии генистеина снижается. Таким образом, на этапах передачи сигнала от рецепторов вазопрессина, следующих после образования цАМФ, негативный контроль со стороны тирозинкиназы сменяется позитивным. Механизм и локализация потенцирующего действия тирозинкиназы на эффект цАМФ не ясен. Однако отсутствие ингибирующего действия на гидроосмотический эффект цАМФ у эрбстатина позволяет заключить, что позитивный контроль передачи сигнала от цАМФ осуществляет не рецепторная, а цитоплазматическая форма тирозинкиназы. В негативном же контроле передачи сигнала на этапах, предшествующих образованию цАМФ, участвуют обе формы фермента, имеющие различную рН-зависимость. Полученные нами данные об активирующем действии тирозинкиназы на этапах передачи антидиуретического сигнала, следующих за образованием цАМФ, согласуются с фактом участия тирозинкиназы в усилении антидиуретического эффекта аргинин-вазопрессина при добавлении активатора протеинкиназы С с мукозной стороны пузыря, т. е. вблизи апикальной мембраны. Этот эффект протеинкиназы С нуждается в дополнительном разъяснении. Общепринято, что этот фермент оказывает тормозящее действие на передачу сигнала от «антидиуретических» рецепторов вазопрессина — V_2 [4]. Но, как выяснилось, эти выводы относятся только к результатам воздействия на протеинкиназу С со стороны базальной мембраны. Если же агенты, модулирующие активность протеинкиназы, добавляются к мукозной поверхности мочевого пузыря, т. е. со стороны апикальной мембраны, то можно обнаружить усиливающее влияние протеинкиназы С на водный транспорт, стимулированный вазопрессином [1, 12]. Обнаруженное нами участие в этом процессе тирозинкиназы согласуется с результатами исследования [3], согласно которому, в области апикальной мембраны тирозинкиназа и протеинкиназа С действуют в едином ансамбле.

Чем же активируется тирозинкиназа при различных способах стимуляции водного потока? Есть данные об участии тирозинкиназы в эффектах, осуществляемых при активации рецепторов типа V_1 , но роль этих рецепторов мы можем исключить, так как генистеин потенцирует и эффект селективного агониста рецепторов V_2 — десмопрессина. Вообще роль рецепторов аргинин-вазопрессина в активации тирозинкиназы мы можем подвергнуть серьезному сомнению, так как ее угнетение генистеином вызывает рост гидроосмотических эффектов форсколина и осмотической гипертонии, вызванной маннитом, в которых рецепторы не участвуют. Со времени нашей первой статьи, где мы предположили осмотическую природу активации тирозинкиназ, появились серьезные доказательства такой возможности [18]. Понижающая объемная регуляция, в которой участвует тирозинкиназа [18], возникает в клетках, чувствительных к вазопрессину после повышения проницаемости апикальной мембраны и входа воды в клетки.

Исследование роли тирозинкиназы в ингибирующем действии АТФ на стимулированный вазопрессином водный поток не только раскрывает, по крайней мере, частично механизмы этого действия, но лишний раз подчеркивает односторонность эффектов тирозинкиназы и протеинкиназы С.

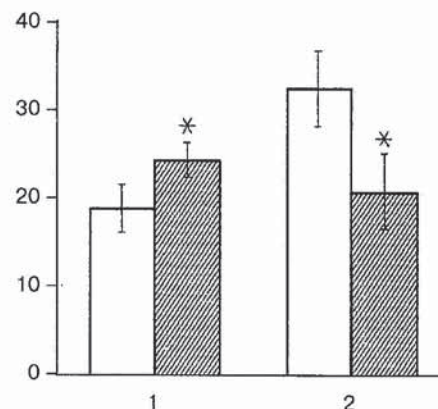


Рис. 4. Влияние генистеина на потенцирование активатором протеинкиназы С (РМА) стимулированного аргинин-вазопрессином (0,5 мкмоль) водного транспорта в мочевом пузыре лягушки.

По оси абсцисс — 1 — светлый столбик — контроль: аргинин-вазопрессин; заштрихованный столбик — опыт: аргинин-вазопрессин на фоне РМА в мукозном растворе (50 нмоль); 2 — светлый столбик — контроль: аргинин-вазопрессин на фоне генистеина (10 мкмоль); заштрихованный столбик — опыт: аргинин-вазопрессин на фоне генистеина (10 мкмоль) в серозном и РМА в мукозном растворе (50 нмоль). $n = 6-8$; звездочка — $p < 0,05$ (парный критерий Стьюдента); по оси ординат — поток воды, мкл/см² за 60 мин.

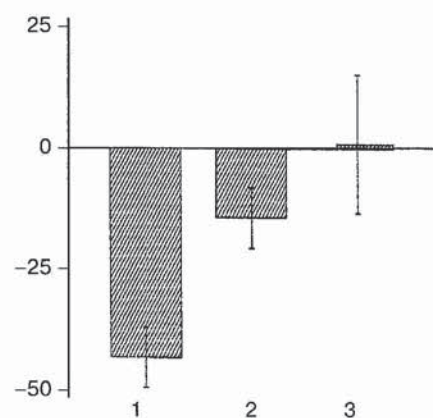


Рис. 5. Влияние генистеина и стауроспорина на торможение аденозинтрифосфатом (АТФ) стимулированного аргинин-вазопрессином (0,5 мкмоль) водного транспорта в мочевом пузыре лягушки.

По оси абсцисс — аргинин-вазопрессин (0,5 мкмоль) на фоне: 1 — АТФ (50 мкмоль); 2 — генистеина (10 мкмоль) и АТФ (50 мкмоль); 3 — стауроспорина (10 нмоль) и АТФ (50 мкмоль); по оси ординат — изменения водного транспорта (%) по отношению к контрольному уровню, который соответствует эффекту 0,5 мкмоль аргинин-вазопрессина (0 на оси ординат).

Наиболее интригующие результаты работы касаются факта стимулирующего влияния тирозинкиназы и протеинкиназы С на конечные этапы передачи сигнала

от рецепторов вазопрессина. Исследованию механизмов этого явления будут посвящены наши дальнейшие исследования, поскольку конечная часть передачи сигнала от рецепторов типа V_2 между образованием цАМФ и встраиванием водных каналов остается наименее изученной.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение роли тирозинкиназ в физиологии и патологии почек и водно-солевого обмена может позволить уточнить не только механизмы антидиуреза, но и другие стороны действия аргинин-вазопрессина. Принимая участие в каскаде клеточных реакций, стимулирующих пролиферацию мезангия, тирозинкиназы могут быть существенным компонентом прогрессирования сосудистых и воспалительных заболеваний почек [21]. С другой стороны, тирозинкиназа при тяжелом ишемическом повреждении участвует в процессах регенерации [19]. Не исключено, что прямое участие аргинин-вазопрессина как в прессорной реакции, так и в гипертрофии и гиперплазии сосудистых гладких мышц, опосредованное через тирозинкиназу, может объяснить давно описанную, но до сих пор непонятную роль этого гормона в развитии злокачественной гипертензии [13]. Избирательное фармакологическое воздействие на активность тирозинкиназ может позволить не только замедлить опухолевый рост и развитие нефросклероза, но и стимулировать процессы регенерации при острой патологии почек.

ЛИТЕРАТУРА

- Багров Я.Ю., Дмитриева Н.И., Манусова Н.Б. О роли протеинкиназы C и мускариновых холинорецепторов в стимулированном вазопрессином водном транспорте // Экспер. клин. фармакол.—1995.—Т. 58, № 4.—С. 33—35.
- Наточин Ю.В., Парнова Р.Г., Фирсов Д.Л., Шахматова Е.И. Внутриклеточные сигнальные системы в механизме антидиуретического действия вазопрессина // Биол. мембраны.—1991.—Т. 8.—С. 1215—1216.
- Aharanovitz O., Granot Y. Stimulation of mitogen-activated protein kinase and Na^+/H^+ exchanger in human platelets differential effect of phorbol ester and vasopressin // JBC.—1996.—Vol. 271, № 28.—P. 16494—16499.
- Ausiello D.A., Scorecki K.L., Verkman A.S., Bonventre J.V. Vasopressin signaling in kidney cells // Kidney Int.—1986.—Vol. 31.—P. 511—529.
- Bentley P.J. The effects of neurohypophyseal extracts on the water transfer across the wall of isolated urinary bladder of the toad *Bufo marinus* // J. Endocrinol.—1958.—Vol. 17.—P. 201—204.
- Boremeyer D., Sorokin A., Dunn M. Multiple intracellular MAP kinase signaling cascade // Kidney Int.—1996.—Vol. 49, № 5.—P. 1187—1198.
- Dumont J.E., Janiaux J.C., Roger P.P. The cyclic AMP-mediated stimulation of cell proliferation // TIPS.—1989.—Vol. 14.—P. 67—71.
- Erlinge D., Yoo H., Edvinsson L., Reis D.J., Wahlestedt C. Mitogenic effects of ATP on vascular smooth muscle cells vs. other growth factors and sympathetic cotransmitters // Amer. J. Physiol.—1993.—Vol. 265.—P. H1089—H11097.
- Hanks S.K., Hunter T. Protein kinase 6: the eucariotic protein kinase superfamily: kinase catalytic domain structure and classification // FASEB J.—1995.—Vol. 9, № 8.—P. 576—596.
- Kaplan N., DiSalvo J. Coupling between [arginine 8]-vasopressin-activated increases in protein tyrosine phosphorylation and cellular calcium in A7r5 aortic smooth muscle cells // Arch. Biochem. Biophys.—1996.—Vol. 328, № 2.—P. 271—280.
- Laniyonu A.A., Saifeddine M., Yang S-G., Hollenberg M.D. Tyrosine kinase inhibitors and the contractile action of G-protein-linked vascular agonists // Can. J. Physiol.—1994.—Vol. 72, № 9.—P. 1075—1085.
- Masur S.K., Massardo S. ADH and phorbol ester increase immunolabeling of the toad bladder apical membrane by antibodies made to granules // J. Membr. Biol.—1987.—Vol. 96.—P. 193—198.
- Mohring Y., Mohring B., Petri M., Haack D. Vasopressor role of ADH in the pathogenesis of malignant dog hypertension // Amer. J. Physiol.—1977.—Vol. 232.—P. F260—F269.
- Ripoche P., Bourguet J., Parisi M. The effect of hypertonic media on water permeability of frog urinary bladder. Inhibition by catecholamines and prostaglandin E2 // J. Gen. Physiol.—1973.—Vol. 51, № 1.—P. 110—125.
- Rouse D., Leite M., Suki W.N. ATP inhibits the hydrosmotic effect of AVP in rabbit CCN: evidence for a nucleotide P_2 receptor // Amer. J. Physiol.—1994.—Vol. 267, № 2.—P. F289—F295.
- Rozengurt E. Early signals in the mitogenic response // Science.—1986.—Vol. 234.—P. 161—166.
- Schlondorff D. Interactions of vasopressin with calmoduline and protein kinase C in Vasopressin, ed. by Schrier R.V.—Raven press, New York: 1985.—P. 113—123.
- Tilly B.C., van den Berghe N., Tertoolen L.G.I. et al. Protein tyrosine phosphorylation is involved in osmoregulation of ionic conductances // JBC.—1993.—Vol. 268, № 27.—P. 19910—19922.
- Tsao T., Hsu F.W., Rabkin R. IGF-1 receptor binding, autophosphorylation, and activity in kidney and muscle of acutely uremic rats // Amer. J. Physiol.—1997.—Vol. 272, № 3.—P. F325—F332.
- Tsunoda Y., Modlin I.M., Goldenberg J.R. Tyrosine kinase activities in the modulation of stimulated parietal cell acid secretion // Amer. J. Physiol.—1993.—Vol. 264.—P. G351—G356.
- Wolf G., Neilson E.G. Molecular mechanisms of tubulointerstitial hypertrophy and hyperplasia // Kidney Int.—1991.—Vol. 39, № 3.—P. 401—420.

© Коллектив авторов, 1997
УДК 616.612-018-092.9:613.26-099

Р.В.Бабахян, Т.А.Костырко, А.Е.Сафрай, О.Д.Ягмуров

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ МОРФОЛОГИЯ ПРОКСИМАЛЬНЫХ И ДИСТАЛЬНЫХ КАНАЛЬЦЕВ ПОЧЕК ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИНТОКСИКАЦИИ ПСИЛОЦИБИНСОДЕРЖАЩИМИ ГРИБАМИ

Babakhanyan R.V., Kostyrko T.A., Safrai A.E., Jagmourov O.D.

FUNCTIONAL MORPHOLOGY OF PROXIMAL AND DISTAL TUBULES DURING EXPERIMENTAL POISONING BY PSILOCYBINE-CONTAINING MUSHROOMS

Кафедры судебной медицины и правоведения, патологической анатомии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова, Россия

РЕФЕРАТ

Проведено количественное гистохимическое исследование активности ферментов СДГ, ЛДГ, НАДН₂-дегидрогеназы, КФ, 5'НУК в проксимальных и дистальных канальцах почек, а также ЩФ в эндотелии перитубулярных капилляров у экспериментальных животных, подвергнутых моделированию хронической интоксикации псилоцибинсодержащими грибами. Показано, что введение этих грибов существенно влияет на митохондриальные и цитоплазматические окислительно-восстановительные процессы в почках, что может отражать специфическое непосредственное воздействие наркотических алкалоидов, содержащихся в псилоцибинсодержащих грибах.

Ключевые слова: псилоцибинсодержащие грибы, проксимальные и дистальные канальцы, ферменты.

ABSTRACT

The article presents quantitative histochemical investigation of activity of succinate dehydrogenase (SDH), lactate dehydrogenase (LDH), nicotinamide adenine denucleotide diaphorase (NADH₂), 5'nucleotidase (5'nuc), acid phosphatase (AcPase) in kidney proximal and distal tubules and also alkaline phosphatase (AlPase) in the endothelium of peritubular vessels during experimental poisoning by psilocybine-containing mushrooms (*Psilocybe semilanceata*). It was found that these mushrooms had substantial influence on the mitochondrial and cytoplasmic processes of oxidation and restoration in the kidneys. These findings showed specific effects of narcotic alkaloids in psilocybine-containing mushrooms.

Key words: psilocybine-containing mushrooms, proximalis and distalis canalis, enzymes.

ВВЕДЕНИЕ

Среди большого количества наиболее часто встречающихся отравлений грибами в последнее время в судебно-медицинской и клинической практике нередки случаи отравлений псилоцибинсодержащими грибами.

На территории России обнаружены три вида этих грибов, причем ареал распространения одного из них — *Psilocybe semilanceata* — включает в себя и Ленинградскую область.

В псилоцибинсодержащих грибах имеется большое количество разнообразных биологически активных веществ, однако их наркотическое действие обусловлено наличием в них псилоцибина и псилоцина [3, 4, 6].

Псилоцибинсодержащие грибы используются в основном молодыми людьми с целью достижения наркотического эффекта. Среди лиц, употребляющих галлюциногенные препараты, они известны как «магические грибы». Кроме того, поскольку псилоцибин и псилоцин по действию сходны с диэтиламидом лизергиновой кислоты, нередко псилоцибинпродуцирующие грибы называют «ЛСД», «кислота», «трип».

Изучаемые грибы являются одними из наиболее известных галлюциногенных, психомиметических средств, относящихся к классу препаратов, которые вызывают симптомы, напоминающие психоз.

Клиническая картина отравлений псилоцибинсодержащими грибами включает в себя раз-

личные расстройства ЦНС — галлюцинации, эйфорию, потерю чувства реальности и умения ориентироваться в ней, онейроидные состояния и другие изменения в процессах мышления и ощущения.

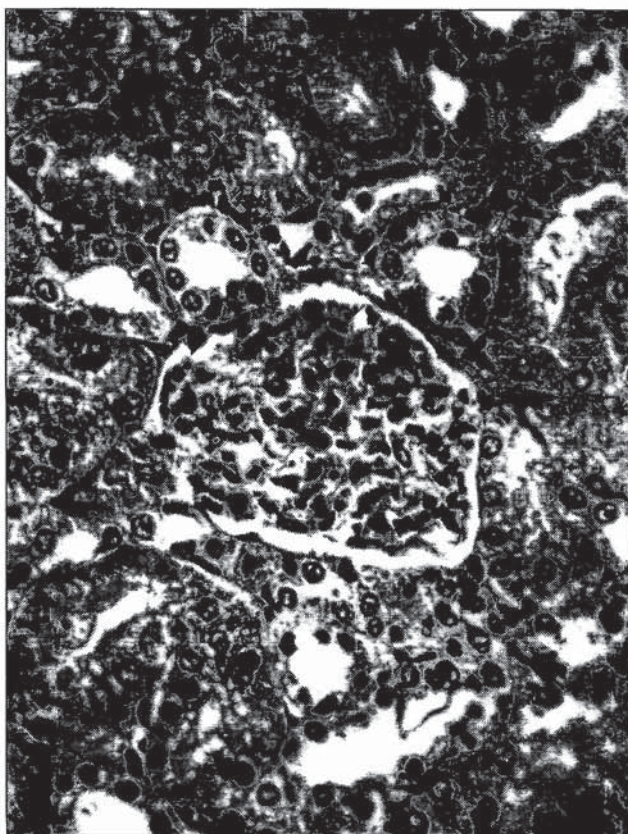
Под действием галлюциногенных грибов резко повышается внушаемость, сильно изменяется ощущение самого себя, иногда достигая степени деперсонализации [1, 2, 6].

Помимо эффектов на ЦНС, возникают и ряд вегетативных расстройств: мидриаз, рвота, тахикардия, тремор и др.

При отравлении псилоцибинсодержащими грибами описаны гипертермия, миалгии, метгемоглобинемия, диспноэ, а также нарушение функции почек [2, 5, 6].

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для создания экспериментальной модели хронической интоксикации псилоцибинсодержащими грибами 35 крысам-самцам в течение 3 дней в желудок через зонд вводили взвесь высушенных измельченных грибов рода *Psilocybe semilanceata* в дозе 1500 мг/кг. Контрольным животным (в количестве 10) вводили аналогичный объем физиологического раствора.



Почка. Видны выраженная белковая дистрофия эпителия проксимальных и дистальных канальцев, а также пролиферация мезангиальных клеток клубочка с увеличением мезангиального матрикса.

Окраска гематоксилином и эозином. Микрофото. Ув. 400.

После забоя кусочки ткани почек замораживали в жидком азоте. В микротоме-криостате МК-25 изготавливали срезы толщиной 10 мкм, на которых выявляли следующие ферменты: сукцинатдегидрогеназу (СДГ), лактатдегидрогеназу (ЛДГ) по Нахлассу и Зелигману, НАДН₂-дегидрогеназу с помощью реакции с тетранитросиним тетразолием, кислую фосфатазу (КФ), щелочную фосфатазу (ЩФ), 5'-нуклеотидазу (5'-НУК) методом азосочетания.

Активность ферментов оценивали количественно прямым методом цитоспектрофотометрии в перинуклеарных участках в апикальных и базальных отделах цитоплазмы эпителия проксимальных и дистальных канальцев и в эндотелии перитубулярных капилляров. На каждом препарате проводили измерение активности 100 точек. Параллельно кусочки ткани почек после фиксации в 10% нейтральном формалине заливали в парафин. Срезы толщиной 5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по ван Гизону и суданом III.

Статистическую обработку данных проводили на персональном компьютере IBM PC AT с использованием профилированного программного пакета «GB STATGRAPHIC».

Использовали методы вариационной и непараметрической статистики.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При гистологическом исследовании почек экспериментальных животных наиболее выраженные изменения в эпителии проксимальных и дистальных канальцев развивались к 3-му дню эксперимента. Отличительной особенностью последних была мозаичность диспротеиноза, что придавало просветам проксимальных и дистальных канальцев звездчатую форму. В эпителии проксимальных канальцев отмечалась зернисто-вакуольная дистрофия. Это сопровождалось резким набуханием цитоплазмы дистальных канальцев, местами достигающего до тубулорексиса. Жировая дистрофия чаще всего определялась в эпителии проксимальных канальцев, в виде характерных мелких и пылевидных включений, расположенных субнуклеарно.

В некоторых случаях в гломерулярном аппарате выявлялась пролиферация мезангиальных клеток и увеличение мезангиального матрикса. При этом в капсуле некоторых клубочков выявлялся серозный выпот.

Изучение стромального компонента выявило выраженные микроциркуляторные нарушения, проявляющиеся в виде полнокровия интермедулярной зоны и диапедезных кровоизлияний перигломерулярных зон (рисунок).

Количественный гистохимический анализ выявил существенные изменения активности

изучаемых ферментов (таблица). Приведенные результаты достоверны ($p < 0,05$).

Так, к 3-му дню опыта хроническая интоксикация псилоцибинсодержащими грибами вызывала достоверное повышение активности ЛДГ в эпителии как проксимальных, так и дистальных канальцев, по сравнению с контролем. Активность СДГ, напротив, резко снижалась по мере возрастания интоксикации.

Введение изучаемых грибов приводило также к достоверному однонаправленному снижению активности ферментов энергообеспечения (НАДН₂) по сравнению с контрольными животными. Наряду с этим, в эпителии дистальных канальцев наблюдалось резкое увеличение активности кислой фосфатазы.

В эндотелии гемомикроциркуляторного русла наблюдалось резкое снижение активности ферментов, характеризующих трансэндотелиальный транспорт. Причем снижение уровня 5'-НУК, по сравнению с контролем, сопровождалось таким же уменьшением активности ЩФ.

Таким образом, гистоэнзимологический анализ показал, что хроническая интоксикация псилоцибинсодержащими грибами наиболее резко изменяет метаболизм клеток нефротелия и выявляет некоторые специфические особенности изменений ферментативных процессов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Выявленные нами в исходе хронической интоксикации псилоцибинсодержащими грибами изменения клубочкового аппарата могут свидетельствовать о развитии гломерулита. Пролiferация мезангиальных клеток и увеличение мезангиального матрикса, как правило, происходят при значительной деструкции трехслойной базальной мембраны гломерулярного фильтра, как проявление репаративных процессов. С этих позиций обнаруженные нами изменения могут быть расценены как результат непосредственного влияния алкалоидов изучаемых грибов.

Полученные результаты показали, что хроническая интоксикация псилоцибинсодержащими грибами влияет как на митохондриальные, так и на цитоплазматические окислительно-восстановительные процессы, связанные с циклом Кребса, пентозофосфатным шунтом и системой анаэробного гликолиза.

Известно, что активация НАДН₂-дегидрогеназы предполагает усиление процессов внутриклеточного синтеза, направленного на обеспечение процессов компенсации. Поэтому резкое снижение активности НАДН₂-дегидрогеназы можно расценивать, как специфическое проявление непосредственного воздействия наркоти-

Влияние псилоцибинсодержащих грибов на активность ферментов в проксимальных и дистальных канальцах почек

Фермент (Е')	Контроль		Опыт	
	Проксимальные канальцы ($\bar{X} \pm m$)	Дистальные канальцы ($\bar{X} \pm m$)	Проксимальные канальцы ($\bar{X} \pm m$)	Дистальные канальцы ($\bar{X} \pm m$)
СДГ	24,4 $\pm$ 1,3	24,3 $\pm$ 1,25	16,4 $\pm$ 0,95	16,9 $\pm$ 1,4
ЛДГ	12,1 $\pm$ 0,6	13,9 $\pm$ 0,25	22,6 $\pm$ 1,6	22,3 $\pm$ 1,6
НАДН ₂	28,3 $\pm$ 1,1	30,6 $\pm$ 1,8	24,8 $\pm$ 1,7	24,5 $\pm$ 1,2
5'-НУК	13,5 $\pm$ 2,1	13,5 $\pm$ 1,3	9,8 $\pm$ 0,4	9,6 $\pm$ 0,6
ЩФ	20,9 $\pm$ 0,7	21,8 $\pm$ 0,63	13,4 $\pm$ 0,5	12,9 $\pm$ 0,5
КФ	15,1 $\pm$ 1,4	16,1 $\pm$ 1,1	18,3 $\pm$ 1,7	19,6 $\pm$ 1,5

ческих алкалоидов псилоцибинсодержащих грибов. Возможно, снижение активности СДГ, которое четко наблюдалось на 3-и сутки эксперимента, может быть связано с перегрузкой митохондрий эпителия канальцев ионами кальция. В литературе отмечено, что перегрузка митохондрий клеток приводит к срыву окислительного фосфорилирования и ведет к ингибированию активности дыхательных ферментов.

Под воздействием псилоцибинсодержащих грибов изменялась и активность ферментов трансэндотелиального транспорта. Снижение активности 5'-НУК, наблюдаемое на фоне повышения активности КФ, возможно также отражает непосредственное влияние этих грибов.

Снижение активности ферментов трансэндотелиального транспорта ведет к нарушению процессов энергообеспечения окислительного фосфорилирования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование показало, что хроническая интоксикация псилоцибинсодержащими грибами приводит к комплексному нарушению внутриклеточного метаболизма нефротелия проксимальных и дистальных канальцев, а также функционального состояния эндотелия микроциркуляторного русла сосудов стромы, что может привести к нарушению функции почек.

ЛИТЕРАТУРА

1. Каплан Г.И., Сэдок Б.Дж. Клиническая психиатрия: Пер. с англ.—М.: Медицина, 1994.—Т. 1.—С. 202—208.
2. Могош Г. Острые отравления. Диагноз и лечение: Пер. с рум.—Бухарест: Мед. изд-во, 1984.—С. 541—542.
3. Руководство по токсикологии отравляющих веществ / Ред. С.Н.Голиков и др.—М.: Медицина, 1972.—С. 322—324, 328—334.
4. Clark S. Isolation and Identification of drugs in pharmaceuticals, body fluid and postmortem material. Second Edition.—London.—1986.—P. 946.
5. Raff E., Halloran P.F., Kjellstrand C.M. Renal failure after eating «magic» mushroom // Canad. Med. Assoc. J.—1992.—Nov. 1.—Vol. 147 (9)—P. 1339—41.
6. Toxicologic Emergencies / Goldfrank L.R. et al.—Northwolk.—Pergamon Press USA.—1994.—P. 882, 884—885, 957.



© Ашот, 1997

© А. Коэн, 1997
УДК 616.61-076.001.81

А. Коэн

КРАТКИЙ ОБЗОР МЕТОДОВ ОЦЕНКИ ОСНОВНЫХ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ В БИОПТАТАХ ПОЧЕК

A.H. Cohen

OVERVIEW OF BASIC PATHOLOGIC PROCESSES AND METHODS OF EVALUATION OF RENAL BIOPSY

Медицинский факультет Калифорнийского университета, Лос-Анджелес, США

Ключевые слова: почки, биопсия, клубочек, методы окрашивания, световая микроскопия, иммуногистохимия, электронная микроскопия.

Key words: kidney, biopsy, glomerulus, histochemical stains, light microscopy, immunohistochemistry, electron microscopy.

ИССЛЕДОВАНИЕ ПОЧЕЧНОЙ ТКАНИ

Приготовление препаратов почек имеет свои особенности, что обусловлено уникальностью структуры и особенностями патологии почек. Для анализа изменений в клубочках следует применять несколько разных гистохимических методов и делать более тонкие срезы, чем при исследовании других тканей. Результаты окрашивания получаются лучше при использовании спиртового фиксатора Буэна (Dubosq-Brasil).

Чтобы разобраться в структуре и патологии клубочка, необходимо провести избирательное окрашивание компонентов экстрацеллюлярного матрикса (базальной мембраны и мезангиального матрикса). Окраска гематоксилин-эозином на парафиновых срезах не дает возможности достаточно четко отличить экстрацеллюлярный матрикс от цитоплазмы клеток. Выделить экстрацеллюлярный материал позволяют следующие методы: ШИК, он же PAS (реакция с Шифф-йодной кислотой или Periodic acid-Schiff, соответственно), PASM (periodic acid-methenamine silver; Jones) — серебрение по Джонсу и трехцветная окраска по Массону (Masson's trichrome) (табл. 1).

По методу ШИК базальные мембраны клубочковых капилляров, мезангиальный матрикс и базальные мембраны канальцев окрашиваются в красный цвет (ШИК-положительные), при серебрении по Джонсу те же компоненты окрашиваются в черный цвет, давая четкий контраст между положительно и отрицательно окрашивающи-

мися структурами. Мы предпочитаем трехцветную окраску по Массону с использованием анилинового синего: при помощи этого метода экстрацеллюлярный матрикс клубочка и базальные мембраны канальцев окрашиваются в синий цвет, и их легко отличить от клеток и «ненормального» материала, накапливающегося в патологических условиях. Реакцию с конго красным, окрашивание эластической ткани и другие методы окраски следует применять по показаниям. Толщина срезов для всех красок, кроме конго красного, должна быть не более 2—3 мкм, так как признаки патологии клубочков, особенно это касается клеточности, принято оценивать именно при такой толщине срезов.

Каждый метод окрашивания имеет свои преимущества и недостатки, и при исследовании почечной ткани, особенно биопсий, как правило, применяют все эти методы.

Для диагностики заболеваний клубочков необходимо иммуногистохимическое исследование почечной ткани. Для выявления иммуноглобулинов, комплемента (C), фибрина и других иммунных субстанций в почечной ткани и определения их локализации применяют иммунофлюоресценцию. При исследовании биопсийного, а, при наличии показаний, и другого материала из почечной ткани, мы используем обработанные флюоресцеином антитела к IgG, IgA, IgM, C1q, C3, альбумину, фибрину, каппа и лямбда легким цепям иммуноглобулинов. Положительная флюоресценция в клубочках может быть гранулярной или линейной. При

Таблица 1

Характер окрашивания различных структур почек

Структура	Метод окрашивания		
	Гематоксилин—эозин	ШИК (PAS)	PASM (по Джонсу)
Базальные мембраны капилляров клубочков и базальные мембраны канальцев	Розово-красные	Карминно-красные	Черные
Мезангиальный матрикс	Розово-красный	Карминно-красный	Черный
Коллаген интерстициального типа	Розово-красный	Светло-розовый	Серый
Цитоплазма эндотелиальных, мезангиальных, гладкомышечных и эпителиальных клеток	Розовая зернистая	Чисто розовая	Серо-розовая
Белковый материал (отложения)	Розовые или ярко-красные	Гомогенные бледно- или ярко-розовые, или отрицательное окрашивание	Гомогенные розовые или отрицательное окрашивание
Фибрин	Розовый или ярко-красный	Слабо положительное или отрицательное окрашивание	Розовый или отрицательное окрашивание
Ядра	Темно-синие	Темно-синие	Темно-синие

электронной микроскопии эквивалентом гранулярных отложений, независимо от механизма их появления, являются экстрацеллюлярно расположенные массы электронно-плотного материала. Гранулярные отложения можно увидеть и при световой микроскопии при трехцветной окраске по Массону, где они выглядят как ярко фуксинофильные (оранжевые или оранжево-красные) гомогенные структуры (табл. 2). При линейном свечении не всегда есть четкое соответствие со светомикроскопической и ультраструктурной картиной.

Для исследования почечной ткани применяют также *электронную микроскопию*. При диагностике заболеваний клубочков этот метод позволяет уточнить расположение депозитов и обнаружить очень мелкие депозиты, а также выявить повреждение структуры клеток. Иммунофлюоресценция и электронная микроскопия могут быть полезны также для диагностики изменений канальцев, интерстиция и сосудов.

ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ
СТРУКТУРЫ ПОЧЕК

Клубочки

Термины для описания выраженности изменений в клубочках представлены ниже.

В препарате изменения во многих клубочках	Очаговые изменения	Изменены не все клубочки (обычно менее 50% от общего числа клубочков)
	Диффузные изменения	Изменены все или почти все клубочки
Изменения в одном клубочке	Сегментарные изменения	Изменена часть клубочка
	Глобальные изменения	Изменен весь клубочек

Таблица 2

Гранулярные иммунные отложения в клубочке

Метод	Вид
Иммунофлюоресценция	Гранулярные отложения в мезангии и вдоль петель капилляров
Электронная микроскопия	Экстрацеллюлярные электронно-плотные отложения
Световая микроскопия	Ярко фуксинофильные отложения

Гиперклеточность. Гиперклеточность может быть вызвана как увеличением числа собственных клеток клубочка (мезангиальных и эндотелиальных), так и накоплением лейкоцитов в просветах клубочковых капилляров, под эндотелиальными клетками или в мезангии. Хотя это не совсем корректно, при увеличении числа клеток в сосудистом клубочке (tuft) обычно говорят о пролиферативном гломерулонефрите. Скопление клеток в мочевом пространстве называется полунунием.

Увеличение экстрацеллюлярного матрикса означает расширение мезангиального матрикса или утолщение базальной мембраны. Расширение матрикса может быть диффузным — примерно в одинаковой степени во всех дольках — или же в виде узелков. Утолщение базальной мембраны лучше оценивать при электронной микроскопии.

Склероз означает увеличение количества экстрацеллюлярного матрикса с облитерацией просветов клубочковых капилляров, когда весь клубочек или его часть выглядят как плотная масса. Развитие склероза в клубочке может быть связано как с накоплением коллагена в мочевом пространстве и облитерацией последнего, так и с увеличением экстрацеллюлярного матрикса в сосудистом клубочке. Термин «гло-

мерулосклероз» подразумевает, что клубочек склерозирован полностью. Термином «сегментарный гломерулосклероз» обозначают совершенно другой патологический процесс, кроме того, он входит в название одного из заболеваний клубочков. При сегментарном гломерулосклерозе (или сегментарном склерозе) изменена только часть капиллярных петель — просветы капилляров облитерированы за счет увеличения экстрацеллюлярного матрикса и/или за счет инсудативных изменений (больших преципитатов белков плазмы).

Полулуние — это скопление клеток и экстрацеллюлярного материала в мочевом пространстве. Полулуния возникают в результате тяжелого повреждения стенок клубочковых капилляров с нарушением их целостности и «проливанием» фибрина из поврежденных капилляров в мочевое пространство. Это приводит к пролиферации клеток париетального и, возможно, висцерального эпителия и накоплению моноцитов и других клеток крови в мочевом пространстве. Клеточный состав полулуний может быть различным в зависимости от типа заболевания и от того, повреждена базальная мембрана капсулы клубочка или нет. Полулуния обычно подвергаются организации. Если полулуние состоит из клеток и коллагена, оно называется фиброзно-клеточным, если представлено только коллагеном в мочевом пространстве — фиброзным. При организации полулуний петли клубочковых капилляров часто спадаются и деформируются.

Миграция на периферию и интерпозиция мезангия. При некоторых заболеваниях мезангиальные клетки и часто матрикс мигрируют из центральной части сосудистого клубочка на периферию по ходу капиллярных петель между эндотелием и базальной мембраной. При этом стенка клубочкового капилляра выглядит утолщенной и двухслойной. По ходу петли капилляра видны два слоя экстрацеллюлярного матрикса с одинаковыми тинкториальными свойствами: базальная мембрана и полоска мезангиального матрикса, расположенная между эндотелиальными клетками и мигрировавшими мезангиальными клетками (интерпозиция мезангия). Такой двухслойный или двухконтурный вид могут иметь, в зависимости от характера заболевания, отдельные петли или все капилляры клубочка.

Изменения клеток висцерального эпителия оцениваются при электронно-микроскопическом исследовании. При потере белка через стенку клубочковых капилляров меняется форма клеток; ножковые отростки сокращаются и разбухают, становятся неразличимыми —

сплошная масса цитоплазмы покрывает базальные мембраны клубочковых капилляров. Это — утрата или слияние ножковых отростков. Хотя ножковые отростки, принадлежащие расположенным рядом разным клеткам, и выглядят слившимися, в действительности клетки не сливаются, что доказано при сканирующей электронной микроскопии.

Канальцы

Атрофия канальцев приводит к неравномерному утолщению и сморщиванию базальных мембран канальцев еще до уменьшения размеров канальцев, поэтому утолщенные и сморщенные базальные мембраны, как правило, расцениваются как признак атрофии канальцев.

Цилиндры. Цилиндры в канальцах состоят преимущественно из белка Тамм—Хорсфалла — мукопротеина, продуцируемого клетками толстой восходящей части петли Генле. И в физиологических, и в патологических условиях этот белок может оседать в просветах канальцев с образованием цилиндров в дистальных отделах нефрона. Он может попадать в мочу в виде гиалиновых цилиндров. Белок Тамм—Хорсфалла лучше виден на срезах, окрашенных по методу ШИК (PAS), где он дает резко положительную реакцию. При патологии белок Тамм—Хорсфалла можно обнаружить в нетипичных местах (проксимальные отделы нефрона, интерстиций, сосуды).

Интерстиций

Острые процессы в интерстиции определяются наличием отека — на срезах, окрашенных по методу ШИК (PAS) или PASM, канальцы выглядят нормальными, но они как бы раздвинуты. «Нормальные» канальцы идентифицируют по неизменной базальной мембране. **Хронические процессы** в интерстиции характеризуются фиброзом и сопровождаются атрофией канальцев. Острый или хронический процесс в интерстиции не определяется по типу клеток воспаления (сегментно-ядерные лейкоциты или лимфоциты).

Артерии и артериолы

Изменения артерий и артериол за несколькими исключениями (тромботическая микроангиопатия, склеродерма) не являются специфичными для почек.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПОЧЕК

Иммунные. Многие клубочковые, а также некоторые тубулоинтерстициальные и сосуди-

стые повреждения являются иммуноопосредованными. Это может быть результатом как антительных, так и клеточных реакций. При заболеваниях у человека конкретная причина или антигенный стимул для иммунной реакции в большинстве случаев неизвестны.

Большинство гломерулопатий развиваются в результате антительно опосредованного повреждения: как вследствие взаимодействия антитела с антигеном — компонентом клубочка, так и в результате соединения антитела с каким-либо антигеном *in situ* или в кровотоке с последующим отложением иммунных комплексов в клубочке.

Антигены в *циркулирующих иммунных комплексах* могут быть эндогенного или экзогенного происхождения. Эндогенные антигены возникают при таких заболеваниях, как системная красная волчанка (СКВ), и ими могут стать компоненты ядра — ДНК, гистоны и т.п. Экзогенные — это обычно антигены различных микроорганизмов — продукты бактерий, антигены вирусов гепатита В и С, антиген малярии и т.п. Циркулирующие иммунные комплексы улавливаются или откладываются в клубочках — в мезангии или субэндотелиально на петлях капилляров, реже — субэпителиально. Точно определить локализацию депозитов можно только при электронной микроскопии. Для части заболеваний характерны отложения преимущественно с одной стороны базальной мембраны, в то время как при других заболеваниях бывают отложения более, чем одной локализации. Если откладываются иммунные комплексы, то происходит фиксация комплемента, а затем инфильтрация лейкоцитами. Клетки белой крови накапливаются в просветах капилляров и инфильтрируют мезангий. Собственные мезангиальные клетки могут делиться и мигрировать на периферию. Лейкоциты, видимо, частично отвечают за удаление отложившихся иммунных комплексов. Названия многих заболеваний клубочков, диагностические критерии, а также прогноз и лечение зависят от правильной идентификации и определения локализации иммунных комплексов.

Другой механизм антительно опосредованного повреждения связан с образованием иммунных комплексов *in situ*, что бывает принципиально в двух ситуациях:

1) антитело может быть направлено против компонента клубочка, например, участка базальной мембраны, или против какого-либо компонента клетки, например, висцерального эпителия;

2) антиген может поступить из кровотока и осесть в клубочке, с ним связывается антитело, и это приводит к местному формированию иммунного комплекса.

Антитела, направленные против компонентов базальной мембраны, при заболеваниях у человека называются антителами к гломерулярной базальной мембране (анти ГБМ-антитела) и при флюоресценции дают *линейное* свечение. Осевшие антигены у человека и антигены эпителиальных клеток у экспериментальных животных, соединяясь с антителами *in situ*, дают *гранулярное* свечение, как и при отложении циркулирующих иммунных комплексов. Как правило, это гранулы одного размера, чаще на петлях капилляров; при этом при электронной микроскопии выявляются субэпителиальные электронно-плотные депозиты. Мезангиальные или субэндотелиальные депозиты встречаются при образовании иммунных комплексов *in situ* чрезвычайно редко.

Клеточно опосредованный иммунный ответ при заболеваниях почек у людей встречается при остром лекарственном интерстициальном нефрите.

Неиммунные. Есть несколько основных механизмов повреждения клубочков.

Повреждение клеток висцерального эпителия клубочков: при широком спектре воздействий происходит набухание клеток; отдельные ножковые отростки нельзя дифференцировать, происходит их «слияние». Далее повреждение приводит к вакуолизации, накоплению белка в лизосомах (белковые капли в результате реабсорбции) и отделению клеток от базальной мембраны.

При значительном уменьшении числа функционирующих нефронов возникает гипертрофия оставшихся нефронов. Это установлено на экспериментальных моделях и считается, что такие же изменения развиваются при заболеваниях почек у человека. Гипертрофия клубочков сопровождается повышением давления в клубочковых капиллярах, повышением системного артериального давления, возрастанием клубочковой фильтрации. Сначала это носит приспособительный характер, а впоследствии приводит к развитию сегментарного склероза клубочков. Вероятно, что именно так происходит прогрессирование многих заболеваний почек независимо от исходного поражения.

Механизм повреждения канальцев и интерстиция. Как было сказано выше, в некоторых случаях поражение интерстиция может быть иммуноопосредованным. Однако, в отличие от клубочков, поражение интерстиция чаще развивается при воздействии токсинов, обструкции мочевыводящих путей и ишемии почки.

Перевод с английского И.Б.Варшавской

КНИГИ ПО НЕФРОЛОГИИ за 1995—1997 гг.

Савенкова Н.Д., Папаян А.В. Современные представления о нефротическом синдроме. Классификация нефротического синдрома у детей.— СПб.: ППМИ, 1995.— 38 с.

Гажев Б.Н., Виноградова Т.А., Мартынов В.К. Лечение болезней почек и мочевыводящих путей.— СПб.: Аспект, 1996.— 247 с.

Деревянко И.М., Деревянко Т.И. Аномалии околопузырных отделов мочеточников.— Ставрополь: Кн. изд-во, 1996.— 90 с.

Тиктинский О.Л., Калинина С.И. Пиелонефриты.— СПб.: Медиапресс, 1996.— 237 с.

Шулутко Б.И. Воспалительные заболевания почек: пиелонефрит и другие заболевания почек.— СПб.: Ренкор, 1996.— 254 с.

Кучер А.Г., Каюков И.Г., Есаян А.М., Ермаков Ю.А. Лечебное питание при хронической почечной недостаточности: рекомендации для больных / Ред. С.И.Рябов.— СПб.: Эскулап, 1997.— 119 с.

Лечение хронической почечной недостаточности // Актуальные вопросы нефрологии. Вып. 2 / Ред. С.И.Рябов.— СПб.: Фолиант, 1997.— 445 с.

Папаян А.В., Савенкова Н.Д. Клиническая нефрология детского возраста для врачей.— СПб.: Сотис, 1997.— 718 с.

Рябов С.И., Наточин Ю.В. Функциональная нефрология.— СПб.: Лань, 1997.— 299 с.

СПИСОК ДИССЕРТАЦИОННЫХ РАБОТ ПО НЕФРОЛОГИИ И СМЕЖНЫМ ОБЛАСТЯМ за 1995—1996 гг.

Адаменко О.Б. Отдаленные результаты оперативного лечения врожденного гидронефроза у детей. М., 1995 (канд.).

Анисимова Л.П. УЗ-методы исследования структуры и кровоснабжения почек при различных формах артериальной гипертензии. М., 1995 (канд.).

Анохина О.В. Состояние сердечно-сосудистой системы у детей с хроническим пиелонефритом. М., 1996 (канд.).

Антонова Л.К. Функции почек у маловесных новорожденных с инфекционно-воспалительными заболеваниями. М., 1996 (канд.).

Байдыбеков М.У. Профилактика и лечение МКБ на юге Казахстана. Алматы, 1995 (докт.).

Бахмет А.А. Клеточный состав и цитоархитектоника лимфоидных образований почечных чашечек, лоханки, мочеточника человека в постнатальном онтогенезе. М., 1995 (канд.).

Белявский С.А. ГБО и гемосорбция в комплексной интенсивной терапии острого гнойного пиелонефрита. Ростов н/Д, 1995 (канд.).

Бондаренко В.А. Влияние экологически неблагоприятных факторов на распространенность, структуру и особенности течения нефропатий у детей г. Ставрополя. Ставрополь, 1996 (канд.).

Бубнова Л.Н. Иммунологическое обеспечение аллогенных трансплантаций костного мозга и почки. СПб., 1995 (докт.).

Ветров В.В. Гестоз с почечной недостаточностью. СПб., 1995 (докт.).

Ефремова Н.Б. Разработка на основе полимерных микросфер диагностического набора для оценки фагоцитарной активности. М., 1995 (канд.).

Жесткова В.В. Клинико-иммунологические критерии диагностики и прогнозирования течения гломерулонефритов у детей. Самара, 1996 (канд.).

Заикина О.Л. Клиническое значение антилизосимного признака возбудителей инфекции мочевой системы у детей. Оренбург, 1995.

Зоркин С.Н. Механизмы формирования структурно-функциональных изменений почек при пузырно-мочеточниковом рефлюксе у детей. М., 1996 (докт.).

Казимирова Н.А. Нарушение гемодинамики при гемолитикоуремическом синдроме. М., 1996 (канд.).

Камаева О.И. Иммунологические аспекты диабетической нефропатии. М., 1995 (канд.).

Колендо С.Е. Диагностика и терапия инфекционных осложнений у пациентов с терминальной стадией ХПН. М., 1995 (канд.).

Кузнецов А.В. Анатомо-функциональная характеристика центральной лимфы и лимфатических структур, дренирующих почечную область в нормальных условиях гемолимфодинамики и при атеросклерозе. Новосибирск, 1995 (докт.).

Малазония З.Т. Лазеротерапия в комплексной предоперационной подготовке больных нефролитиазом, осложненным хроническим пиелонефритом. Барнаул, 1995 (канд.).

Миледи Р.Б.А. Реактивность РААС у больных нефрогенной артериальной гипертензией различного генеза и пути коррекции ее нарушения. Ростов н/Д, 1995 (канд.).

Миронюк Т.Ф. Возможности комплексной лучевой диагностики при хроническом нефрите. СПб.: ВМА, 1995.

Митрофанова О.В. Фосфолипидный спектр крови у больных хроническим гломерулонефритом в доазотемическом периоде. СПб., 1996 (канд.).

Москаленко О.В. Состояние полости рта у больных с ХПН при лечении их ГД и трансплантацией почки. Омск, 1995 (канд.).

Назаренко Т.В. Клинико-социальное исследование детей с заболеваниями органов моче-выделительной системы. СПб., 1995 (канд.).

Нежданова М.В. Влияние свинцово-ртутного загрязнения среды на состояние почек и мочевых путей у детей. М., 1995 (канд.).

Панков Е.А. Исходы гемолитико-уремического синдрома у детей. СПб., 1995 (канд.).

Рязанцев Е.В. Коррекция ОПН в раннем восстановительном периоде при ожоге, осложненном кровопотерей. Саранск, 1995 (канд.).

Смирнова Н.Н. Факторы риска и критерии прогрессирования гломерулонефрита у детей. СПб., 1996 (докт.).

Смосарева Л.Ю. Клинико-лабораторная характеристика и особенности гормонального статуса при пиелонефрите и дисметаболической нефропатии у девочек. Оренбург, 1995 (канд.).

Тарасов С.В. Роль гуморальных систем почек в формировании почечных эффектов сердечных гликозидов. Оренбург, 1995 (канд.).

Тимофеева А.Г. Динамика содержания субклассов IgG в крови и моче при гломерулонефрите у детей. М., 1996 (канд.).

Хадикова Н.Г. Динамика нарушений функционального состояния почек в доазотемическом периоде при различных клиноморфологических вариантах хронического гломерулонефрита. СПб., 1995 (канд.).

Хитрова А.Н. Дифференциальная диагностика кист почечного синуса и гидронефроза методом комплексного УЗИ. М., 1996 (канд.).

Ходасевич Л.С. Патологическая систолия и патогенез гемолитикоуремического синдрома у детей. Новосибирск, 1995 (докт.).

Чумакова О.В. Активность трипсиноподобных и химотрипсиноподобных протеиназ при первичном гломерулонефрите у детей. М., 1995 (канд.).

Шалашов В.А. Неотложная диагностика и лечение острого пиелонефрита с использованием внутривенного лазерного облучения крови. СПб., 1996 (канд.).

Шаплыгин Л.В. Морфофункциональные изменения почек при дистанционном ударно-волновом разрушении камней на аппаратах с различными генераторами ударных волн. М., 1995 (канд.).

Шестакова Л.А. Минимальные изменения как групповое понятие хронического гломерулонефрита. М., 1995 (канд.).

Шишкин А.Н. Нефротический синдром. Этиология, патогенез, клинимо-морфологические особенности, течение, прогноз, лечение. СПб., 1995 (докт.).

© А.Н.Васильев, 1997
УДК 616.61:061.3(100)

XXXIV КОНГРЕСС ЕВРОПЕЙСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ АССОЦИАЦИИ — ЕВРОПЕЙСКОЙ АССОЦИАЦИИ ДИАЛИЗА И ТРАНСПЛАНТАЦИИ (ERA—EDTA)

С 21 по 24 сентября 1997 г. в г. Женеве (Швейцария) проходил XXXIV Конгресс Европейской почечной ассоциации — Европейской ассоциации по диализу и трансплантации (ERA—EDTA). Президентом конгресса был I. Bernheim (Израиль). В работе конгресса принимали участие представители более 55 стран мира, в том числе из России были 60 человек по приглашениям и спонсорском участии ведущих западных фирм «Frezenius», «B. Braun», «Altin», «Baxter», «Gambro», а также АОЗТ «Медделен». В состав членов ERA—EDTA входят 54 государства Европы, Западной Азии и Северной Африки. К сожалению, Россия пока не входит в состав членов ERA—EDTA. В 3690 диализных центрах, зарегистрированных в ERA—EDTA в 1996 г., лечатся более 50 000 пациентов, которые получают хронический гемодиализ и перитонеальный диализ. В последнее время активно развивается перитонеальный диализ у детей и взрослых. Отмечаются большие различия в количестве пациентов на 1 млн населения в разных странах Европы, Азии и Африки, среднее количество — более 460 пациентов на 1 млн жителей (даже по Санкт-Петербургу эта цифра на порядок ниже). Активно развивается трансплантация почек — около 9000 пересадок, более 15% из которых проводятся детям до 15 лет и взрослым старше 60 лет. Кроме трупных почек, все шире используют почки от живых доноров (около 15% от общего числа пересадок).

В программу конгресса входили лекции и обсуждения по многим разделам: почечный метаболизм, гормоны, фармакология, иммунология, кости и минеральный обмен, гемодинами-

ка и сосуды, гипертония, острая почечная недостаточность, васкулиты, диабет, хроническая почечная недостаточность, анемия, перитонеальный диализ, трансплантация и др. Заслуживали особого внимания лекция проф. P. Frouge (Франция) о диабете и диабетической нефропатии, проф. C. Carrington (Великобритания) — о ксенотрансплантации, проф. B. Geiger (Израиль) — о функции клеточного скелета. Интересны были также свободные обсуждения «за» и «против» применения тиазидовых диуретиков при первичном лечении эссенциальной гипертонии и мн. др.

Не менее интересными были стендовые доклады. В публикации тезисов и стендовых сообщений представители России также приняли активное участие. Много интересных сообщений поступило из Москвы, Санкт-Петербурга, Казани, Новосибирска, Красноярска, Хабаровска, Екатеринбурга и некоторых других городов. Нефрологи Санкт-Петербурга представили 8 стендовых докладов и 9 тезисов.

В обширной выставке участвовали ведущие фирмы многих стран Европы, Америки, Японии. Была представлена современная продукция и передовые диализные технологии таких известных фирм, как «Althin», «Baxter», «Bellco», «Boheringer Mannheim», «B. Braun», «DWA», «Fresenius», «Gambro», «Minntech», «Toray» и мн. др.

Следующий конгресс ERA—EDTA состоится в г. Римини (Италия), 6—9 июня 1998 г.

*А.Н. Васильев,
Санкт-Петербург, Россия*

© В.Я.Плоткин, 1997
УДК 616.61:061.3 (100)

XIV МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС НЕФРОЛОГОВ

XIV Международный конгресс нефрологов проходил в г. Сидней (Австралия) и собрал около 2000 участников. В повестку дня съезда, помимо основной научной программы, входили симпозиумы, организуемые спонсорами (фирмы Fresenius, Pfizer, Baxter, Bristol-Myers, Novartis, Merck Sharp & Dohme и др.), программа продолженного медицинского образования «Перспективы и достижения в клинической нефрологии» (ПДКН), а также 5 сателлитных симпозиумов после конгресса. Основная научная программа включала 7 тем: «Развитие почек, транспорт и генетика», «ОПН и болезни почек, связанные с окружающей средой», «Иммунные механизмы заболевания почек», «Прогрессирование хронических заболеваний почек», «Гипертензия и болезни сосудов», «Диализ» и «Трансплантация». Доклады и постерные сообщения по основным темам на симпозиумах и конференциях проходили одновременно и поэтому, естественно, было невозможно заслушать даже треть всех сообщений. Исключение составляли пленарные заседания, которые длились ежедневно 1½ ч. Рабочий день начинался сессиями-завтраками по программе ПДКН в 7.15 утра и заканчивался в 18.00 или 19.00 докладами по основным темам или темам спонсируемых симпозиумов.

Пленарные заседания были посвящены следующим вопросам: почки и проект генома человека, парадигмы Th1/Th2 при заболеваниях, нефрогенный несахарный диабет и тропические паразитарные нефропатии. Отмечалось, что из 3761 генов, ответственных за генетические заболевания человека, 271 имеют отношение к заболеваниям почек, и их роль в развитии последних интенсивно изучается (Sutherland, Австралия). Наличие функциональной поляризации Th1-клеток (продуцируют интерферон-гамма, интерлейкин 2, тумор некротизирующий фактор бета, активируют макрофаги и вовлечены в реакции гиперчувствительности замедленного типа) и Th2-клеток (вырабатывают интерлейкины 4, 5, 10 и 13, ответственны за гуморальный ответ и задерживают ряд функций макрофагов) не только позволили лучше понять основные механизмы защиты и патогенеза ряда иммунологических заболеваний, но также дали основу для развития новых типов вакцинации против инфекционных воздействий и новую стратегию в терапии аллергических и аутоиммунных заболеваний (Romagnani, Италия).

Большое внимание на конгрессе уделялось роли адгезивных молекул и их антагонистов (Bonventre, США; Goligorsky и соавт., США), NO, NO-синтетазы, свободных радикалов кислорода (Hu и соавт., Китай; Matsushima и соавт., Япония), кальпейна (calpain), нарушений лизосомально-вакуолярного аппарата (В.Я.Плоткин и Г.П.Победенная, Украи-

на), апоптоза (Gobe и соавт., Ваух, Австралия) и эндотелина (Forbes и соавт., Австралия), в повреждении клеток и участии факторов роста (Miller, США), белков теплового шока (Schober и соавт., Германия) в восстановлении морфологических и функциональных изменений почки при ОПН.

Третья основная тема конгресса — иммунные механизмы заболеваний почек — охватывала следующие сообщения: ингибирование системы комплемента в клинической медицине (Atkinsion, США), как глюкокортикоиды (ГК) задерживают иммунность (Karin, США), роль пептидов в индукции толерантности (Arnold, Германия), роль комплемента в воспалении (Morgan, Великобритания), фармакологическая и биологическая модификация воспаления (Lan и соавт., Австралия; Isacson, США; Goldman, Бельгия), эндотелий и воспаление (Rak, Германия; Tipping, Австралия), гломерулонефрит (ГН) с полудуниями (Falk, Jennette, США; Wiggins и соавт., США), IgA ГН (Schena, Италия; Woo, Сингапур), ГН при системной красной волчанке (Adu, Великобритания; Berden, Нидерланды). Было показано, что, наряду с известными механизмами действия, ГК задерживают иммунность путем репрессии генов. Так, стимуляция рецепторов ГК приводила к подавлению факторов транскрипции AP-1 (индуцирует гены для лимфокинов и цитокинов), IL2 и металлопротеаз, которые вызывают поражение тканей в местах воспаления) и NF-κB (индуцирует гены для важных иммуномодулирующих молекул — поверхностные рецепторы клеток, адгезивные белки, цитокины, хемокины, сигнализирующие ферменты — iNos и Cox-2 и предохраняет от апоптоза — программированной смерти клеток. В терапии ГН, рассматриваемых в этой теме, принципиальных изменений не произошло. В то же время в контролируемом исследовании (NIH; Adu, Великобритания) при лечении СКВ ГН ежемесячное внутривенное введение циклофосфана (ЦФ; 0,5—1,0 г/м²) в течение 6 мес и 1 раз в квартал в течение 2 лет вместе с пероральным приемом преднизолона оказалось более эффективным в предотвращении почечной недостаточности и скорости удвоения уровня креатинина крови, чем пероральный прием преднизолона с или без перорального приема ЦФ или ежемесячного внутривенного введения метилпреднизолона (1,0 г/м²). Заслуживают внимания также другие методы лечения этого заболевания (циклоспорин А, метотрексат, иммуноглобулин внутривенно, мизорибин и высокие дозы химиотерапии с введением стволовых клеток), хотя до настоящего времени еще отсутствуют результаты их контролируемых исследований.

Как всегда особый интерес нефрологов вызвала тема: «Прогрессирование заболеваний почек».

Основными вопросами, рассматриваемыми на конгрессе, были: механизмы, которые контролируют экспрессию гена типа I коллагена (De Cromburghe, США); роль протеинурии, гиперлипидемии и повышенного артериального давления в прогрессировании заболеваний почек, теоретические основы ренопротективного действия ингибиторов АПФ в задержке прогрессирования диабетического и не диабетического поражения почек (Mayers, США), роль цитокинов и медиаторов в прогрессировании ХПН (Tang и соавт., Китай; Wong и соавт., Гонконг), деградация матрикса и его моделирование (Hellmark, Швеция). Повышение внутривисцерального давления, массивное проникновение макромолекул в мезангиальную область и просвет проксимальных канальцев приводят к активации эндотелиальных, мезангиальных и эпителиальных клеток с последующей продукцией и выделением цитокинов, адгезивных молекул, факторов роста и хемокинов с привлечением макрофагов, изменением фенотипа миофибробластов с последующим развитием гломеруло- и интерстициального склероза и прогрессированием заболеваний почек (Brenner, США; Viberti, Италия; Maue, США; Remuzzi, Италия).

В разделе «Гипертония и болезни сосудов» были представлены сообщения по следующим вопросам: роль сосудистого эндотелиального фактора роста в ангиогенезе (Celermajer, Австралия; Ferrata, США; Funger, Австралия), генетика гипертонии (Harrp, Австралия; Lifton, США; Murakami, Fukamizu, Япония; Rossier и соавт., Швеция), сосудистая биология и циркуляция (Barton и соавт., Швеция; Williams и соавт., Великобритания). Показано *in vivo* местное внутрипочечное образование ангиотензина II (химаза), без участия ингибитора ангиотензин превращающего фермента (АПФ; Murakami и соавт., Япония). При многолетнем исследовании ($7,3 \pm 4,3$ года) 156 больных с эссенциальной гипертонией (Morimoto и соавт., Япония) и в эксперименте (Bigazzi и соавт., США) доказано, что, наряду с микроальбуминурией, соль-чувствительность артериальной гипертонии является новым независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых поражений у больных с гипертонической болезнью (ИБС, сердечная недостаточность, инсульт, аорта и внезапная смерть). Отмечалось, что, в отличие от дигидропиридиновых антагонистов кальция, верапамил и дилтиазем снижали протеинурию, замедляли прогрессирование заболеваний почек, действовали в этом отношении синергично с ингибиторами АПФ (Bakris и соавт., США), уменьшали пролиферацию и апоптоз клеток клубочка (верапамил) у животных после односторонней нефрэктомии (Rodríguez-Lopes и соавт., Испания).

Основными вопросами 6-й и 7-й тем были: роль гиперцистеинемии, как сосудистого фактора риска в развернутой стадии заболевания почек (ESRD; Dennis, США), биосовместимость мембран для гемодиализа (Pereira, США), биосовмес-

тимость и адекватность гемодиализа (Miyata, van Ypersele de Strihou, Бельгия), перспективы био-искусственных почек (Woods, США), новые направления в технологии диализа (Aldridge, Великобритания), современные тенденции в перитонеальном диализе (Churchill, Канада), факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у больных на гемодиализе (Blankestijn, Нидерланды), гепатиты и ESRD (Huang, Тайвань; Cendoraglo, Бразилия), достижения в понимании передачи сигналов в лимфоцитах и иммуносупрессорное действие (Crabtree, США), иммуносупрессия при трансплантации почек (Naugy, Финляндия; Morris, Великобритания), трансплантационные антигены (Lechler, Великобритания; McCluskey, Peh), иммунологическая толерантность (Miller, Kurtis, Австралия; Waldman, Великобритания), острое отторжение, биология и лечение (Bradley, Bolton, Soullillou, Франция), ксенопересадки (d'Apice, Австралия), поддержка длительно живущего почечного трансплантата большого (Paul, Канада; Tilney, США). При обсуждении биосовместимости мембран для гемодиализа существенное значение отводится: роли факторов В и Д и растворимых рецепторов комплемента, способности мембран адсорбировать активированный комплемент, достоверности определения терминального комплекса комплемента как нового индекса биосовместимости, появлению в крови больного на гемодиализе не только противовоспалительных цитокинов (IL1, TNF), но и цитокинеспецифических белков-ингибиторов (антагонистов рецепторов IL1 и растворимых рецепторов TNF), что поднимает много новых вопросов о роли цитокинов при проведении гемодиализа (Pereira, США). Результаты сравнения micophenolate mofetil (ММ; ингибитор инозинмонофосфатдегидрогеназы — снижает гуанозиноновые нуклеотиды в Т- и В-лимфоцитах, ингибирует их пролиферацию и продукцию антител в ответ на различные митогены и антигены), азотиоприна или плацебо на фоне применения циклоспорина и преднизолона в трех больших рандомизированных, двойных слепых, многоцентровых исследованиях показали, что при включении в схему лечения ММ у больных после трансплантации почки достоверно реже наблюдались острые кризы отторжения трансплантата и неэффективность лечения (Naugy, Финляндия). Вследствие того, что из трех наиболее эффективных после пересадки почек иммуносупрессивных препаратов (циклоспорин, FK-506 — tacrolimus, rapamycin — sirolimus), блокирующих передачу внутриклеточных сигналов для активации Т-клеток, два (циклоспорин и FK-506) связываются в цитоплазме Т-лимфоцитов с одними и теми же иммуофилинами (FK-связывающие белки), целесообразно сочетать циклоспорин с рапамицином для профилактики отторжения трансплантата.

В.Я.Плоткин,
Луганск, Украина

ПЛАНИРУЕМЫЕ КОНГРЕССЫ, КОНФЕРЕНЦИИ, СИМПОЗИУМЫ ПО НЕФРОЛОГИИ

Программа Российско-Американского непрерывного последипломного образования по нефрологии. Семинар «Хроническая почечная недостаточность у детей и взрослых»

Санкт-Петербург, Россия, май 1998 г.

197089, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л.Толстого, 17
Есян А.М.

Телефоны: (812) 234-01-65, (812) 234-40-00.

Телефон/факс: (812) 234-91-91.

Информация о точной дате и программе семинара будет со-
общена дополнительно.

Workshop: Molecular Biology for the Nephrologist

25—29 March 1998, Praha, Czech Republic

The Joint Action Nephrology Eastern Europe (ISN, ERA, Kuratorium
Gesellschaft Nephrologie) will organize a 1-week workshop to
familiarize nephrologists, preferably nephrologist in training, with
current methodology in molecular biological techniques. The
course will be directed by three molecular biologists (Dr Susanne
Schmidt, Heidelberg; Dr Lise Tarnow, Kopenhagen and Prof.
Martin Paul, Berlin). The local organizer is Dr Ivan Rychlik, Praha.
The philosophy of the course is to provide «learning by doing».
Participants are expected to carry out relevant analyses under
supervision while participating in the course. The course pro-
vides lectures, updates and group discussions as well as practi-
cal training.

Nephrologist interested in participating in this event should contact:

Dr Susanne Schmidt,
Innere Medizin I, Sektion Nephrologie,
Universität Heidelberg,
Bergheimer Str. 56a, 69115 Heidelberg, Germany.
Fax: +49 6221 16 24 76
or Dr Ivan Rychlik,
Ist Department of Medicine, Charles University, U,
nemocnice 2, 12808 Praha 2, Czech Republik.
Fax: +42 2 297 932.

Ist International Congress on Immunointervention in Nephrology

30 April—2 May 1998, Cagliari, Sardinia, Italy

Organized by: Department of Nephrology, Ospedale S. Michele,
Cagliari, Italy (P.Alteri) and Division of Nephrology, Ospedale
Maggiore IRCCS, Milan, Italy (C.Ponticelli).

The meeting will deal with new therapeutical strategies in kidney
transplantation (April 30 — May 1) and clinical and therapeutical
aspects of lupus nephritis (May 2). The program will include lec-
tures from invited international speakers, round tables, poster pre-
sentations and free communications. The aims of the meeting are
to present an update of the emerging immunomodulating drugs

and discussing the best immunosuppressive strategies in kidney
transplantation, and to review some aspects of lupus nephritis,
such as the APA/LAC syndrome and factors affecting long-term
outcome, as well as discussing lupus nephritis therapy.

Tuition is US\$200. Deadline for abstract submission is Janu-
ary 15, 1998. For further information please contact:

Dr Paolo Altieri, Dipartimento di Nefrologia e Dialisi,
Ospedale S.Michele, Via Peretti, 09134 Cagliari, Italy.
Tel/Fax: +39 70 542 872, +39 70 539 491.

European Renal Association European Dialysis and Transplant Association XXXV Congress

June 6—9 1998 — Rimini, Italy

President of the Congress *Pietro C.Zucchelli*,
Divisione di Nefrologia e Dialisi, Policlinico S.Orsola Malpighi
Via P.Palagi 9, 40138 Bologna, Italy

Phone: ++39-51-6362430. Fax: ++39-51-6362511

Secretary of the Congress *Leonardo Cagnoli*,
Divisione di Nefrologia e Dialisi, Ospedale degli Infermi
Via Settembrini 2, 47037 Rimini, Italy

Phone: ++39-541-705544. Fax: ++39-541-705540

Visa must be requested at least 6 week in advance to the Presi-
dent of the Congress

VIP Travels S.A., Via Al Forte 10,
CH-6901 Lugano, Switzerland.

Phone: +41 91 9238635. Fax: +41 91 9233656

The local correspondent of VIP Travels in Rimini will be Adria
Congrex s.r.l.

ERA-EDTA Congress Office

Casella Postale 474 Parma Sud, 43100 Parma, Italy
Phone: +39 521 989078. Fax: +39 521 291777
E-mail: eraedta@ipruniv.cce.unipr.it

Membership Office

Ms. Monica Fontana
P.O.Box 23, c/o P.T.Caltana
Via G.Pepe, 6
1-30030 Caltana (Ve)-Italy
Phone/Fax: +3941 487909
E-mail: edta@ve.flashnet.it.

XVII World Congress of The Transplantation Society

12—17 July 1998, Montreal, Canada

For further information please contact:

Lucy Felicissimo & Associates Inc., 12,449
rue Cousineau, Montreal, Quebec, Canada H4K 1P9.
Fax: +514 334 5200.

The Abstract deadline is January 19, 1998.

СИСТЕМАТИЗИРОВАННЫЙ ПОРЯДКОВЫЙ УКАЗАТЕЛЬ СТАТЕЙ,
ОПУБЛИКОВАННЫХ В Т. 1 ЖУРНАЛА «НЕФРОЛОГИЯ» В 1997 г.

I. ПЕРЕДОВЫЕ СТАТЬИ

1. 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. № 3, с. 7.

2. Ритц Э., Набоков А.В. Гипертония при заболевании почек: до какого уровня снижать артериальное давление? № 4, с. 7.

3. Рябов С.И., Ракитянская И.А. Современные подходы к терапии больных гломерулонефритом. № 1, с. 6.

4. Смирнов А.В. Дислипотеидемия как один из неиммунных механизмов прогрессирования склеротических процессов в почечной паренхиме. № 2, с. 7.

5. Хиллис Г.С., Маклеод А.М. Роль интегринавых рецепторов адгезии при заболеваниях почек. № 1, с. 11.

II. ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

6. Багров Я.Ю. Взаимодействие негормональных лекарств с гормонами в лечении заболеваний почек (от побочного эффекта к направленному действию). № 1, с. 18.

7. Багров Я.Ю. Нефрогенный несахарный диабет: патогенез и клинические варианты. № 3, с. 11.

8. 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. № 3, с. 39.

9. Ватазин А.В., Пасов С.А., Щербакова Е.И., Иванов И.А., Астахов П.В., Иванова И.П. Иммунодепрессивная терапия при трансплантации почки у больных пожилого возраста. № 4, с. 40.

10. 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. № 3, с. 27.

11. Дегтерева О.А., Строкова Л.А. Клиническое значение сочетанного применения ультразвукового и радионуклидного методов исследования почек при хроническом гломерулонефрите. № 2, с. 24.

12. Добронравов В.А. Диабетическая нефропатия: современные подходы к лечению. № 2, с. 18.

13. Добронравов В.А. Морфологические и клинические признаки в оценке прогноза хронического идиопатического гломерулонефрита. № 4, с. 32.

14. Есаян А.М. Волчаночный нефрит: современные подходы к терапии. № 3, с. 18.

15. Зуска М. ЛПНП-аферез: технико-оперативные и клинические аспекты Н.Е.Л.Р.-системы. № 2, с. 13.

16. Кожевников А.Д. Роль модифицированного сывороточного альбумина в патогенезе нефропатий: некоторые факты и гипотезы. № 3, с. 34.

17. Кучер А.Г. Проблемы лечебного питания у больных с хронической почечной недостаточностью. № 1, с. 39.

18. Пасов С.А., Ватазин А.В., Астахов П.В., Иванов И.А., Энзев М.А., Гулимова С.Ю., Кулибаба С.А., Шкурин О.Ю. Влияние различных факторов на функцию ренального трансплантата в раннем послеоперационном периоде. № 4, с. 19.

19. Рысс Е.С., Лутешкин М.Б. Активные методы лечения хронической почечной недостаточности и патология верхних отделов желудочно-кишечного тракта (клинико-эндоскопические сопоставления). № 1, с. 27.

20. Сергеева К.М. Факторы прогрессирования гломерулонефрита у детей. № 1, с. 33.

21. Сергеева К.М., Заячникова Т.Е. Состояние почек у детей, рожденных женщинами, больными сахарным диабетом. № 3, с. 29.

22. Смирнов А.В. Амилоидоз у больных с хронической почечной недостаточностью, получающих лечение гемодиализом. № 2, с. 32.

23. Смирнова Н.Н. Клинические варианты нарушения кислоторегулирующей функции почек у детей. № 1, с. 47.

24. Ставская В.В. Современные представления об инфекционных нефропатиях. № 4, с. 22.

25. Шостка Г.Д. Анемия при хронической почечной недостаточности. № 4, с. 12.

III. ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Клинические исследования

26. Арьев А.Л., Рябokonь А.Г., Матвеева Л.В., Морозова Т.К. Нарушения, ограничения жизнедеятельности и социальная недостаточность больных с хронической почечной недостаточностью. № 3, с. 58.

27. Волков М.М. Факторы течения заболевания, влияющие на выживаемость больных на хроническом гемодиализе. № 4, с. 43.

28. Дятлова С.В., Шишкин А.Н. Эднит (ингибитор ангиотензинпревращающего фермента) в лечении больных эссенциальной гипертензией и хроническим гломерулонефритом с артериальной гипертензией. № 3, с. 51.

29. Ермаков Ю.А., Варшавская И.Б., Каюков И.Г., Есаян А.М., Клемина И.К., Гадилия К.Д., Титова В.А. Динамика заболеваемости хроническим гломерулонефритом, подтвержденным с помощью прижизненной нефробиопсии (опыт 1237 биопсий за 16 лет). № 4, с. 50.

30. Есаян А.М., Могильнер А.Б., Каюков И.Г., Ермаков Ю.А. Диагностическое значение определения экскреции неорганического фосфора у больных гломерулонефритом и пиелонефритом в стадии хронической почечной недостаточности. № 2, с. 53.

31. Кабаков А.Б., Петрова Н.Н., Яковенко И.А. Реабилитационные аспекты активных методов лечения больных с хронической почечной недостаточностью. № 2, с. 85.

32. Казимиров В.Г., Щербакова Е.О., Перлин Д.В., Прокопенко Е.И. Сравнительная оценка применения в профилактике и лечении острого отторжения трансплантата почки препаратов антитимоцитарного глобулина: ATG (Fresenius) и антилимфолина. № 2, с. 37.

33. Каюков И.Г., Хадикова Н.Г., Ермаков Ю.А., Никогосян Ю.А., Есаян А.М., Кучер А.Г. Прогностическое и патогенетическое значение нарушений почечного транспорта кальция при хроническом гломерулонефрите. № 2, с. 66.

34. Команденко М.С., Серезин Б.С., Козлов В.В. Роль сенсибилизации в прогрессировании тубулоинтерстициальной патологии. № 2, с. 56.

35. Кучер А.Г., Есаян А.М., Шишкина Л.И., Никогосян Ю.А., Ермаков Ю.А., Каюков И.Г. Влияние нагрузок растительным и животным белком на функциональное состояние почек у здоровых людей. № 2, с. 79.

36. Петрова Н.Н. Тревожные расстройства у больных хронической почечной недостаточностью в условиях лечения гемодиализом. № 2, с. 61.

37. Петрова Н.Н., Тимофеев М.М., Челноков Б.Н., Васильев В.В. Эффективность гемодиализа и качество жизни больных. № 3, с. 77.

38. Ракитянская И.А., Рябов С.И. Роль мононуклеаров в поражении нефрона у больных хроническим гломерулонефритом. Сообщение 1. № 2, с. 45.

39. Ребров Б.А. Возможные механизмы развития протеинурии напряжения у практически здоровых рабочих. № 3, с. 46.

40. Ребров Б.А. Некоторые механизмы постнагрузочной гематурии у подземных горнорабочих угольных шахт. № 4, с. 55.

41. Румянцев А.Ш. Мочевая экскреция средних молекул при хроническом гломерулонефрите. № 3, с. 82.

42. Рябов С.И., Ставская В.В., Чистова Е.К., Кравченко Н.П. Изменения частоты и особенностей почечной недостаточности в Санкт-Петербурге в последние годы. № 3, с. 70.

43. Ставская В.В., Антоненко Е.П., Никогосян Ю.А., Рабухина В.А., Чистова Е.К. Клинические особенности гипervитаминоза D. № 1, с. 53.

44. Тугушева Ф.А., Куликова А.И., Коношкова Р.Л., Рябова Т.С., Зубина И.М. О влиянии предуктала-20 на ишемию миокарда и показатели липопероксидации в крови больных с хронической почечной недостаточностью, получающих регулярный гемодиализ. № 2, с. 73.

45. Ягмуров О.Д. Функциональная активность лимфоцитов селезенки и периферической крови у больных с хронической почечной недостаточностью. № 4, с. 60.

Экспериментальные исследования

46. Бабаханян Р.В., Костырко Т.А., Сафрай А.Е., Ягмуров О.Д. Функциональная морфология прокси-

мальных и дистальных канальцев почек при моделировании хронической интоксикации псилоцибин-содержащими грибами. № 4, с. 69.

47. Багров Я.Ю., Дмитриева Н.И., Манусова Н.Б. Роль тирозиновых протеинкиназ в регуляции антидиуретического эффекта аргинин-вазопрессина. № 4, с. 64.

48. Барабанова В.В., Береснева О.Н. Сравнительный анализ функциональной активности гепатоцитов и микрососудов печени при экспериментальном гиперпаратиреозе и хронической почечной недостаточности у крыс. № 2, с. 92.

49. Выриков К.А., Клечиков В.З., Береснева О.Н. Гистохимическая характеристика проксимальных извитых канальцев при почечной недостаточности в экспериментальном и клиническом исследованиях. № 2, с. 95.

50. Оглуздина М.В., Барабанова Т.А., Пенчул Н.А., Шишкина Л.И., Берестовицкая В.М. Влияние фенибута на функциональную активность гладкомышечных клеток сосудов и миокарда при развитии экспериментальной уремии у крыс. № 2, с. 98.

IV. ПРОГРАММА РОССИЙСКО-АМЕРИКАНСКОГО НЕПРЕРЫВНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ПО НЕФРОЛОГИИ

51. Козн А. Краткий обзор методов оценки основных патологических процессов в биоптатах почек. № 4, с. 72

52. Программа Российско-Американского непрерывного последилового образования по нефрологии. № 3, с. 88.

V. ДИСКУССИЯ И ИНФОРМАЦИЯ

53. XIV Международный конгресс нефрологов (В.Я.Плоткин). № 4, с. 79.

54. XXXIV Конгресс Европейской почечной ассоциации — Европейской ассоциации диализа и трансплантации (ERA—EDTA) (А.Н.Васильев) № 4, с. 78.

55. Книги по нефрологии за 1995—1997 гг. № 4, с. 76.

56. Планируемые конгрессы, конференции, симпозиумы по нефрологии. № 4, с. 81.

57. Список диссертационных работ по нефрологии и смежным областям за 1995—1996 гг. № 4, с. 76.

VI. УКАЗАТЕЛИ

58. Систематизированный порядковый указатель статей, опубликованных в т. 1 журнала «Нефрология» в 1997 г. № 4, с. 82.

59. Именной указатель. № 4, с. 84.

ИМЕННОЙ УКАЗАТЕЛЬ

(ССЫЛКИ ДАНЫ НА СИСТЕМАТИЗИРОВАННЫЙ ПОРЯДКОВЫЙ УКАЗАТЕЛЬ)

- Александровская Т.Н. 1
Антоненко Е.П. 43
Арьев А.Л. 26
Астахов П.В. 9, 18
- Бабаханян Р.В. 46
Багров Я.Ю. 6, 7, 47
Балкаров И.М. 1
Балкарова О.В. 1
Барабанова В.В. 8, 48, 50
Береснева О.Н. 48, 49
Берестовицкая В.М. 50
Бритов А.Н. 1
- Варшавская И.Б. 29
Варшавский В.А. 1
Васильев А.Н. 54
Васильев В.В. 37
Ватазин А.В. 9, 18
Волков М.М. 27
Выриков К.А. 49
- Гадилия К.Д. 29
Герасимова О.А. 10
Гринев К.М. 10
Гулимова С.Ю. 18
- Дегтярева О.А. 11
Дмитриева Н.И. 47
Добронравов В.А. 12, 13
Дятлова С.В. 28
- Елисеева Н.А. 1
Енькин А.А. 10
Енькина Т.Н. 10
Ермаков Ю.А. 29, 30, 33, 35
Есаян А.М. 14, 29, 30, 33, 35
- Замуруев О.Н. 8
Заячникова Т.Е. 21
Зубина И.М. 44
Зуска М. 15
- Иванов И.А. 9, 18
Иванова И.П. 9
- Кабаков А.Б. 31
Казимиров В.Г. 32
Каюков И.Г. 29, 30, 33, 35
Клемина И.К. 29
Клечиков В.З. 49
Кожевников А.Д. 16
Козлов В.В. 34
Команденко М.С. 34
Коношкова Р.Л. 44
Костырко Т.А. 46
Коэн А. 51
Кравченко Н.П. 42
Кулибаба С.А. 18
Куликова А.И. 44
Кучер А.Г. 17, 33, 35
- Лебедева М.В. 1
Лукичев Б.Г. 10
Лутоскин М.Б. 19
- Маклеод А.М. 5
Манусова Н.Б. 47
Матвеева Л.В. 26
Могильнер А.Б. 30
Морозова Т.К. 26
Мухин Н.А. 1
- Набоков А.В. 2
Никогосян Ю.А. 33, 35, 43
- Оглуздина М.В. 50
Олейникова Е.Б. 1
- Парастаева М.М. 8
Пасов С.А. 9, 18
Пенчул Н.А. 50
Перлин Д.В. 32
Петрова Н.Н. 31, 36, 37
Плоткин В.Я. 53
Прокопенко Е.И. 32
Проскурнева Е.П. 1
- Рабухина В.А. 43
Ракитянская И.А. 3, 38
Ребров Б.А. 39, 40
Ритц Э. 2
Румянцев А.Ш. 41
Рысс Е.С. 19
Рябов С.И. 3, 38, 42
Рябова Т.С. 44
Рябоконе А.Г. 26
- Сафрай А.Е. 46
Сергеева К.М. 20, 21
Сережин Б.С. 34
Смирнов А.В. 4, 22
Смирнова Н.Н. 23
Ставская В.В. 24, 42, 43
Строкова Л.А. 11
Сура В.В. 1
- Тимофеев М.М. 37
Титова В.А. 8, 29
Тугушева Ф.А. 44
- Хадикова Н.Г. 33
Хиллис Г.С. 5
- Челноков Б.Н. 37
Чистова Е.К. 42, 43
- Шишкин А.Н. 28
Шилкина Л.И. 8, 35, 50
Шкурин О.Ю. 18
Шоничев Д.Г. 1
Шостка Г.Д. 25
- Шербакова Е.О. 9, 32
- Энеев М.А. 18
- Ягмуров О.Д. 45, 46
Яковенко И.А. 31

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 экземплярах на одной стороне листа белой непрозрачной бумаги формата А4 (297×210 мм) на пишущей машинке с четким шрифтом или принтере, через 2 интервала с полями: сверху 20 мм, слева 30 мм, справа 10 мм, снизу 25 мм.

Все статьи, направленные в журнал из Российской Федерации, должны сопровождаться актами экспертизы.

Объем статьи не должен превышать: передовая статья — 22 страницы; обзор, лекция — 15 страниц; оригинальная статья — 10 страниц; краткие сообщения, заметки из практики, методические сообщения — 5 страниц; заметки из раздела «Дискуссия и информация» — 3 страницы.

Редакция оставляет за собой право предложить авторам внести исправления в присланную статью или сократить ее (до краткого сообщения).

Необходимо также представить дискету с текстом статьи. Дискета должна быть 3,5-дюймовая. Текстовый файл должен иметь расширение, соответствующее тому редактору, в котором он был набран (.TXT или .DOC); в нем не должно быть переносов; имена файлов должны быть латинскими. Желательно не выравнивать правую границу текста; не делать в набранном тексте никаких выделений (полужирный шрифт, курсив и т. д.) — всё, что Вы хотели бы выделить, отмечайте в распечатке; не вводить небуквенные и нецифровые символы (квадраты, кружки и т. д.); не нумеровать страницы.

Статьи, направленные в журнал, должны иметь следующие разделы.

1. **Титульный лист** (печатается на отдельной странице). Включает инициалы и фамилии авторов, название статьи, 4—5 ключевых слов по теме работы. Титульный лист должен быть подписан всеми авторами статьи.

2. **Реферат** (печатается на отдельной странице). Отражает цель, основные методы исследования, важнейшие результаты. Объем его не должен превышать 200 слов. Необходимо приложить перевод реферата, название статьи и ключевые слова на английском языке.

3. **Сведения об авторах** (печатаются на отдельной странице). Включают фамилию, имя и отчество (полностью), место работы, должность, ученую степень и звание, почтовый адрес и телефон каждого автора статьи. Следует указать, с кем из авторов редакция может вести переписку.

4. **Основной текст** оригинальной статьи включает следующие подразделы, расположенные в таком порядке: введение; пациенты и методы (материал и методы для экспериментальных работ); результаты; обсуждение; заключение.

Рубрикация обзора или лекции может быть произвольной.

5. **Список литературы** (печатается с новой страницы) составляется в алфавитном порядке, сначала работы отечественных авторов, затем иностранных. Работы отечественных авторов, опубликованные на иностранных языках, помещаются среди работ иностранных авторов, а работы иностранных авторов, опубликованные на русском языке, — среди работ отечественных авторов.

Список литературы оформляется в соответствии с действующим ГОСТом 7.1-84. Если цитируются несколько работ одного автора, их нужно располагать в хронологическом порядке.

В статьях, написанных более чем 4 авторами, указываются фамилии первых трех из них, а далее ставится «и др.». При 4 авторах указываются все фамилии.

Названия отечественных журналов следует приводить в общепринятых сокращениях, иностранных — в рекомендованных «Index Medicus».

Литература, цитируемая в статье, дается нумерацией в квадратных скобках (например [1]). Фамилии иностранных авторов, упоминаемые в тексте статьи, даются в оригинальной транскрипции.

6. **Таблицы.** Каждая таблица должна иметь номер, название и печататься на отдельной странице. Все графы в таблицах также должны иметь заголовок, сокращения слов в таблицах допускается только в соответствии с требованиями ГОСТа 1-5-68.

При представлении текста статьи на дискете таблицы следует записывать в отдельный файл (т.е., если статья содержит таблицы, желательно иметь 2 файла: текст без таблиц и отдельно таблицы). При наборе таблиц не надо использовать никакие символы, имитирующие линейки (псевдографику, дефис или символ подчеркивания). Следует набирать только информационную часть.

7. **Рисунки** должны быть выполнены в 2 экземплярах на одной стороне отдельных листов непрозрачной белой бумаги или ватмана размером не более 20×30 см черной тушью, микрофотографии и рентгенограммы — на глянцевой бумаге (холодный глянец). На обратной стороне каждого рисунка карандашом указываются фамилия первого автора, название статьи, номер рисунка и отмечаются верх и низ. На рисунках должно быть минимальное количество обозначений, все пояснения выносятся в подписи.

Данные, представленные на рисунках, не должны дублироваться в таблицах. Место каждой таблицы или рисунка в тексте отмечается на полях.

Рисунки могут также представляться на дискетах в форматах *.EPS, *.PCX, *.TIF, *.BMP, *.JPG.

8. **Подписи к рисункам** (представляются на отдельной странице). В подписях к микрофотографиям должны быть указаны увеличение, способ окраски или импрегнации.

В материалах, направляемых в журнал, должна быть использована система СИ, за исключением размерности величин, традиционно измеряемых в других мерах.

Все сокращения, используемые в статье, должны быть расшифрованы, кроме символов химических элементов, сокращенных названий метрических единиц.

Уважаемый коллега!

Сообщаем Вам, что если Вы не успели оформить подписку на первое полугодие 1998 года, то Вы можете подписаться непосредственно в редакции, используя карточку заказа. В данном случае, независимо от времени оформления заявки, Вы получите любое заказанное количество номеров за 1998 год. Для оформления подписки через издательство Вам необходимо перечислить стоимость подписки на расчетный счет фирмы «Эскулап» 40702810500009023326 в КБ «Балтийский банк» в С.-Петербурге к/с 30101810100000000875 БИК 044030875, вместе с копией квитанции об оплате прислать карточку заказа с указанием количества высылаемых номеров и подробного почтового адреса.

Доставка журнала будет осуществляться сразу после получения нами Вашей заявки и квитанции об оплате.

-----✂-----

Карточка заявки на журнал «Нефрология» на 1998 год

Номер журнала	1	2	3	4
Количество экземпляров				

Адрес доставки (индекс, город, улица, дом, квартира, а/я до востребования):

Получатель (Ф.И.О., название организации)

-----✂-----

Карточку заказа необходимо заполнить следующим образом: отметить номер журнала и проставить количество экземпляров, которое Вы хотите получить, заполнить адрес доставки издания. В графе «Получатель» указать название организации или Ф.И.О. После этого карточку заказа вместе с квитанцией об оплате необходимо послать по адресу:

197110, Санкт-Петербург, ул. Большая Зеленина, 43а.

Редакция журнала «Нефрология».

Или передать по факсу: (812) 235-09-86.

Подписка на журнал «НЕФРОЛОГИЯ» проводится по каталогу агентства «Роспечать».
Подписные индексы: для индивидуальных подписчиков **45860**; для предприятий и организаций **45861**

Для индивидуальных подписчиков

Р. СП-1

Агентство
«Роспечать»

АБОНЕМЕНТ на ~~газету~~ журнал (индекс издания) **45860**

НЕФРОЛОГИЯ (наименование издания)

Количество комплектов: _____

на 19__ год по месяцам:

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12

Куда _____ (почтовый индекс) _____ (адрес)

Кому _____ (фамилия, инициалы)

ДОСТАВочная КАРточка

ПВ _____ место _____ ли-тер _____ на журнал (индекс издания) **45860**

НЕФРОЛОГИЯ (наименование издания)

Стоимость подписки _____ руб. коп. Количество комплектов: _____

Стоимость пересылки _____ руб. коп.

на 19__ год по месяцам:

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12

Куда _____ (почтовый индекс) _____ (адрес)

Кому _____ (фамилия, инициалы)

Для организаций

Р. СП-1

Агентство
«Роспечать»

АБОНЕМЕНТ на ~~газету~~ журнал (индекс издания) **45861**

НЕФРОЛОГИЯ (наименование издания)

Количество комплектов: _____

на 19__ год по месяцам:

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12

Куда _____ (почтовый индекс) _____ (адрес)

Кому _____ (фамилия, инициалы)

ДОСТАВочная КАРточка

ПВ _____ место _____ ли-тер _____ на журнал (индекс издания) **45861**

НЕФРОЛОГИЯ (наименование издания)

Стоимость подписки _____ руб. коп. Количество комплектов: _____

Стоимость пересылки _____ руб. коп.

на 19__ год по месяцам:

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12

Куда _____ (почтовый индекс) _____ (адрес)

Кому _____ (фамилия, инициалы)

