

# НЕФРОЛОГИЯ

## NEPHROLOGY

СЕВЕРО-ЗАПАДНАЯ АССОЦИАЦИЯ НЕФРОЛОГОВ И ВРАЧЕЙ ДИАЛИЗА

ГИПЕРТЕНЗИЯ У БОЛЬНЫХ НА ДИАЛИЗЕ  
*Hypertension in dialysis patients*

ГОМЕОСТАЗ ФОСФОРА У БОЛЬНЫХ НА ДИАЛИЗЕ  
*Phosphorus homeostasis in dialysis patients*

ПОЧКИ ПРИ ЛЕПТОСПИРОЗЕ  
*Kidneys in leptospirosis*

ВТОРИЧНАЯ ОЛИГОУРИЯ ПРИ ОПН  
*Secondary oliguria in acute renal failure*

ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК  
*Ischemic disease of the kidneys*

IgA-НЕФРОПАТИЯ  
*IgA-nephropathy*

ЭТИЛЕНГЛИКОЛЬ И ПОЧКИ  
*Ethylene glycol and kidneys*

ИНФОРМАЦИЯ. ДРУГИЕ МАТЕРИАЛЫ  
*Information. Other materials*

3

2003 ТОМ 7  
VOL. 7

# НЕФРОЛОГИЯ NEPHROLOGY

ИЗДАТЕЛЬСТВО СПбГМУ  
ИЗДАТЕЛЬСТВО «ЛЕВША»  
САНКТ-ПЕТЕРБУРГ • 2003

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

A.V.Smironov

Vice Editors

A.M.Essaian, I.G.Kayukov

Editorial Board

S.Kh.Al-Shukri, A.L.Ariev, R.V.Babakhanyan, V.M.Ermolenko,  
N.A.Mukhin, A.Sh.Rumyantsev, N.N.Smironova, A.N.Shishkin,  
O.D.Yagmourov

Executive Secretary

I.I.Trofimenko

Editorial advisory board

A.Gadaev (Tashkent, Uzbekistan), K.Ya.Gurevich (St.Petersburg, Russia), E.E.Zvartau (St.Petersburg, Russia), B.G.Lukichev (St.Petersburg, Russia), A.M.Macleod (Aberdeen, United Kingdom), Yu.V.Natochin (St.Petersburg, Russia), V.Ya.Plotkin (St.Petersburg, Russia), V.I.Polushin (Pskov, Russia), B.Rutkowski (Gdansk, Poland), K.M.Sergeeva (St.Petersburg, Russia), N.A.Tkachuk (St.Petersburg, Russia), N.A.Tomilina (Moscow, Russia), N.A.Yaitsky (St.Petersburg, Russia)

**Volume 7 • № 3 • 2003**

ИЗДАТЕЛЬСТВО СПбГМУ  
ИЗДАТЕЛЬСТВО «ЛЕВША»  
ST.PETERSBURG • 2003

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

А.В.СМИРНОВ

Заместители главного редактора

А.М.Есяян, И.Г.Какюков

Редакционная коллегия

С.Х.Аль-Шукри, А.Л.Арьев, Р.В.Бабаханян, В.М.Ермоленко,  
Н.А.Мухин, А.Ш.Румянцев, Н.Н.Смирнова, А.Н.Шишкин,

О.Д.Ягмуров

Ответственный секретарь

И.И.Трофименко

Редакционный совет

А.Гадаев (Ташкент, Узбекистан), К.Я.Гуревич (Санкт-Петербург, Россия), Э.Э.Звартау (Санкт-Петербург, Россия), Б.Г.Лукичев (Санкт-Петербург, Россия), А.М.Маклеод (Абердин, Великобритания), Ю.В.Наточин (Санкт-Петербург, Россия), В.Я.Плоткин (Санкт-Петербург, Россия), В.И.Полушин (Псков, Россия), Б.Рутковский (Гданьск, Польша), К.М.Сергеева (Санкт-Петербург, Россия), В.Н.Ткачук (Санкт-Петербург, Россия), Н.А.Томилина (Москва, Россия), Н.А.Яицкий (Санкт-Петербург, Россия)

---

Зав. редакцией О.А.Новикова  
Корректор Л.В.Ворченко  
Переводчик Л.К.Волынская  
Художественное оформление обложки А.И.Приймака  
Компьютерная верстка Н.В.Горожий

Журнал зарегистрирован Комитетом Российской Федерации  
по печати. Свидетельство № 016290 от 30.06.97.  
Сдан в набор 29.07.2003. Подписан в печать 08.09.2003.  
Формат бумаги 60x90<sup>1/8</sup>. Бумага офсетная.  
Печать офсетная. Печ. л. 6,4. Тираж 400 экз.

Адрес редакции: 197089, Санкт-Петербург, ул.Льва Толстого, 17,  
СПбГМУ им.акад.И.П.Павлова, Нефрокорпус, журнал «Нефрология»  
Тел.: (812) 346-39-26; факс: (812) 234-91-91, E-mail: kaukov@pochtamt.ru

Оригинал-макет и печать издательства «Левша. Санкт-Петербург».  
197376, Санкт-Петербург, Аптекарский пр., 6,  
тел./факс (812) 234-54-36, 234-13-00. E-mail: levsha@omnisp.ru

© НЕФРОЛОГИЯ, 2003

Никакая часть настоящего издания ни в каких целях не может быть воспроизведена в какой бы то ни было форме и какими бы то ни было средствами, будь то электронные или механические, включая фотокопирование и запись на магнитный носитель, если на то нет письменного разрешения редакции. Точка зрения авторов может не совпадать с мнением редакции. Редакция не несет ответственности за рекомендации по диагностике и лечению, данные авторами.

**ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ**

СМИРНОВ А.В., РЫКОВ В.Г., СУГЛОБОВА Е.Д.,  
ВАСИЛЬЕВ А.Н.

Артериальная гипертензия как фактор риска  
повышенной летальности у больных, получающих  
лечение методом хронического гемодиализа,  
и подходы к ее коррекции

**ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ**

СТЕЦЮК Е.А., КАЛАШНИКОВ С.В., ТРЕТЬЯКОВ Б.В.  
Кинетика фосфата у гемодиализных больных

**ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ**  
**Клинические исследования**

МУХИН И.В.

Дисфункция миокарда левого желудочка у больных  
хроническим гломерулонефритом и основные подходы  
к ее коррекции

МЕЛЬНИК Г.В., ЖУКОВА Л.И.

К механизму поражения почек  
при лептоспирозе

ВОЗИАНОВ А.Ф., ГОЖЕНКО А.И., ФЕДУРУК А.С.

Период вторичной олигурии в течении острой  
почечной недостаточности

ИГНАШОВ А.М., СЕМЕНОВ Д.В., СМИРНОВ А.В.,  
ДОБРОНРАВОВ В.А., ПРОТАСОВ А.А., АЗОВЦЕВ Р.А.,  
КИСИНА А.А., ШАБУНИН М.А., ПОСПЕЛОВ Д.А.

Непосредственные результаты хирургического  
лечения хронической ишемии почек

СВЕТЛОВА З.В., СМИРНОВА Н.Н.

Свободнорадикальное окисление липидов  
и белков у детей с хроническим пиелонефритом  
в фазе ремиссии с сохранной функцией почек

СЕРГЕЕВА К.М., ЗАХАРЬЕВА Н.Н.

Новые методические подходы к оценке течения и  
прогноза гломерулонефрита у детей  
школьного возраста

**Экспериментальные исследования**

БОНИТЕНКО Е.Ю., БАБАХАНЫАН Р.В., ЕСАЯН А.М.

Влияние ингибиторов алкогольдегидрогеназы  
на биохимические и гистологические изменения  
при экспериментальных отравлениях этиленгликолем  
и его эфирами

АБРАМОВА Т.В., РЫБАКИНА Е.Г., КАЮКОВ И.Г.

Количества катионных белков нейтрофилов  
и экспрессии комплементарных и Fcγ-рецепторов  
на их мембране при IgA-нефропатии

КАЛИНИНА Е.Ю., БАБАХАНЫАН Р.В., ЯГМУРОВ О.Д.

Функциональная морфология проксимальных  
и дистальных канальцев почек при моделировании  
острого смертельного отравления бытовым газом

**LEADING ARTICLE**

7 SMIRNOVA A.V., RYKOV V.G., SUGLOBOVA E.D.,  
VASILIEV A.N.

Arterial hypertension as a risk factor of higher  
mortality in chronic hemodialysis  
patients and approaches  
to its correction

**REVIEWS AND LECTURES**

14 STETSYUK E.A., KALASHNIKOV S.V., TRETYAKOV B.V.  
Phosphate kinetics in hemodialysis patients

**ORIGINAL ARTICLES**  
**Clinical investigations**

19 MUKHIN I.V.

Left ventricle myocardium dysfunction in chronic  
glomerulonephritis patients and main approaches  
to its correction

24 MELNIK G.V., ZHUKOVA L.I.

On the mechanism of impairment of the kidneys in  
leptospirosis

29 VOZIANOV A.F., GOZHENKO A.I., FEDORUK A.S.

The period of secondary oliguria during acute  
renal failure

35 IGNASHOV A.M., SEMENOV D.V., SMIRNOVA V.,  
DOBRONRAVOV V.A., PROTASOV A.A., AZOVTSSEV R.A.,  
KISINA A.A., SHABUNIN M.A., POSPELOV D.A.

Early outcomes of surgical management of chronic renal  
ischemia

44 SVETLOVA Z.V., SMIRNOVA N.N.

Free-radical oxidation of lipids and proteins in children  
with chronic pyelonephritis in remission with preserved  
renal function

48 SERGEEVA K.M., ZAKHARIEVA N.N.

New methodical approaches to the estimation of the  
course and prognosis of glomerulonephritis in children of  
school age

**Experimental investigations**

60 BOTINENKO E.Yu., BABAKHANYAN R.V., ESSAIAN A.M.

Effects alcohol dehydrogenase inhibitors  
on biochemical and histological changes in  
experimental poisonings with ethylene  
glycol and its ethers

67 ABRAMOVA T.V., RYBAKINA E.G., KAYUKOV I.G.

The number of neutrophil cationic proteins and  
expression of complementary and Fcγ-receptors on their  
membrane in IgA nephropathy

72 KALININA E.Yu., BABAKHANYAN R.V., YAGMOUROV O.D.

Functional morphology of the proximal and distal  
channels of the kidneys in modeling acute lethal  
poisoning with gas

**НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ**

САВЕНКОВА Н.Д., ЛЕВИАШВИЛЛИ Ж.Г.,  
ПАПАЯН К.А., СЕМЁНОВА О.А., КУЛИКОВА С.Ю.,  
КАРПОВА Т.В., БАТРАКОВА И.В.  
Врожденный нефрогенный несахарный диабет,  
витилиго, нейросенсорная тугоухость у матери и сына:  
вариант Vogt-Koyanagi-Harada или новый синдром?

**ПРОГРАММА НЕПРЕРЫВНОГО  
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ  
ПО НЕФРОЛОГИИ**

МУХИН И.В., ИГНАТЕНКО Г.А., НИКОЛЕНКО В.Ю.,  
Э.А. МУХИНА  
Нефроптоз в терапевтической практике (лекция)

**ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ**

СМИРНОВ А.В., РЫЖКОВ С.В., РУМЯНЦЕВ А.Ш.  
Основные этапы развития гемодиализной службы в  
Северо-Западном регионе Российской Федерации

**ДИСКУССИЯ И ИНФОРМАЦИЯ**

Всероссийская научно-практическая конференция  
«Нефрология и диализ»

**ПИСЬМА В РЕДАКЦИЮ**

СТЕЦЮК Е.А.  
Натрий в диализате - к вопросу  
о мониторинге состава диализирующих  
растворов: однозначного соответствия  
электропроводности и концентрации ионов  
натрия не существует!

СУГЛОБОВА Е.Д.  
Комментарий

**ВОПРОСЫ И ОТВЕТЫ**

В.А. ДОБРОНРАВОВ  
Влияет ли уровень потребления белка больными с  
сахарным диабетом (СД) на течение диабетической  
нефропатии

**НЕКРОЛОГ**

Памяти Белдинга Скрибнера

**PRACTICAL NOTES**

75 SAVENKOVA N.D., LEVIASHVILLI ZH.G., PAPAYAN K.A.,  
SEMENOVA O.A., KILIKOVA S.Yu., KARPOVA T.V.,  
BATRAKOVA I.V.  
Congenital nephrogenic diabetes insipidus, vitiligo,  
neurosensory bradyacusia in son and his mother: is it a  
variant of Vogt - Koyanagi - Harada or a new syndrome?

**PROGRAM OF CONTINUOUS  
POSTGRADUATE EDUCATION ON  
NEPHROLOGY**

78 MUKHIN I.V., IGNATENKO G.A., NIKOLENKO V.YU.,  
MUKHINA E.A.  
Nephroptosis in therapeutic practice (Lecture)

**HISTORY OF MEDICINE**

82 SMIRNOVA A.V., RYZHKOV S.V., RUMYANTSEVA Sh.  
Main stages of the development of hemodialysis service  
in the Northwest region of the Russian Federation

**DISCUSSION AND INFORMATION**

88 The All-Russia scientific-practical conference  
«Nephrology and dialysis»

**LETTERS TO THE EDITORS**

91 STETSYUK E.A.  
Sodium dialysate - on the question of monitoring  
the composition of the dialyzing solutions:  
there exists no simple conformity of electric  
conduction and concentration  
of sodium ions

92 SUGLOBOVA E.D.  
Commentary

**QUESTIONS AND ANSWERS**

94 DOBRONRAVOV V.A.  
Does the level of protein intake by  
diabetes mellitus patients influence  
the course of diabetic nephropathy?

**OBITUARY**

97 In memory of Belding Scribner

© А.В.Смирнов, В.Г.Рыков, Е.Д.Суглобова, А.Н.Васильев, 2003  
УДК 616.12-008.331.1-036.88-092:616.61-008.64

*А.В.Смирнов, В.Г.Рыков, Е.Д.Суглобова, А.Н.Васильев*

## АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ КАК ФАКТОР РИСКА ПОВЫШЕННОЙ ЛЕТАЛЬНОСТИ У БОЛЬНЫХ, ПОЛУЧАЮЩИХ ЛЕЧЕНИЕ МЕТОДОМ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕМОДИАЛИЗА, И ПОДХОДЫ К ЕЕ КОРРЕКЦИИ

*A.V.Smirnov, V.G.Rykov, E.D.Suglobova, A.N.Vasiliev*

## ARTERIAL HYPERTENSION AS A RISK FACTOR OF HIGHER MORTALITY IN CHRONIC HEMODIALYSIS PATIENTS AND APPROACHES TO ITS CORRECTION

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

**Ключевые слова:** гемодиализ, артериальная гипертензия, выживаемость, лечение.  
**Key words:** hemodialysis, arterial hypertension, survival, treatment.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются ведущей причиной смерти у больных, получающих лечение методом хронического гемодиализа (ХГ). Смертность от ССЗ у диализных больных в 30 раз превышает аналогичный показатель в общей популяции [1], а ожидаемый прогноз в 3-5 раз хуже [2]. Столь высокий показатель летальности связан с большей распространенностью ССЗ у диализных пациентов по сравнению с общей популяцией. Если процент больных с ИБС в общей популяции составляет 5-12%, то у диализных больных этот показатель равен 40%. Гипертрофия левого желудочка в общей популяции имеет место у 20% больных, в то время как в группе диализных больных эта цифра достигает 75%. Распространенность сердечной недостаточности достигает 40% по сравнению с 5% в общей популяции [1]. Более того, частота той или иной сердечно-сосудистой патологии у пациентов, только начинающих лечение методом хронического гемодиализа, уже крайне высока. По данным Canadian study, к началу лечения хроническим гемодиализом 74% пациентов имели гипертрофию левого желудочка, 15% – систолическую дисфункцию, 22% имели в анамнезе стенокардию или инфаркт миокарда [3]. Столь высокие показатели сердечно-сосудистой заболеваемости у диализных пациентов связаны с наличием как основных, так и общепринятых факторов риска, как артериальная гипертензия, гиперлипидемия, анемия, так и специфических гемодинамических и метаболических факторов, связанных с уреемией и диализной процедурой, – электролитных нарушений, задержкой жид-

кости и соли, высоким уровнем тромбогенных факторов и гомоцистеина, белково-энергетической недостаточностью и гипоальбуминемией, хроническим иммунным воспалением. При этом следует отметить, что и основные факторы риска тесно связаны с наличием уремии. В исследовании HOT (Hypertension Optimal Treatment study) показано, что уровень креатинина сыворотки > 1.5 мг/дл является сам по себе значимым фактором риска ССЗ [4]. В то же время следует отметить, что имеющиеся в настоящее время исследования по ССЗ у больных с ХПН, корригируемой методом ХГ, являются обзорными и нерандомизированными. Поэтому формирование стратегии по уменьшению ССЗ и связанной с ней повышенной летальностью в диализной популяции и разработка рекомендаций по коррекции основных факторов риска связана с экстраполированием данных крупных рандомизированных исследований, полученных в общей популяции. Кроме того, несмотря на отсутствие значимой доказательной базы, необходимо учитывать тот факт, что при наличии столь высокой распространенности ССЗ и высоких показателей летальности диализные пациенты должны рассматриваться как группа повышенного риска в плане профилактики и лечения ССЗ, что предполагает активный подход по коррекции основных факторов риска, и прежде всего артериальной гипертензии, распространенность которой в диализной популяции крайне высока. По данным различных авторов [5,6,7], распространенность АГ в диализной популяции колеблется в пределах от 55 до 95 %, что зависит как от целевого уровня арте-

риального давления, который в разных исследованиях колеблется в пределах от 100 до 114 мм рт. ст., так и от особенностей ведения больных в разных странах и конкретных диализных центрах (время сеанса диализа, частота сеансов диализа, используемый буфер, количество больных, получающих терапию эритропоэтином, количество больных с сахарным диабетом, возрастной и расовый состав). По данным Dialysis Morbidity and Mortality Study Wave 1, представленным M. Rahman и соавт. [8], в котором обследованы 5369 пациентов, 63% имели АГ. Похожие данные получены в NEMO Study [9]. Неудовлетворительный контроль АД у диализных пациентов может рассматриваться как одна из главных причин, объясняющих тот факт, что в отличие от общей популяции, где достигнуты значительные успехи в снижении заболеваемости и смертности от ССЗ, в популяции диализных пациентов отмечается прогрессивный рост этих показателей, несмотря на значительные технологические усовершенствования самой процедуры гемодиализа [1, 4, 10, 11, 12]. При отсутствии доказательной базы, основанной на проспективных рандомизированных исследованиях, остается не совсем ясным влияние АГ на выживаемость диализных пациентов; дискуссионным остается вопрос о целевом уровне АД. В самом деле, в ряде исследований не было показано связи между АГ и выживаемостью [13,14]. В крупном японском исследовании [14], в котором были проанализированы данные 1243 пациентов за четырехлетний срок наблюдения, не было показано достоверно значимого различия в уровне смертности в группах гипер- и нормотоников (23.1% и 20.9% соответственно). M. Salem и соавт. [13] в своем двух годовом мультицентровом исследовании, в которое были включены 649 гемодиализных пациентов, показал, что артериальная гипертензия связана с лучшей выживаемостью. Пациенты с систолическим артериальным давлением < 110 мм рт. ст. имели большую летальность. В исследованиях, в которых была показана обратная зависимость между показателем выживаемости и повышенным АД, также выявлено увеличение летальности у пациентов с низким артериальным давлением (так называемая U-образная зависимость). В последние несколько лет проведено несколько крупных ретроспективных исследований, в которых оценивалась связь между уровнем АД и риском сердечно-сосудистой смертности, в том числе и с учетом коморбидных факторов, данные которых достаточно показательны. По данным крупного американского национального проспективного исследования, в которое были включены

6585 пациентов, представленных F. Port и соавт. [15], высокое артериальное давление перед сеансом гемодиализа увеличивало только риск цереброваскулярной смертности. Как высокий, так и низкий уровень артериального давления после сеанса ГД был связан с повышенным риском смертности. Пациенты с предиализным систолическим артериальным давлением <110 мм рт. ст. имели более высокий показатель летальности по сравнению с остальными, включая пациентов с артериальной гипертензией. По данным PG. Zager и соавт., только постдиализное АД, превышавшее 180/90 мм рт. ст., увеличивало риск сердечно-сосудистой смертности [16]. Предиализная артериальная гипертензия не была связана с риском сердечно-сосудистой смертности. Опять же было подчеркнuto, что низкое систолическое АД (< 110 мм рт. ст.) как до, так и после ГД значительно увеличивало риск сердечно-сосудистой смертности. Похожие данные приводит R.N.Foley и соавт., основываясь на результатах USRDS Waves 3 and 4 Study, в которое было включено 11142 пациента [17]. Кроме того в этом исследовании было показано, что с учетом коморбидных факторов большие междудиализные прибавки жидкости уменьшают выживаемость. Всеми авторами, в исследованиях которых показано увеличение смертности у больных с низким артериальным давлением, подчеркивается, что наиболее вероятным объяснением этого факта является то, что гипотония отражает степень тяжести сердечно-сосудистой патологии. Развитие сердечной недостаточности сопровождается снижением артериального давления, а распространенность сердечной недостаточности среди диализных пациентов крайне высока и достигает 40% [17]. Кроме того данные пациенты, как правило, имеют более низкие показатели, отражающие нутриционный статус. E.G.Lowrie при анализе данных 12000 гемодиализных больных показал, что низкая концентрация альбумина является одним из важных индикаторов повышенной летальности [18]. Риск смерти в 20 раз выше у пациентов с уровнем альбумина < 2.5 г/дл по сравнению с концентрацией альбумина 4-4.5 г/дл. В крупном проспективном японском исследовании, в котором были проанализированы данные 53867 пациентов за четырехлетний срок наблюдения, было показано что уровень PCR (protein catabolic rate) менее 0.9 г/кг/сут. является значимым фактором повышенного риска смерти [19]. В этом же исследовании было продемонстрировано, что пациенты с междудиализной прибавкой веса менее 2% массы тела имеют достоверно больший риск смерти, чем пациенты с междудиализной прибавкой веса 2-6%. Также было

показано увеличение риска смерти при междиализных прибавках веса, превышающих 8% массы тела, что подтверждает положение о том, что избыточное потребление воды и соли является важным существенным фактором риска. Следует отметить, что риск смерти у больных с большими прибавками веса становился более статистически значимым при учете уровня PCR, свидетельствуя о том, что у таких больных при больших прибавках веса риск смерти может быть статистически недооценен из-за положительного эффекта адекватного потребления белка и связанного с этим высокого уровня PCR.

Суммируя, результаты приведенных исследований можно представить следующим образом:

- Связь между уровнем АД и летальностью имеет вид U-образной зависимости [15,16,17,20]
- Повышенный уровень систолического артериального давления (САД) перед сеансом ГД связан только с увеличением риска церебро-васкулярной смертности [15]
- Только АД после сеанса ГД выше 180/90 mmHg увеличивало риск сердечно-сосудистой смертности [15,16,17]
- Низкое систолическое и диастолическое АД до и после сеанса ГД связаны с увеличением риска сердечно-сосудистой смертности [15,16,17,20]
- Большие междиализные прибавки веса уменьшают показатель выживаемости при учете коморбидных факторов [17]

Последнее время большое внимание уделяется пульсовому давлению как независимому фактору риска сердечно-сосудистых осложнений. По данным P.S.Klassen [20], высокое пульсовое давление является достоверно значимым фактором риска, напрямую влияющим на выживаемость пациентов на ГД:

- каждое увеличение постдиализного АД на 10 мм рт. ст. увеличивало риск смерти на 12%.

Аналогичные данные приводятся в USRDS Waves 3 and 4 Study [17]. По данным CREED study [21], увеличение пульсового давления более чем на 70 мм рт. ст. сопровождалось двукратным ростом риска сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с пульсовым давлением < 50 мм рт. ст. Столь неблагоприятный эффект высокого пульсового давления на прогноз связан большей частью с возрастом и со степенью тяжести сопутствующей сердечно-сосудистой патологии.

Возникает закономерный вопрос, почему данные многочисленных исследований, в которых оценивалась связь артериальной гипертензии и выживаемости, столь противоречивы?

Большинство исследований являются непродол-

жительными со сроком наблюдения, как правило, менее 5 лет и как следствие оценивают только краткосрочный прогноз, в то время как артериальная гипертензия является длительным процессом. Больные, получающие лечение гемодиализом в наши дни, умирают не от уремии, а от сопутствующих, в первую очередь сердечно-сосудистых, заболеваний и связанных с ними осложнений. Несмотря на более высокий по сравнению с общей популяцией уровень ежегодной смертности, срок жизни многих больных на гемодиализе превышает 10 лет. По данным Framingham study, требуется не менее 10 лет, чтобы показать положительное влияние нормализации артериального давления на показатель выживаемости [22]. Как уже говорилось, частота сердечно-сосудистых заболеваний к началу лечения гемодиализом крайне высока, ожидаемый же прогноз в группе диализных пациентов в 3–5 раз хуже по сравнению с общей популяцией. Еще раз следует подчеркнуть, что смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в 30 раз превышает аналогичный показатель в общей популяции. Поскольку диализные пациенты имеют ежегодный уровень смертности 20% и более, снижение артериального давления до уровня, который мог бы снизить показатель ежегодной смертности до 10%, может быть не замечено как клинически, так и статистически в течение как минимум 4-летнего периода наблюдения [6]. Контролируется ли АД должным образом или нет, диализные пациенты имеют большую вероятность смерти в течение первых двух лет гемодиализа, что определенным образом маскирует положительные эффекты по коррекции артериальной гипертензии. Показательны данные В. Charra и соавт. [23], полученные при анализе большой группы пациентов (n>250) за 15-летний период наблюдения. Была продемонстрирована большая выживаемость спустя 5 лет лечения ГД у пациентов со средним артериальным давлением < 100 мм рт. ст. по сравнению с пациентами с более высокими цифрами АД: рост показателя выживаемости составлял более 20%, а увеличение среднего артериального давления на 1 мм рт. ст. приводило к снижению показателя выживаемости на 2.1% [23]. При меньшем сроке наблюдения (< 5 лет) кривые выживаемости в группах пациентов нормотоников и гипертоников статистически значимо не отличались. Аналогичные данные приводят N. Mazzuchi и соавт. [7], которые подчеркивают важность длительности периода наблюдения для демонстрации связи между артериальной гипертензией и выживаемостью. По результатам наблюдения за 405 гемодиализными пациентами, только спустя 5 лет

непрерывного лечения ГД удалось показать увеличение летальности у пациентов с повышенным АД (САД > 160 мм рт. ст.).

Другим объяснением имеющихся противоречий в оценке артериальной гипертензии как фактора риска ССЗ служит тот факт, что до настоящего времени не существует единого общепринятого подхода к ведению диализных больных с артериальной гипертензией, что, возможно, объясняется отличием патофизиологии артериальной гипертензии у данной группы пациентов в сравнении с общей популяцией. Регуляция водно-солевого гомеостаза у диализных больных носит интермиттирующий характер, а чувствительность к водно-солевой нагрузке значительно выше, чем в общей популяции. В течение 60-х, 70-х годов длительность процедуры гемодиализа составляла 6–8 часов, использовалась низкая (< 138 ммоль/л) концентрация натрия в диализирующем растворе, синтетические мембраны практически не использовались, диализные машины были не столь эффективны, как сегодня. Всем пациентам настойчиво рекомендовалась диета с пониженным содержанием соли. При этом процент больных с артериальной гипертензией составлял не более 10–15%. Распространение в последние два десятилетия высокоэффективного и высокопоточного гемодиализа при общей тенденции к сокращению диализного времени и увеличению концентрации натрия в диализирующем растворе привело к неадекватному контролю водно-солевого гомеостаза – гиперволемии в сочетании с повышенной солевой нагрузкой, с чем возможно и связана высокая частота артериальной гипертензии в диализной популяции. Медикаментозная терапия в такой ситуации малоэффективна, а коррекция гиперволемии в сочетании с нормализацией баланса натрия приводит к адекватному контролю артериального давления у 50–75% больных. Объемзависимый механизм развития повышенного артериального давления рассматривается как ведущий в патогенезе артериальной гипертензии у диализных больных. Пациенты с объемзависимой АГ имеют, как правило, нормальные значения ренина крови, хотя определенные нарушения регуляции ренин-ангиотензиновой системы описываются и у данной группы пациентов. Коррекция артериальной гипертензии в данном случае осуществляется за счет адекватной ультрафильтрации в ходе гемодиализа до так называемого сухого веса. Клинически под сухим весом понимают постдиализный вес, при котором АД перед очередным сеансом гемодиализа остается нормальным несмотря на междудиализные прибавки веса и не требует лекарственной коррекции.

При этом у больных отсутствуют симптомы гипергидратации перед очередным сеансом гемодиализа и симптомы гипогидратации во время проведения сеанса. С точки зрения оценки жидкостных пространств сухой вес соответствует нормальному объему внеклеточной жидкости. Пациенты с объем-зависимой артериальной гипертензией высокочувствительны не только к водной, но и к солевой нагрузке, причем роли натрия в развитии гиперволемии придается большее значение, чем просто потреблению воды. При отсутствии выделительной функции почек происходит накопление натрия в организме с развитием его положительного баланса и перераспределением жидкости в сторону увеличения доли внеклеточного сектора. В одном из исследований с использованием биоимпедансометрии было показано, что жидкость, накапливаемая за междудиализный промежуток времени, сосредотачивается главным образом во внеклеточном пространстве, что напрямую связано с количеством потребляемой соли [24]. При потреблении 140 ммоль натрия с каждым литром воды вся потребляемая вода сосредоточится во внеклеточном секторе. Нормальный человек может потреблять около 10 ммоль/сутки поваренной соли без какого-либо вреда своему здоровью. Среднее же потребление соли у современного европейца составляет более чем 150 ммоль/сутки. Таким образом, любая диета без ограничения потребления соли будет приводить к положительному натриевому балансу у диализного больного перед очередным сеансом гемодиализа, гиперволемии с увеличением как внеклеточного объема жидкости, так и объема крови [25]. Удаление избытка натрия происходит во время сеанса ГД посредством конвективного транспорта с ультрафильтратом и в меньшей степени путем диффузии. Увеличение концентрации натрия в диализирующем растворе выше уровня натрия крови приводит к диффузии последнего в кровь пациента с развитием положительного натриевого баланса, жажде, увеличению междудиализных прибавок веса и, как следствие, гиперволемии и артериальной гипертензии. Кроме того, повышение АД можно наблюдать у пациентов с нормальным внеклеточным объемом жидкости при условии значительно повышенного обменного пула натрия. При этом происходит увеличение объема крови с формированием состояния гиперциркуляции с увеличением венозного возврата и сердечного выброса, а также отложение натрия в сосудистой стенке с увеличением периферического сосудистого сопротивления и развитием состояния гиперреактивности к прессорным веществам.

Реализация механизма повышения АД при увеличении обменного пула натрия крови во многом зависит от работы Na-K-АТФ-азы (от степени ее ингибирования), и связанного с этим внутрисекторального перемещения жидкости в сторону увеличения объема внутрисосудистого пространства. Диета с пониженным потреблением соли (<6 г/сут) с одновременным использованием низкой (<138 ммоль/л) концентрации натрия в диализирующем растворе способна приводить к снижению артериального давления без изменения сухого веса у чувствительных пациентов за счет уменьшения количества жидкости во внеклеточном и внутрисосудистом пространстве, что было продемонстрировано в исследовании, проведенных S. Krautzig [26] и P. Donohoe [27]. Кроме того, нормализация баланса натрия приводит к уменьшению общего периферического сопротивления, механизм которого не совсем ясен, и, вероятно, лишь частично объемзависимый. Одним из возможных объяснений является то, что увеличение обменного пула натрия ведет к ингибированию Na-K –АТФ-азы посредством эндогенной дигиталисподобной субстанции, в результате чего происходит увеличение внутриклеточной концентрации натрия и кальция с повышением тона сосудистых гладкомышечных клеток. Нормализация натриевого пула крови блокирует данный механизм [28]. Связь между повышенной симпатической активностью и увеличением обменного пула натрия у гемодиализных пациентов может быть дополнительной гипотезой [29]. Концентрация натрия в диализирующем растворе является важным элементом врачебного контроля и, по возможности, должна быть индивидуализирована с учетом не только уменьшения интрадиализных осложнений, но и с учетом улучшения долгосрочного прогноза пациентов за счет коррекции артериальной гипертензии. Для достижения изонатриевого баланса более широко должны использоваться режимы профилирования натрия и/или ультрафильтрации, что с одной стороны позволит улучшить переносимость гемодиализной процедуры, а с другой – даст возможность избежать положительного натриевого баланса в конце процедуры гемодиализа, что может сопровождаться усилением жажды, увеличением междиализных прибавок жидкости, гиперволемией и, как следствие, пересестированием артериальной гипертензии. Таким образом, у большей части гемодиализных пациентов коррекция артериальной гипертензии может и должна осуществляться с помощью адекватной ультрафильтрации до сухого веса, диеты с пониженным содержанием натрия и оптимально низкой для данного больного концент-

рации натрия в диализирующем растворе, с использованием режимов профилирования по натрию и ультрафильтрации. Базовой целью такой терапии является достижение нормоволемии, т.е. нормального уровня внеклеточного объема жидкости.

Существует также ряд других факторов, использование которых способно улучшить контроль артериального давления у гемодиализных пациентов. Такими факторами прежде всего являются длительность и частота диализных сессий, что находится в тесной связи с термином «доза гемодиализа». Ежедневный по 2–3 часа в день [30] и трехразовый по 8 часов [31] гемодиализ позволяет добиться адекватного контроля артериальной гипертензии у 95% больных. Объяснения такого успеха могут быть следующие:

- Адекватное очищение, отражаемое более высокими уровнями КТ/V, и выведение в большей мере ряда вазоактивных субстанций, не удаляемых в нужной мере в ходе стандартного 3–4 часового гемодиализа (ADMA).

- При невысоких уровнях ультрафильтрации легче поддерживать стабильность гемодинамики в ходе гемодиализа, и, как следствие, легче поддерживать оптимальный сухой вес.

Главной гемодинамической находкой у пациентов, получающих лечение длительным гемодиализом, является более низкое периферическое сосудистое сопротивление по сравнению с пациентами, получающими лечение стандартным гемодиализом [32]. В недавнем проспективном исследовании отдельно изучалось влияние увеличения диализного времени и снижения сухого веса за счет дополнительной ультрафильтрации на показатели артериального давления [33]. Как снижение сухого веса без изменения длительности диализа, так и увеличение длительности гемодиализной процедуры без изменения сухого веса приводили к существенному снижению цифр артериального давления. Важность фактора времени для коррекции артериальной гипертензии была убедительно продемонстрирована в сравнительном исследовании шведских пациентов, получающих лечение 4–5-часовым гемодиализом с пациентами в Тассине, получающими лечение длительным 8-часовым гемодиализом [34]. Значительная группа французских пациентов (около 25%) имела значительного объема внеклеточной жидкости, сравнимые или даже превышающие таковые у шведских пациентов гипертоников, но без развития артериальной гипертензии. Таким образом, адекватный контроль артериального давления может быть достигнут даже у пациентов с гипергидратацией за счет увеличения диализного времени, что позво-

ляет в большей мере выводить определенные вазоактивные субстанции, которые могут поддерживать высокие цифры артериального давления у пациентов, диализируемых менее эффективно. Показатель КТ/V у пациентов в Тассине был статистически выше по сравнению со шведскими пациентами, как гипертониками, так и нормотониками, что позволяет говорить о дозе гемодиализа как важном факторе контроля артериального давления. Следует отметить, что шведские пациенты, имеющие нормальные цифры артериального давления, имели сходные значения объема внеклеточной жидкости в сравнении с пациентами из Тассина, получающих лечение длительным гемодиализом. Авторы заключают, что нормотензия может быть достигнута независимо от длительности и дозы (КТ/V) гемодиализа, если контроль постдиализного объема внеклеточной жидкости, а значит и сухого веса – адекватный. Однако чем короче процедура гемодиализа, тем сложнее добиться и поддерживать состояние нормоволемии.

Значительный процент (от 25 до 50) диализных пациентов не отвечает снижением АД на адекватную ультрафильтрацию до сухого веса, более того в ответ на ультрафильтрацию АД может даже повышаться. Данные пациенты часто имеют повышенные уровни ренина и ангиотензина в крови. Билатеральная нефрэктомия не всегда улучшает течение ренинзависимой АГ, что подразумевает наличие других механизмов, ответственных за поддержание повышенного АД. Кроме того, в последних исследованиях не было показано прямой зависимости между прибавкой веса и повышением артериального давления в междиализный отрезок времени [35,36]. В качестве возможных причин, ответственных за увеличение периферического сосудистого сопротивления и как следствие повышение АД, рассматриваются повышенная симпатическая активность, наличие в крови в большем количестве вазоактивных веществ, неудаляемых в нужной мере в течение стандартного 4-часового диализа (эндотелин-1, ингибитор синтеза NO асимметричный диметиларгинин (ADMA)) и структурные изменения сосудистой стенки. Также в ряде работ показано влияние повышенного уровня ионизированного кальция на рост АД, а также обсуждается роль повышения гематокрита при терапии эритропоэтином на показатели АД [37]. M. Neff показал, что увеличение гематокрита до 40% вызывает рост диастолического АД на 40% при одновременном повышении периферического сосудистого сопротивления на 80% [38]. Значительное увеличение АД было отмечено более чем у 35% диализных пациентов во время

проведения I/II и III фаз клинических испытаний рекомбинантного человеческого эритропоэтина [39]. Большинство исследователей предполагают, что в данном случае рост АД связан со значительным увеличением периферического сосудистого сопротивления, как за счет прямого действия эритропоэтина на сосудистую стенку, так и опосредованно за счет улучшения доставки кислорода в ткани и увеличения вязкости крови [37].

Таким пациентам с устойчивой к дегидратации до сухого веса артериальной гипертензией должна проводиться адекватная гипотензивная терапия. Однако с учетом низкого процента больных с артериальной гипертензией в диализных центрах, где проводится длительный 8-часовой или ежедневный гемодиализ, необходимо помнить о важности такого фактора, как «доза гемодиализа» для контроля артериального давления. Поэтому по возможности у таких больных время диализной сессии должно быть максимально увеличено, а для достижения адекватно высокого уровня КТ/V должен применяться высокопоточный и высокоэффективный гемодиализ.

Таким образом, основной целью лечения артериальной гипертензии у пациентов, получающих лечение методом хронического гемодиализа, должно являться достижение адекватного водно-солевого баланса за счет дегидратации до сухого веса, диеты с ограничением потребления соли и использования низкой концентрации натрия в диализирующем растворе. Следует избегать больших объемов ультрафильтрации, время сеанса гемодиализа должно быть максимально увеличено при устойчивой к дегидратации артериальной гипертензии. Для обеспечения адекватного очищения необходимо использовать высокоэффективный и высоко-поточный гемодиализ. Только при неэффективности диализных методов или невозможности использовать их в полной мере должна назначаться адекватная гипотензивная терапия. Для достижения оптимального уровня артериального давления должны использоваться последние рекомендации JNC VI (the sixth report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure, 1997) с целью максимально снизить риск сердечно-сосудистых осложнений, т.е. целевой уровень артериального давления не должен превышать 140/90 мм рт. ст.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Levey SA Eknoyan G. Cardiovascular disease in chronic renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 828-833
2. US Renal Data System. Patients mortality and survival.

*Am J Kidney Dis* 1995; 26 [Suppl 2] 69-84

3. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD. Clinical and echocardiographic disease in patients starting end-stage renal disease therapy. *Kidney Int* 1995; 47: 186-192
4. Zucchelli P. The careful correction of renal insufficiency abnormalities: early is good. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 [Suppl 2]: 2-6
5. Foley RN, Parfrey PS. Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am Soc Nephrol* 1998; 9: 16-23
6. Cohen EP. Hypertension in chronic hemodialysis: viewing a paradox, and some notes on therapy. *Dial & Transplant* 2000; 29: 535-542
7. Mazzuchi N, Carbonell E, Fernandez-Cean J. Importance of blood pressure control in hemodialysis patient survival. *Kidney Int* 2000; 58: 2147-2154
8. Rahman M, Sehgal AR, Smith MC. Interdialytic weight gain, compliance with dialysis regimen, and age are independent predictors of blood pressure in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 257-265
9. Rocco MV, Yan G, Heyka RJ, Benz R, Cheung AK. Risk factors for hypertension in chronic haemodialysis patients: baseline data from the HEMO study. *Am J Nephrol* 2001; 21: 280-288
10. Evert J, Dorhout Mees. Hypertension in haemodialysis patients: who cares? *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 28-30
11. Dhakal MP, Sloand JA. Prevalence of hypertension and adequacy of blood pressure control in hemodialysis patients. *Dial & Transplant* 2000; 29: 628-637
12. Scribner BH. Can antihypertensive medications control BP in haemodialysis patients: yes or no. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 2599-2601
13. Salem M. Hypertension in haemodialysis population: any relationship to 2-years survival? *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 125-128
14. Tozawa M et al. Hypertension in dialysis patients: a cross-sectional analysis. *Nippon Jinzo Gakkai Shi* 1996; 38: 129-135
15. Port FK, Hulbert-Shearon TE, Wolfe RA et al. Predialysis blood pressure and mortality risk in a national sample of maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 507-517
16. Zager PG, Nikolic J et al. «U» curve association of blood pressure and mortality in haemodialysis patients. *Kidney Int* 1998; 54: 561-569
17. Foley RN, Herzog CA, Collins AJ. Blood pressure and long-term mortality in United States haemodialysis patients: USRDS Waves 3 and 4 Study. *Kidney Int* 2002; 62: 1784-1790
18. Lowrie EG. Acute-phase inflammatory process contributed to malnutrition, anemia, and possibly other abnormalities in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1998; 32 [Suppl 4]: 105-110
19. Shinzato T, Naki S, Akiba T et al. Survival in long-term haemodialysis patients: results from the annual survey of the Japanese Society for Dialysis Therapy. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 889-898
20. Klassen PS, Lowrie EG, Reddan DN et al. Association between pulse pressure and mortality in patients undergoing maintenance hemodialysis. *J Am Med Assoc* 2002; 287: 1548-1555
21. Zoccali C. Arterial pressure components and cardiovascular risk in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 249-252
22. Sytkowski PA, Kannel WB, D'Agostino RB. Changes in risk factors and the decline in mortality from cardiovascular disease. The Framingham Heart Study. *New Eng J Med* 1990; 322: 1635-1641
23. Charra B, Laurent G, Calemard E, Terrat JC et al. Survival in dialysis and blood pressure control. *Contrib Nephrol* 1994; 106: 179-185
24. Fisch BJ, Spiegel D. Assessment of excess fluid distribution in chronic haemodialysis patients using bioimpedance spectroscopy. *Kidney Int* 1996; 49: 1105-1109
25. Tomson C. Advising dialysis patients to restrict fluid intake without restricting sodium intake is not based on evidence and is a waste of time. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1538-1542
26. Krautzig S. Dietary salt restriction and reduction of dialysate sodium to control hypertension in maintenance haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 552-553
27. Donohoe P, Farmer C, Dallyn P et al. Low-sodium hemodialysis without fluid removal improves blood pressure control in chronic dialysis patients. *Kidney Int* 1997; 52: 1110
28. Hamlyn JM, Hamilton BP, Manunta P. Endogenous sodium balance and blood pressure: a review and hypothesis. *J Hypertens* 1996; 14: 151-167
29. Converse JR, Jacobsen TN, Toto RD et al. Sympathetic overactivity in patients with chronic renal failure. *N Engl J Med* 1992; 327: 1912-1918
30. Buonocristiani U. Fifteen years of clinical experience with daily haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1538-1542
31. Charra B, Calemard E, Laurent G. Importance of treatment time and blood pressure control in achieving long-term survival on dialysis. *Am J Nephrol* 1996; 16: 35-44
32. Luik AJ, Charra B, Katzarski K et al. Blood pressure control and hemodynamic changes in patients on long treatment time dialysis. *J Am Soc Nephrol* 1994; 5: 521-522
33. Luik AJ, Sande FM, Weideman P et al. The influence of increasing dialysis treatment time and reducing dry weight on blood pressure control in haemodialysis patients: a prospective study. *Am J Nephrol* 2001; 21: 471-478
34. Katzarski K, Charra B, Laurent G et al. Fluid state and blood pressure control in patients treated with long and short haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 369-375
35. Sherman RA, Daniel A, Cody RP. The effect of interdialytic weight gain on predialysis blood pressure. *Artif Organs* 1993; 17: 770-774
36. Savage T, Fabbian F, Giles M, Tomson CR, Raine AE. Interdialytic weight gain and 48-h blood pressure in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 2308-2311
37. Vaziri ND. Mechanism of erythropoietin-induced hypertension. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 821-828
38. Neff M, Kim K, Persoff M. Hemodynamics of uremic anemia. *Circulation* 1972; 46: 456-464
39. Eschbach EJ, Abdulhadi MH, Browne JK et al. Recombinant human erythropoietin in anemic patients with end-stage renal disease: results of phase III multicenter clinical trial. *Ann Intern Med* 1989; 111: 992-1000

Поступила в редакцию 22.05.2003 г.

© Е.А.Стецюк, С.В.Калашников, Б.В.Третьяков, 2003  
 УДК 616.61-008.64-036.12-085.38:546.183

*Е.А. Стецюк, С.В. Калашников, Б.В. Третьяков*

КИНЕТИКА ФОСФАТА У ГЕМОДИАЛИЗНЫХ БОЛЬНЫХ<sup>1</sup>

*E.A.Stetsyuk, S.V.Kalashnikov, B.V.Tretyakov*

PHOSPHATE KINETICS IN HEMODIALYSIS PATIENTS

Медицинский центр Центрального Банка России, Москва

**Ключевые слова:** хроническая почечная недостаточность, гемодиализ, фосфорно-кальциевый обмен, лечение.  
**Key words:** chronic renal failure, hemodialysis, phosphorus-calcium exchange, treatment.

Понимая чрезвычайную сложность проблемы нарушения баланса кальция и фосфора при лечении гемодиализом (ГД) пациентов с хронической почечной недостаточностью (ХПН), сразу следует сказать, что ключом к решению всех этих проблем является контроль уровня фосфата. Фосфора в организме много. Фосфат-ион является основным анионом внутриклеточной жидкости. Поступает в организм фосфора также очень много. Он содержится практически во всех продуктах питания. К сожалению для больных на ГД, фосфор отлично всасывается в кишечнике (рис. 1).

При нормальном питании в организм поступает около 1600 мг фосфора в сутки. Из этого количества около 1200 мг всасывается в кишечнике [1]. Особенно эффективно фосфор всасывается при лечении витамином D. Часто возникает вопрос, как назначать диализным больным витамин D. Однозначного ответа нет. Однако решение этой трудной задачи можно облегчить. Следует проверить у пациентов уровень фосфата. Всем, у кого он выше 2,1 ммоль/л, витамин D назначать не следует. Гиперфосфатемия – жесткое противопоказание к назначению витамина D. Из-за гиперфосфатемии большая часть больных не нуждается в дополнительном получении витамина D. Как быть с теми, у кого уровень фосфата не слишком завышен? Необходимо выяснить, почему это происходит.

Первая причина – больной мало ест. Здесь все фармакотерапевтические подходы не эффективны. Следует разобраться в чем дело.

Вторая причина – пациент нормально питается и получает адекватный гемодиализ. Таким больным назначать витамин D можно, хотя абсолютной необходимости в этом, на наш взгляд, нет. Необходимо

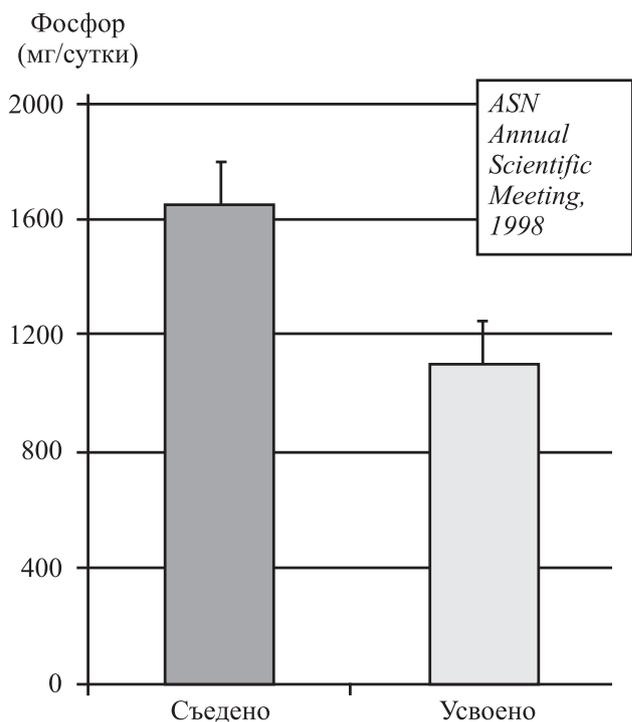


Рис. 1. Соотношение съеденного и усвоенного фосфора.

ЭТО ДОЛЖЕН ЗНАТЬ КАЖДЫЙ		
ПОКАЗАТЕЛЬ	SI	АЛЬТЕРНАТИВА
Кальций общий	2,20 – 2,58 ммоль/л	8,8 – 10,3 мг/%
Фосфат	0,8 – 1,6 ммоль/л	2,8 – 4,8 мг/%
Ca x P	2,9	36

Рис. 2. Нормальные показатели содержания кальция и фосфора в крови.

иметь в виду, что витамин D биологически очень активен и лечение им без мониторинга очень опасно. В данной ситуации очень велика вероятность кальцификации мягких тканей. В любом случае следует учитывать состояние фосфорно-кальциевого гомеостаза (нормальные показатели содержания общего кальция

<sup>1</sup> Публикуя данную лекцию, Редколлегия считает необходимым отметить, что некоторые ее положения представляются неоспорными, а ряд заключений - излишне категоричными. Приглашаем всех заинтересованных специалистов принять участие в дискуссии, по затронутой в данной публикации чрезвычайно важной проблеме.

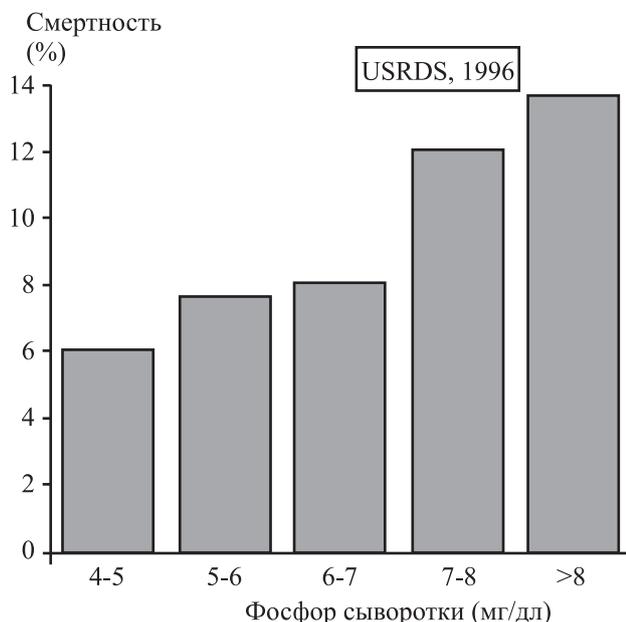


Рис. 3. Влияние уровня фосфора на смертность.

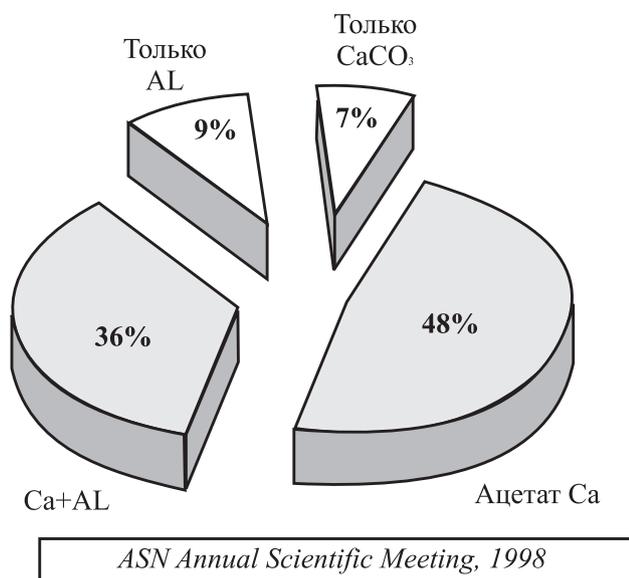


Рис. 4. Использование различных фосфат-биндеров гемодиализными больными в США по данным 1998 года

и фосфата в сыворотке крови представлены на рис. 2)

Предиализный фосфат 1,6 ммоль/л у гемодиализного больного скорее мечта, к которой надо стремиться. Поэтому многие считают, что предиализная концентрация фосфата 2,1 ммоль/л вполне достаточна [2,3].

Элиминация фосфора во время гемодиализа является важнейшей задачей, поскольку стойкая гиперфосфатемия резко повышает смертность (рис. 3).

Однако чрезмерная элиминация фосфата опасна. Сывороточная концентрация данного катиона ниже нормы, еще хуже, чем гиперфосфатемия. У больного может возникнуть аритмия и остановка дыхания от слабости дыхательных мышц. К счастью, в практике хронического ГД, гипофосфатемия наблюдается ред-

ко. Предрасполагают к гипофосфатемии недостаточное питание, избыточное назначение фосфат-биндеров и слишком интенсивный гемодиализ. Тем не менее при лечении гемодиализом острой почечной недостаточности (ОПН), когда больной находится на парентеральном питании, гипофосфатемия возможна. Поэтому некоторые нефрологи рекомендуют при гипофосфатемии добавлять фосфат в диализат.

Великий Г. Лоран в своем эпическом докладе о гемодиализе в г. Тассене (Франция) сообщил, что у него средний  $Kt/V=1,6$ . Поэтому он разрешает больным есть сыр, который является неотъемлемой частью и, пожалуй, единственной гордостью французской кухни. Почему же Г. Лоран упоминает о сыре отдельной строкой? Да потому, что сыр содержит избыточное количество фосфора. Будем реалистами. Мы не можем проводить диализ, как Г. Лоран.  $Kt/V=1,3$  у многих наших пациентов считается вполне удовлетворительным. В связи с этим в отношении включения в рацион пациентов на ГД сыра и творога необходимо проявлять осторожность.

Следует ли рекомендовать использование фосфат-биндеров? Однозначного ответа нет. Все эти препараты имеют побочные эффекты. Недостатки лекарств на основе гидроксида алюминия общеизвестны. Карбонат и ацетат кальция хорошо связывают фосфор в кишечнике, но вместе с этим интенсивно связывают и железо, которого и так всасывается мало. К тому же часть кальция остается в организме и может вызвать гиперкальциемию. Относительно новых синтетических фосфорсвязывающих препаратов сведений пока мало. В Америке наиболее популярным фосфат-биндером остается ацетат кальция (рис. 4).

Периодически целесообразно подсчитывать фосфорно-кальциевое произведение (произведение концентраций общего кальция и неорганического фосфора в сыворотке крови – рис. 5).

Обратим внимание, что нижняя точка кривой находится при  $Ca \times P = 43-52 \text{ мг}^{20}\%$ . При очень низком значении кривая ползет вверх, как и при высоком (см. рис. 5). Это так называемая U-образная зависимость, когда много – плохо и мало – плохо. В практике гемодиализа подобного рода зависимость встречается очень часто.

Существует точка зрения о том, что назначение витамина D целесообразно для подавления секреции паратгормона (ПТГ). Витамин D повышает абсорбцию кальция в кишечнике и повышает его содержание в крови. Кроме того, он непосредственно супрессирует выработку ПТГ. Вероятно это так, но гиперфосфатемия вне зависимости от гипокальциемии, мощно стимулирует секрецию паратгормона (рис. 6).

При потреблении 1200 мг фосфата в сутки и при почечной недостаточности происходит сильнейшая

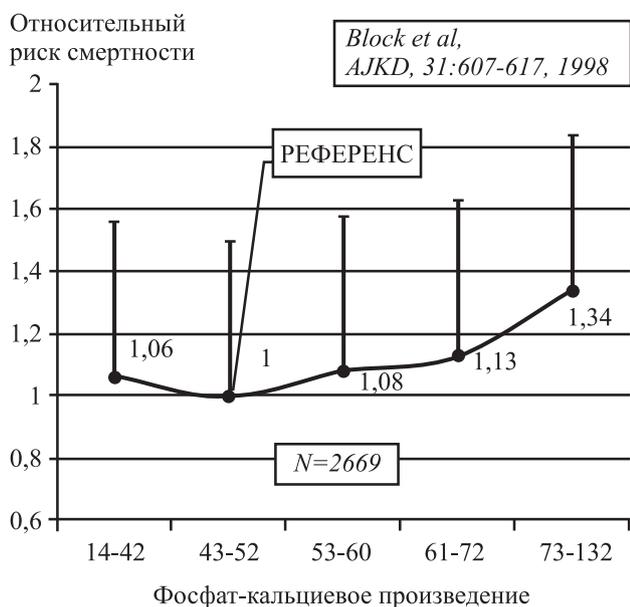


Рис. 5. Влияние фосфат-кальциевого произведения на относительный риск смертности.

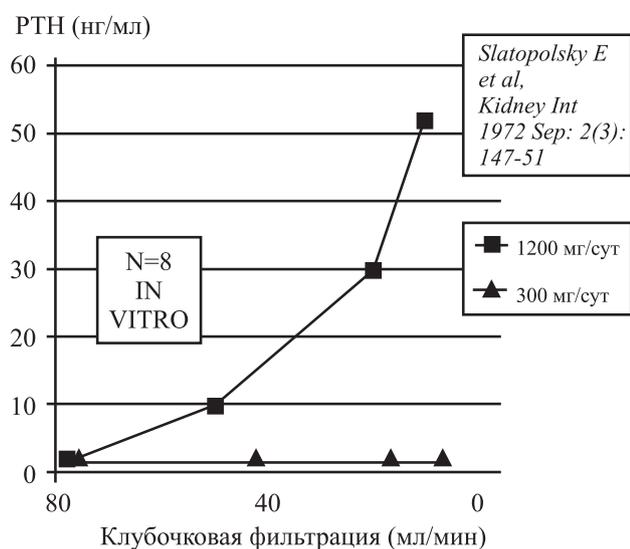


Рис. 6. Влияние избыточного потребления фосфора на уровень паратгормона при различной функции почек in vitro.

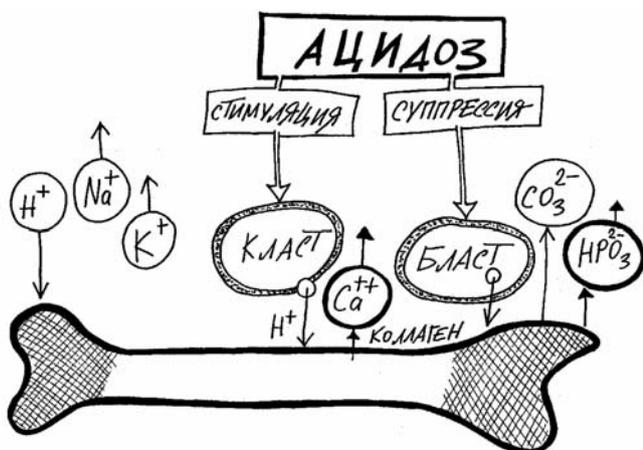


Рис. 7. Влияние ацидоза на структуру кости.

стимуляция секреции ПТГ. Итак, если избавиться от гиперфосфатеми, можно ожидать, что уровни кальция и ПТГ нормализуются.

Тем не менее, самым страшным врагом костей являются не ПТГ и не гипокальциемия, а ацидоз (рис. 7)

При ацидозе происходит стимуляция остеокластов и вымывание кальция из структур коллагена [4, 5]. Как бороться с ацидозом? Только с помощью ГД. Вот и получается, что степень поражения костей зависит от адекватности гемодиализа.

Из данного краткого изложения сложнейшей проблемы нарушений фосфорно-кальциевого обмена при почечной недостаточности, на наш взгляд, можно вывести следующее:

- уровень преддиализного фосфата, общего и ионизированного кальция надо определять хотя бы раз в месяц;
- контролировать уровень фосфата следует диетой и дозой диализа, и лишь в последнюю очередь фосфат-биндерами;
- по возможности следует стремиться к нормализации фосфорно-кальциевого произведения (рис. 8).

Имеющиеся данные практически не оставляют сомнений в том, что фосфат воистину является уремическим токсином. Длительная гиперфосфатемия вызывает тяжелейшие расстройства. Нормализация уровня фосфата является ключом к решению сложнейших проблем нарушений фосфорно-кальциевого обмена у пациентов на ГД и профилактики гиперпаратиреозидизма. Если удастся поддерживать концентрацию сывороточного фосфата в приемлемых границах, можно быть уверенным, что ГД адекватен. Тем не менее элиминация фосфата на гемодиализе является до настоящего времени актуальной и нерешенной задачей [6].

Посмотрим, в чем дело. В сутки пациент потребляет с пищей примерно 18–35 ммоль фосфата. В кишечнике всасывается примерно 40–80%, если, конечно, больной не принимает витамин D. Таким образом, за сутки всасывается 10–30 ммоль фосфата (или 100–210 ммоль в неделю).

За сеанс ГД удаляется 20–40 ммоль фосфата. Допустим, гемодиализ проводят 3 раза в неделю. Значит, в неделю элиминируется 60–120 ммоль фосфата. Итак, поступает 100–210 ммоль, а выводится 60–120 ммоль (рис. 9).

Получается, что у гемодиализных больных часто возникает положительный баланс фосфора. Не у всех, конечно, и не всегда. Положение усугубляется еще и тем, что все продукты – источники белка – содержат много фосфата. А белковое питание диализному больному ограничивать практически невозможно. Поэтому ограничивают только молочные

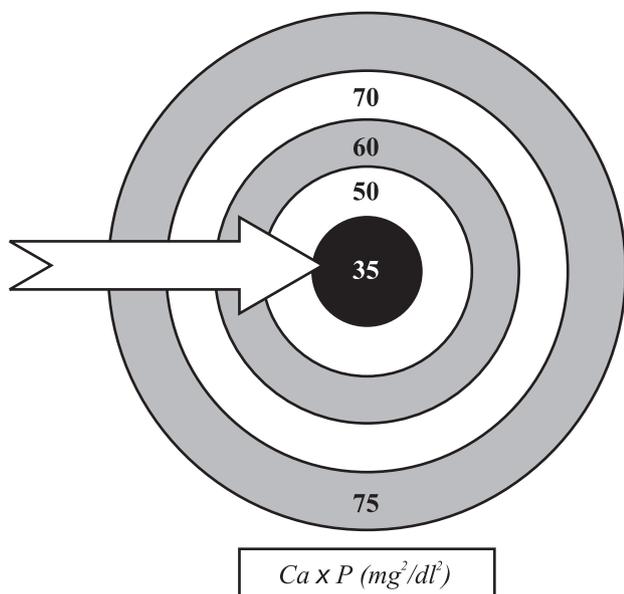


Рис. 8. Оптимальная величина фосфор-кальциевого произведения.

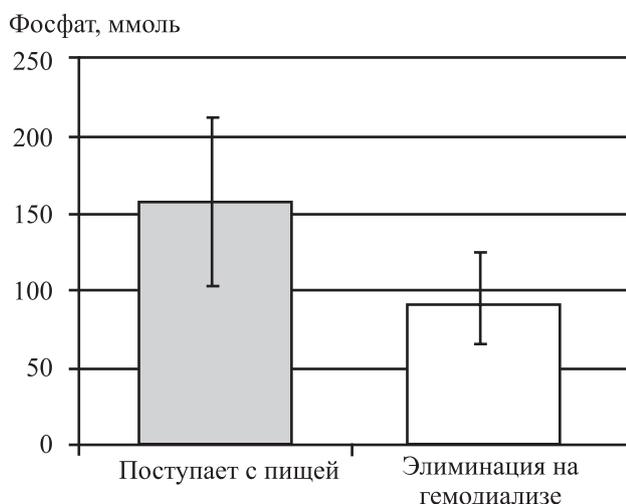


Рис. 9. Соотношение поступления фосфата с пищей и его элиминации на гемодиализе.

продукты. При гиперфосфатемии их можно и полностью исключить. Это будет существенным подспорьем в коррекции гиперфосфатемии.

Все меры по снижению уровня фосфата имеют ограничения (таблица).

В 1990 году, по данным USRDS, средний уро-

вень фосфата у диализных больных США составил 6,2 мг% или 2,0 ммоль/л (при норме 2,6–4,5 мг% или 0,85–1,45 ммоль/л). Мы полагаем, что если у наших больных средний уровень фосфата перед гемодиализом составит 2,0 ммоль/л, это будет вполне удовлетворительным результатом.

Трудности в удалении фосфата обусловлены в первую очередь особенностью его распределения в организме (рис. 10).

Фосфат преимущественно находится в костях и мягких тканях. В крови и межклеточной жидкости его ничтожно мало. Поэтому быстрое снижение уровня фосфата в крови во время гемодиализа далеко не всегда приводит к полной элиминации избытка фосфата. Он просто не успевает во время сеанса ГД в достаточной степени перейти из тканей и костей в кровь.

В настоящее время возможны следующие пути увеличения элиминации фосфата на гемодиализе:

1. Увеличение клиренса  $\text{PO}_4$  за счет увеличения скорости кровотока и использования мембран с более высокой проницаемостью для  $\text{PO}_4$ .
2. Увеличение транспорта  $\text{PO}_4$  из интрацеллюлярного пространства в экстрацеллюлярное за счет коррекции ацидоза.
3. Увеличение элиминации  $\text{PO}_4$  путем увеличения частоты и длительности гемодиализа.

*Увеличение клиренса.* Исследования последних лет показали, что несмотря на существенную разницу между гемодиализаторами по клиренсу фосфата общее количество элиминированного фосфата существенно не отличается. Поэтому в отношении удаления фосфата невозможно отдать предпочтение какой-либо мембране, не взирая на проницаемость. Естественно, что скорость кровотока должна быть не меньше 300 мл/мин. Иначе о существенной элиминации фосфата говорить не приходится.

*Коррекция ацидоза.* В настоящее время нет данных, влияет ли коррекция ацидоза в ходе процедуры ГД на общее удаление фосфата. Полагают, что при нормальном рН крови фосфат быстрее поступает из тканей во внеклеточное пространство. Кроме того, хорошая коррекция нарушений кислотно-основного го-

меостаза снижает уровень ПТГ. Считается, также, что преддиализный уровень бикарбоната у гемодиализного больного должен соответствовать норме.

*Увеличение частоты и длительности гемодиализа.* Так как наиболее интенсивно удаление фосфата происходит в первый час сеанса ГД, увеличение частоты процедур может оказаться существенным фактором

### Возможности и ограничения мер по снижению фосфатемии

Акция	Ограничения
Снижение содержания фосфата в пище	Все продукты – источники белка – содержат много фосфата
Назначение фосфат-биндеров для связывания фосфата в кишечнике	Побочные эффекты: 1. Отравление алюминием при приеме альмагеля 2. Гиперкальциемия при приеме кальцийсодержащих фосфат-биндеров 3. Расстройства пищеварения
Более эффективный диализ с высоким клиренсом фосфата	Элиминация фосфата происходит в основном в начале ГД
Увеличение времени ГД	Проблемы штатного расписания и нежелание больного увеличивать время ГД
Увеличение частоты сеансов ГД	Повышение стоимости лечения

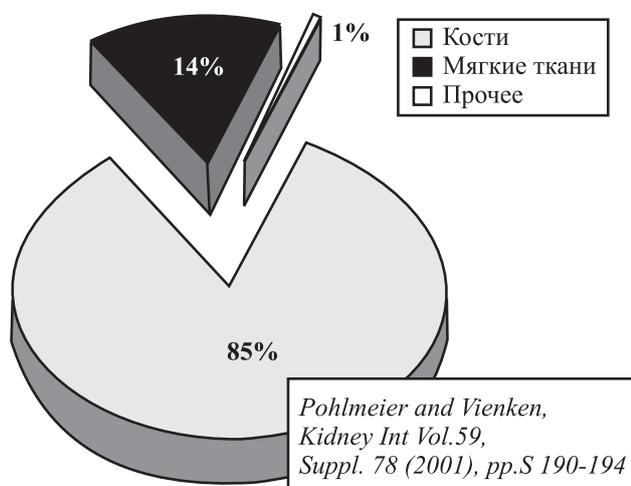
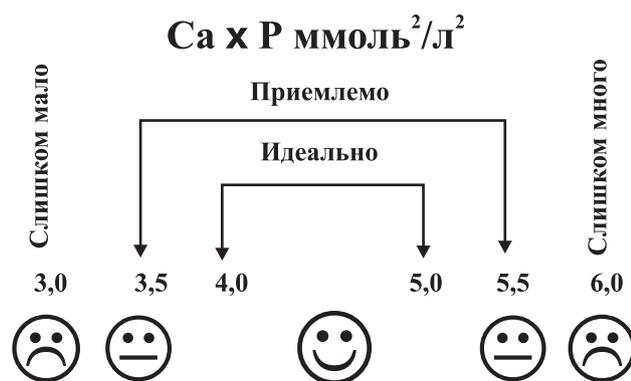


Рис. 10. Распределение фосфата в организме.

Рис. 11. Клиническое значение произведения  $Ca \times P$ .

повышения общей элиминации фосфата. В этом смысле, так называемый ежедневный гемодиализ (daily dialysis), перспективен в решении проблемы гиперфосфатемии. Но незабвенный Г. Лоран из Тас-сена, делая три гемодиализа в неделю по 8 часов, вполне решает проблему гиперфосфатемии. Более того, он разрешает больным употреблять в пищу сыр, содержащий много фосфора.

Рис. 11, на наш взгляд, отражает основы контроля фосфорно-кальциевого обмена у пациентов на ГД. Попробуйте, умножив концентрацию общего кальция на фосфат, проследить, как протекает гемодиализ. Поупражнявшись в расчете произведения  $Ca \times P$ , легко убедиться, что его величина особенно не зависит от уровня общего кальция. Основным параметром, влияющим на произведение  $Ca \times P$  является все тот же фосфат. Поэтому не следует сильно драматизировать умеренные изменения уровней общего и ионизированного кальция.

Казалось бы всё просто. Если концентрацию сывороточного фосфата поддерживать в нормальных границах все должно в порядке. Однако для выбора адекватных мер контроля уровня фосфата необходимо хорошо ориентироваться в теории и практике

ГД. Для этого необходимо много читать, наблюдать больных, подолгу находиться в диализном зале, выполнять анализы и не забывать оценивать их результаты. По нашему мнению, рис. 11 должен находиться в каждой ординаторской и рассматриваться как руководство к действию.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Если клиницисты просто осознают всю важность контроля уровня фосфата, это уже немало. Мы считаем, что измерять уровень фосфора важнее, чем мочевины, креатинин и Кт/V.

У большинства диализных больных потребление фосфата с пищей следует ограничить в основном за счет всех молочных продуктов. У пациентов с малой массой, которые получают достаточную дозу ГД, этого может не потребоваться.

По-видимому, следует прекратить практику назначения витамина D и его аналогов в додиализном периоде. При нормальном питании во время лечения ГД прием витамина D приводит к 100%-ному всасыванию фосфата из пищи. В таком случае борьба с гиперфосфатемией неэффективна. Отмена кальцитриола или альфакальцитриола в этой ситуации мало реальна. Парацитовидные железы тотчас начинают работать с повышенной нагрузкой. Получается замкнутый круг. Если очень хочется лечить больных витаминами, можно назначать водорастворимые препараты группы В. Польза от них сомнительна, но и особенного вреда пока не описано.

Итак, несмотря на невероятную сложность проблемы нарушений обмена кальция и фосфата у пациентов на ГД, прямую связь этих сдвигов с состоянием костной ткани, метаболизмом витамина D и ПТГ, решение данной задачи очень простое – контроль уровня фосфата.

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Haas T, Hillion D, Dongradi G. Phosphate kinetics in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1991; 6 [Suppl 2]:108-113
2. Amann K, Gross ML, London GM, Ritz E. Hyperphosphatemia: A silent killer of patients with renal failure? *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:2085-2087.
3. Block GA, Hulpert-Shearon TE, Levin NW, Port FK. Association of serum phosphorus and calcium X phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: A national study. *Am J Kidney Dis* 1998; 31:607-617
4. Harris DCH, Yuill E, Cheshier DW. Correcting acidosis in hemodialysis: Effect on phosphate clearance and calcification risk. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6:1607-1612
5. Lefebvre A, De Vervemeloul MC, Gueris J et al. Optimal correction of acidosis changes progression of dialysis osteodystrophy. *Kidney Int* 1989; 36:1112-1118
6. Mucsi I, Hercz G. Control of serum phosphate in patients with renal failure: New approaches. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:2457-2460

Поступила в редакцию 18.03.2002 г.

© И.В. Мухин, 2003  
УДК [616.611-002-036.12:616.127]-08

*И.В. Мухин*

## ДИСФУНКЦИЯ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ И ОСНОВНЫЕ ПОДХОДЫ К ЕЕ КОРРЕКЦИИ

*I. V. Mukhin*

## LEFT VENTRICLE MYOCARDIUM DYSFUNCTION IN CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS PATIENTS AND MAIN APPROACHES TO ITS CORRECTION

Кафедра пропедевтики внутренних болезней №2 Донецкого государственного медицинского университета, Украина.

### РЕФЕРАТ

**ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ** заключалась в разработке патогенетических подходов к коррекции миокардиальной дисфункции у больных хроническим гломерулонефритом с сохранной функцией почек. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследовано 43 пациента (5 женщин и 38 мужчин), страдающие ХГН. Средний возраст составил  $35,6 \pm 2,35$  лет, а продолжительность заболевания  $7,8 \pm 0,5$  лет. У 7 (16,3%) больных наблюдался нефротический синдром (НС), у 36 (83,7%) – мочевого синдром (МС), у 7 (16,3%) посредством нефробиопсии установлен мезангиальный пролиферативный гломерулонефрит, у 3 (6,9%) – мезангиокапиллярный, у 15 (34,8%) наблюдалась АГ. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** У 34 пациентов (76,1%) выявлены признаки дисфункции миокарда левого желудочка, из них у 13,9% систолическая и у 65,2% – диастолическая. При развитии преимущественно диастолической дисфункции миокарда левого желудочка целесообразно назначение бета-адреноблокаторов, тогда как при систолической – ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Дифференцированный подход к коррекции сократительных нарушений миокарда является патогенетически обоснованным средством лечения сердечной недостаточности у больных хроническим гломерулонефритом.

**Ключевые слова:** дисфункция миокарда левого желудочка, хронический гломерулонефрит, коррекция.

### ABSTRACT

**THE AIM** of the investigation was to develop pathogenetical approaches to correction of the myocardial dysfunction in chronic glomerulonephritis patients with the preserved function of the kidneys. **PATIENTS AND METHODS.** The examination of 43 patients with chronic glomerulonephritis included 5 women and 38 men. The mean age of the patients was  $35.6 \pm 2.35$  years, duration of the disease was  $7.8 \pm 0.5$  years. Nephrotic syndrome was observed in 7 (16.3%) patients, urinal syndrome - in 36 (83.7%) patients, 7 (16.3%) patients had mesangial proliferative glomerulonephritis established by nephrobiopsy, 3 (6.9%) patients had mesangiocapillary glomerulonephritis and 15 (34.8%) patients had arterial hypertension. **RESULTS.** Symptoms of the left ventricle myocardium dysfunction were revealed in 34 patients (76.1%), systolic in 13.9% out of them, diastolic - in 65.2%. Administration of beta-adrenoblockers is expedient in patients with the development mainly of diastolic dysfunction of the left ventricle myocardium, and with the systolic dysfunction - the angiotensin converting enzyme inhibitors. **CONCLUSION.** The differentiated approach to the correction of contractile disorders of the myocardium is a pathogenetically substantiated method of treatment of heart failure in patients with chronic glomerulonephritis.

**Key words:** left ventricle myocardium dysfunction, chronic glomerulonephritis, correction.

### ВВЕДЕНИЕ

В литературе последних лет все более пристальное внимание уделяется патологии сердечно-сосудистой системы при хронических заболеваниях почек: хронической почечной недостаточности, гломерулонефритах (ХГН) [1-4]. Это обусловлено довольно частым развитием дисфункции миокарда левого желудочка (ДМЛЖ), гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), ишемической болезни сердца (ИБС), гиперлипидемии, нарушений сердечного ритма и внезапной смерти [1-3].

Полагают, что одной из основных причин преимущественно систолической дисфункции миокарда левого желудочка (СДМЛЖ) при ХГН является

диффузный кардиосклероз и ИБС [3]. В качестве возможных причин развития систолодиастолической (смешанной) дисфункции рассматривают артериальную гипертензию (АГ) и недостаточность клапанного аппарата сердца. К основным причинам преимущественно диастолической дисфункции миокарда левого желудочка (ДДМЛЖ) относят: ГЛЖ; глобальное ремоделирование (увеличение массы миокарда, дилатация полостей, изменение геометрических характеристик желудочков); развитие гидроперикарда при нефротическом синдроме (НС); хроническую миокардиальную ишемию; эпизоды ишемической гипоперфузии [4]. В качестве возможных причин ДДМЛЖ рассматривают-

ся повреждение миокарда цитостатиками с исходом в кардиосклероз [3]. Вместе с тем, недостаточно изучены особенности течения и вопросы терапии ДМЛЖ у больных ХГН.

Цель работы заключалась в изучении частоты развития дисфункции миокарда у больных ХГН с сохранной функцией почек и оценке эхокардиографических (ЭХОКГ) показателей на фоне ее коррекции бета-адреноблокаторами (БАБ) и ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ).

### ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 43 пациента (5 женщин и 38 мужчин), страдающие ХГН. Средний возраст составил  $35,6 \pm 2,35$  лет, а продолжительность заболевания  $7,8 \pm 0,5$  лет. У 7 (16,3%) больных наблюдался нефротический синдром (НС), у 36 (83,7%) – мочевого синдром (МС), у 7 (16,3%) посредством нефробиопсии установлен мезангиальный пролиферативный гломерулонефрит, у 3 (6,9%) – мезангиокапиллярный, у 15 (34,8%) наблюдалась АГ. 7 (16,3%) пациентов НС получали терапию глюкокортикоидными гормонами (преднизолон), иммунодепрессантами (циклофосфан), антикоагулянтами (фраксипарин или клексан) и антиагрегантами (аспирин или дипиридамол). По показаниям к лечению назначали диуретики. Больных с изолированным МС лечили антиагрегантами. При АГ применяли препараты центрального действия – допегит или клофелин. В исследование не включали пациентов, страдающих ревматизмом и перенесших в анамнезе инфаркт миокарда. Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц аналогичного возраста. Группы больных и здоровых не отличалась по возрасту и полу (соответственно  $\chi^2=1,82$ ,  $p=0,17$ ;  $\chi^2=0,93$ ,  $p=0,34$ ).

Всем больным и здоровым проводили ЭКГ в 12 отведениях, ЭХОКГ на аппарате Ultramark-8 и холтеровское мониторирование при помощи аппарата «Лента-МТ».

При ЭХОКГ оценивали: конечный систолический размер (КСР), конечный систолический объем (КСО), конечный диастолический размер (КДР), конечный диастолический объем (КДО), ударный объем (УО), фракцию выброса (ФВ), толщину задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ), толщину межжелудочковой перегородки (МЖП), массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ), ds – переднезадний размер левого желудочка, VCF – скорость циркулярного сокращения волокон миокарда, E – наивысшую скорость раннего диастолического наполнения

левого желудочка, A – наивысшую скорость позднего диастолического наполнения левого желудочка, их отношение (E/A), t dec – время наибольшей скорости раннего диастолического наполнения, t ac – время ускорения наибольшей скорости раннего диастолического наполнения левого желудочка, IVRT – время раннего изоволюмического расслабления.

В зависимости от варианта выявленной ДМЛЖ при ЭХОКГ, больные были распределены на 2 группы. Больным с СДМЛЖ (1-я группа) в комплексном лечении назначали ИАПФ – эналаприл или лизиноприл в суточной дозе 20–40 мг, а при наличии признаков ДДМЛЖ (2-я группа) – метапролол в суточной дозе 25–100 мг. Лечение начинали методом «титрования дозы», которая определялась величиной артериального давления, частотой пуль-

Таблица 1  
Частота ЭХОКГ признаков поражения сердца у больных ХГН

ЭХОКГ признаки	Частота признака (%)
Уплотнение структур МК	13 (30,2%)
Значимая систолическая регургитация в створках МК	4 (9,3%)
Фиброз створок МК	2 (4,6%)
Недостаточность МК	8 (18,6%)
Пролапс МК	8 (18,6%)
Уплотнение структур АК	7 (16,2%)
Фиброз АК	3 (6,9%)
Значимая систолическая регургитация в створках аортального клапана	5 (11,6%)
Недостаточность АК	3 (6,9%)
Стеноз АК	1 (2,3%)
Комбинированный порок АК	1 (2,3%)
Склероз дуги аорты	1 (2,3%)
Уплотнение стенок аорты	9 (20,9%)
Расширение восходящего отдела дуги аорты	2 (4,6%)
Участки кардиосклероза в толще миокарда ЛЖ	2 (4,6%)
Участки кардиосклероза в МЖП	4 (9,3%)
Утолщение МЖП	1 (2,3%)
Значимая систолическая регургитация в створках ТК	2 (4,6%)
Признаки легочной гипертензии	4 (9,3%)
Относительная недостаточность клапана легочной артерии	2 (4,6%)
Свободная жидкость в полости перикарда	4 (9,3%)
Уплотнение листков перикарда	1 (2,3%)
Расширение полости ЛЖ	6 (13,9%)
Расширение полости ЛП	4 (9,3%)
Гипертрофия миокарда ЛЖ	23 (53,4%)
Гипертрофия миокарда ПП	1 (2,3%)
Гиперкинез миокарда	6 (13,9%)
Гипокинез миокарда	2 (4,6%)
Дополнительная трабекула в области верхушки ЛЖ	6 (13,9%)
СДМЛЖ	6 (13,9%)
ДДМЛЖ	28 (65,2%)

Сокращения: МК- митральный клапан, АК- аортальный клапан, ТК – трикуспидальный клапан, МЖП – межжелудочковая перегородка, ЛЖ – левый желудочек, ЛП – левое предсердие, ПП- правый желудочек.

**Показатели систолической функции левого желудочка  
у больных и здоровых ( $\bar{X} \pm m$ )**

Показатели	Больные (n=34)		Здоровые (n=20)
	1-я группа (n=6)	2-я группа (n=28)	
	до и после лечения	до и после лечения	
КСР, см	3,48±0,142**)	3,21±0,112	2,74±0,101
КСО, мл	57,44±2,536**)	45,23±2,012**)	55,21±2,521
КДР, см	4,65±0,0524,81±0,021		4,64±0,074
КДО, мл	120,01±5,123**)	121,10±6,211**)	129,8±3,981
ЗСЛЖ, см	1,17±0,0121,18±0,022		0,98±0,055
МЖП, см	1,51±0,0711,01±0,055		0,92±0,052
ММЛЖ, г	205,49±8,621**)	198,12±9,122**)	118,4±4,52
УО, мл	65,67±1,258**)	70,20±1,256**)	75,25±2,852
ФВ, %	33,55±1,144**)	40,50±2,87**)	68,96±0,998
dS, %	48,77±2,810**)	45,95±2,325**)	41,30±1,580
VCF, сек <sup>-1</sup>	0,81±0,0820,99±0,065		1,16±0,011

Примечание: \*) – различия аналогичных показателей до и после лечения статистически достоверны при  $p < 0,05$ ; \*\*) – различия аналогичных показателей у больных и здоровых статистически достоверны при  $p < 0,05$ . \*\*\*) – различия аналогичных показателей у больных 1-й и 2-й групп статистически достоверны при  $p < 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТЫ

Только у 6

(13,9%) пациентов посредством клинического осмотра диагностировали признаки сердечной недостаточности. У 6,9% больных кардиальные симптомы маскировались выраженностью НС, что создавало существенные трудности для клинической диагностики. При комплексном клинико-инструментальном обследовании у 34 (76,1%) пациентов выявлены нарушения систолической или диастолической функции ЛЖ. У 9 (20,9%) пациентов установлены клинические или безболевого эпизоды ишемии.

В табл. 1 представлена характеристика выявленных ЭХОКГ изменений. Наиболее частыми и клинически значимыми структурными изменениями являются: признаки уплотнения митрального клапана (МК) (30,2%), недостаточность МК (18,6%), пролапс (вторичный ?) МК (18,6%), уплотнение структур аортального клапана (АК) (16,2%) и аорты (20,9%), расширение полости ЛЖ (13,9%), ГЛЖ (53,4%). Следует подчеркнуть, что СДМЛЖ встречалась у 13,9%, тогда как ДДМЛЖ – у 65,2% больных.

Результаты влияния БАБ и ИАПФ на показатели систолической функции ЛЖ представлены в табл. 2. В 1-й группе статистически значимое (в сравнении со здоровыми) увеличение КСР до лечения сменилось его снижением до уровня контрольной группы. Лечение способствовало статистически достоверному снижению КСО. Применение ИАПФ не оказывало влияния на КДР, ЗСЛЖ, VCF и толщину МЖП, а показатели КДО как до, так и после лечения оказались даже ниже уровня контроля. ММЛЖ у больных существенно превосходила аналогичный показатель у здоровых, а лечение ИАПФ способствовало статистически

достоверному снижению величины этого показателя, однако результаты, полученные по окончании лечения, по-прежнему не соответствовали контрольной группе. УО и ФВ на фоне проводимого лечения достоверно увеличивались, но по-прежнему не соответствовали результатам в контроле. Исходная величина dS, напротив, превосходила значения контрольной группы и в ходе лечения достоверно уменьшалась, однако значение его после лечения по-прежнему не соответствовало группе здоровых.

Результаты ЭХОКГ во 2-й группе больных выглядят иначе: КСР как до, так и после лечения не отличался от здоровых. КСО до начала лечения превосходил аналогичный показатель у здоровых, хотя исследование его после лечения показало отсутствие статистической разницы с группой здоровых. В отличие от 1-й группы, у пациентов 2-й показатели КДР существенно превышали аналогичные в контроле, а лечение не оказывало влияния на величину данного показателя. В этом отношении, влияние БАБ на КДО было более выраженным – наблюдалось его статистически достоверное увеличение, однако даже после лечения его величина не достигала аналогичных значений у здоровых. БАБ не влияли на толщину ЗСЛЖ и МЖП, хотя довольно интенсивно уменьшали ММЛЖ, УО, ФВ и VCF. Вместе с тем отмечается снижение ds ниже значений в контроле.

В табл. 3 представлены показатели диастолической функции до и после лечения в сравнении с контрольной группой. Так, у больных 1-й группы применение ИАПФ не оказывало существенного влияния на исходно низкие показатели E, хотя при этом уменьшался показатель A, а их соотношение

**Показатели диастолической функции левого желудочка у больных и у здоровых ( $\bar{X} \pm m$ )**

Таблица 3 и внезапной смерти независимо от наличия АГ, возраста и пола, а регрессия ее предотвращает дальнейшее прогрессирование сердечной недостаточности и уменьшает вероятность фатальных аритмий [1]. ГЛЖ с течением времени становится причиной нарушения функции расслабления и ухудшения эластичности и податливости миокарда, а

Показатели	Больные (n=34)		Здоровые (n=20)
	1-я группа (n=6)	2-я группа (n=28)	
	до и после лечения	до и после лечения	
E, см/с	54,6±1,02**)	45,4±2,84**)	68,6±14,71
A, см/с	50,8±3,55**)	49,6±3,25**)	59,3±5,23
E/A	0,91±0,09	0,74±0,07	1,16±0,122
t dec, мсек	145,0±7,02**)	118,9±6,20**)	135,0±3,41
t ac, мсек	69,5±3,50	45,5±4,20**)	70,0±6,11
IVRT, мсек	74,8±8,12	123,0±7,65**)	75,5±14,92

Примечание: \*) – различия аналогичных показателей до и после лечения статистически достоверны при  $p < 0,05$ ; \*\*) – различия аналогичных показателей у больных и здоровых статистически достоверны при  $p < 0,05$ . \*\*\*) – различия аналогичных показателей у больных 1-й и 2-й групп статистически достоверны при  $p < 0,05$ .

не претерпело изменений. Показатель tdec до лечения оказался статистически выше контроля, а лечение приводило к незначительному, но статистически значимому снижению. Мы не отметили какого-либо влияния лечения на t ac, показатели которого не отличались от здоровых. Вместе с тем в ходе лечения отмечено снижение IVRT.

Иначе выглядят данные во 2-й группе. Так, величины показателей E, A, t dec, t ac исходно были меньше нормальных, и хотя на фоне применения БАБ они статистически и увеличились, но не достигли после лечения соответствующих значений контрольной группы. Наоборот, IVRT до лечения существенно превосходил значения в контроле, а на фоне лечения незначительно снижался.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Среди многочисленных ЭХОКГ признаков поражения сердца при ХГН (см. табл. 1), можно выделить те, которые имеют непосредственное отношение к развитию ДМЛЖ: митральная и аортальная недостаточность, стеноз аортального клапана, комбинированный аортальный порок, наличие участков кардиосклероза в толще миокарда ЛЖ и МЖП, наличие свободной жидкости в полости перикарда, уплотнение листков перикарда, расширение полости ЛЖ, ГЛЖ и участки гипокинеза миокарда.

Среди перечисленных причин ДМЛЖ, наиболее важной является ГЛЖ, поскольку при ее наличии примерно в 10 раз чаще развивается застойная сердечная недостаточность [4, 5]. Распространенность ГЛЖ в общей популяции не превышает 15–20%, тогда как в нашем исследовании данный признак встречался у 53,4% больных. Формирование ГЛЖ (в большей степени концентрической) рассматривают как фактор, предрасполагающий к прогрессированию ДМЛЖ, существенному увеличению вероятности появления фатальных аритмий

также снижения сократительной способности и коронарной перфузии, что проявляется нарушением диастолической и (или) систолической функции [5].

Выделяют следующие факторы, потенцирующие развитие ГЛЖ при НС у больных ХГН: гиповолемия, сгущение крови, развитие внутрисосудистого свертывания крови, выраженная гипопропротеинемия [3]. Следует подчеркнуть, что бесконтрольное применение петлевых диуретиков при НС может не только усилить гиповолемию, но и существенно ухудшить диастолическую функцию ЛЖ за счет снижения притока венозной крови к сердцу и ухудшения в связи с этим наполнения желудочков [4].

Оценивая влияние ИАПФ на показатели систолической функции ЛЖ у больных 1-й группы следует отметить статистически достоверное увеличение показателей УО, ФВ и снижение ММЛЖ, что указывает на некоторое улучшение систолической функции ЛЖ и несущественную регрессию ГЛЖ. Возможно, что проведение ЭХОКГ в более поздние сроки от начала непрерывного применения ИАПФ позволит более точно оценить динамику ГЛЖ. При этом ИАПФ не оказывали влияния на E и соотношение E/A, хотя и способствовали статистически достоверному уменьшению t dec и IVRT. Резюмируя сказанное, можно считать ИАПФ средством выбора для коррекции СДМЛЖ, ГЛЖ и дилатации полости левого желудочка у больных ХГН [6, 7].

Применение БАБ при ДМЛЖ способствовало незначительному уменьшению КДО, а также небольшому, хотя и статистически значимому, уменьшению ММЛЖ и dS. При этом мы не наблюдали статистически значимого влияния БАБ на ФВ и УО. Напротив, БАБ довольно эффективно улучшали показатели диастолической функции ЛЖ – E, A, t dec, t ac, и снижали IVRT. Очевидно, это обусловлено способностью БАБ оказывать влия-

ние на механизмы, ответственные за увеличение активности симпатической части вегетативной нервной системы [8]. Кроме того, БАБ способствуют уменьшению общего периферического сосудистого сопротивления, артериальной и венозной вазоконстрикции [4]. Улучшение диастолической функции ЛЖ также объясняется отрицательным хронотропным эффектом БАБ. В результате удлиняется время наполнения ЛЖ и коронарного кровотока, снижается риск ишемизации миокарда [8, 9].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У 34 (76,1%) пациентов ХГН с сохранной функцией почек выявлены признаки ДМЛЖ, среди них СДМЛЖ встречалась у 13,9%, а ДДМЛЖ – у 65,1% больных. Применение в комплексном лечении ХГН БАБ при ДДМЛЖ способствовало улучшению показателей, отражающих преимущественно диастолическую функцию ЛЖ. Напротив, использование ИАПФ при сниженной систолической функции приводило к улучшению показателей сократимости миокарда левого желудочка.

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Дядык АИ, Багрий АЭ, Яровая НФ. Ишемическая болезнь сердца у больных с хронической почечной недостаточностью. *Тер архив* 1998; 6: 74-77.
2. Бузиашвили ЮИ, Ключников ИВ, Мелконян АМ. и др. Ишемическое ремоделирование левого желудочка (определение, патогенез, диагностика, медикаментозная и хирургическая коррекция). *Кардиология* 2002; 10:88-94.
3. Дядык АИ, Каннелла Дж, Багрий АЭ и др. Гипертрофия левого желудочка у больных с хронической почечной недостаточностью. *Укр кардиол журнал* 2000; 3:81-87.
4. Малая ЛТ, Горб ЮГ, Рачинский ИД. *Хроническая недостаточность кровообращения*. Здоров'я, К, 1994; 1- 622
5. Сиренко ЮН, Сыса ЛВ, Радченко АД. Систолическая и диастолическая функции левого желудочка при его гипертрофии различного генеза. *Укр кардиол журнал* 2001; 6:39-42.
6. Метелица ВИ. *Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств*. Медпрактика, М., 1996; 1- 778 с.
7. London GM. Arterial function in renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13 [Suppl 4]:12-15.
8. Orth SR, Amann K, Strojek K, Ritz E. Sympathetic overactivity and arterial hypertension in renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16 [Suppl 1]:67-69.
9. Мазур НА. Диастолическая форма сердечной недостаточности. *Рос кард журнал* 2002; 2 (34):58-62.

Поступила в редакцию 12.02.2003 г.

© Г.В.Мельник, Л.И.Жукова, 2003  
УДК 616.986.7:616.613

*Г.В. Мельник, Л.И. Жукова*

## К МЕХАНИЗМУ ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК ПРИ ЛЕПТОСПИРОЗЕ

*G.V.Melnik, L.I.Zhukova*

## ON THE MECHANISM OF IMPAIRMENT OF THE KIDNEYS IN LEPTOSPIROSIS

Кафедра инфекционных болезней с курсом эпидемиологии Кубанской государственной медицинской академии, Городская клиническая инфекционная больница, г. Краснодар, Россия.

### РЕФЕРАТ

**ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ** – определить механизмы поражения почек при лептоспирозе для совершенствования диагностики, прогноза течения и патогенетической терапии больных. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Проведены общеклинические, инструментальные (УЗИ, реносцинтиграфия) и биохимические исследования, характеризующие функцию почек, у 451 больного лептоспирозом (желтушный - 67,2%, безжелтушный – 32,8%). Миоглобин в крови и моче определяли у 59 больных лептоспирозом и в суспензиях почек – у 5 умерших от лептоспироза (контрольные группы – больные острым вирусным гепатитом В (ОВГВ), ОПН нелептоспирозной этиологии, здоровые доноры и погибшие от черепно-мозговых травм). Проанализированы патоморфологические изменения почек у 34 умерших от лептоспироза и 10 – от ОВГВ. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Одним из звеньев ОПН при лептоспирозе является рабдомиолиз, приводящий к миоглобинурической нефропатии, о чем в олигоанурической стадии свидетельствуют высокие показатели миоглобина в крови и в ткани почек на аутопсии в сочетании с низким уровнем миоглобина в моче. В полиурической стадии ОПН происходит выведение депонированного ранее в почках миоглобина, что доказывается низким его уровнем в крови и высоким в моче. В патогенетическую терапию больных лептоспирозом целесообразно включать средства, способствующие раннему устранению эндотоксикоза и миоглобинемии. Критерием выбора методов детоксикации (консервативной, эфферентной) могут служить показатели кислотности мочи и коэффициент соотношения миоглобина крови и мочи. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Обоснован новый важный механизм формирования ренального синдрома в разгар лептоспироза, связанный с выведением через почки несвойственного для крови белка миоглобина, образующегося в высоких концентрациях при специфическом лептоспирозном рабдомиолизе. Развивающаяся в остром периоде лептоспироза ОПН обратима при условии рационального лечения больных.

**Ключевые слова:** лептоспироз, рабдомиолиз, миоглобин, острая почечная недостаточность.

### ABSTRACT

**THE AIM** of the work was to determine the mechanisms of the kidneys in leptospirosis in order to improve the diagnosis, prognosis of the course and pathogenetical therapy of the patients. **PATIENTS AND METHODS.** General clinical, instrumental (USI, renoscintigraphy) and biochemical investigations were carried on to characterize the kidney function in 451 leptospirosis patients (leptospirosis jaundice in 67.2%, biochem leptospirosis - in 32.8%). Myoglobin in blood and urine was determined in 59 leptospirosis patients and in suspensions of the kidneys (in 5 dead from leptospirosis (control groups - patients with acute viral hepatitis B (AVHB), acute renal failure (ARF) of non-leptospirosis etiology, healthy donors and the dead from cerebro-cranial injuries). Pathomorphological alterations in the kidneys were analyzed in 34 dead from leptospirosis and 10 - from AVHB. **RESULTS.** One of the links of ARF in leptospirosis is rhabdomyolysis resulting in myoglobinuric nephropathy shown in the oligoanuric stage by high indices of myoglobin in blood and renal tissue in autopsy in combination with a low level of myoglobin in urine. It is expedient to include means promoting early liquidation of endotoxemia and myoglobinemia in pathogenetic therapy of leptospirosis patients. The indices of urine acidity and the coefficient of the blood and urine myoglobin ratio can be taken as a criterion for choosing detoxication methods (conservative or efferent). **CONCLUSION.** A new important mechanism of the formation of renal syndrome at the height of leptospirosis is substantiated which is related with the elimination by the kidneys of the unusual for blood myoglobin protein formed in high concentrations at specific leptospiral rhabdomyolysis. The ARF developing in the acute period of leptospirosis is reversible under conditions of the rational treatment of the patients.

**Key words:** leptospirosis, rhabdomyolysis, myoglobin, acute renal failure.

### ВВЕДЕНИЕ

Среди природно-очаговых инфекций, регистрируемых в Краснодарском крае, лептоспироз занимает ведущее место по заболеваемости (34 – 75% от числа зарегистрированных по Российской Федерации случаев за последние 10 лет) и по числу больных с тяжелыми желтушными формами болезни, зачастую осложняющихся шоком, острой почечно-печеночной недостаточностью (ОППН), синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) и респираторным дистресс-синдромом (РДС) [1].

Несмотря на многолетнее изучение лептоспироза многие звенья его патогенеза остаются нераскрытыми. Так, традиционно считается, что поражение почек при лептоспирозе процесс многофакторный, в котором принимают участие прямое действие лептоспир и их токсинов, иммунопатологические и аутоиммунные реакции, шок, синдром ДВС [2]. Ряд клинических и экспериментальных исследований показывают наличие интерстициального нефрита как в разгаре лептоспироза, так и в его исходах [3]. В то же время уже в

самом начале изучения лептоспирозной инфекции А.М. Левин обратил внимание на умеренные гистологические изменения в почках у умерших от лептоспироза больных с преимущественным поражением эпителия канальцев при относительно сохранных клубочках, не соответствующие эндотелиальной тропности лептоспир [4]. Следует отметить, что перечисленные звенья патоморфогенеза лептоспироза не дают объяснения часто клинически наблюдаемой острой почечной недостаточности (ОПН), особенностью которой является развитие не в начальном периоде болезни, когда доминирует токсикоз, а позже, и, как правило, вместе с желтухой [5]. Не совсем понятен и положительный эффект раннего применения эффективных методов детоксикации в лечении лептоспирозной ОПН, позволяющих устранить симптомы не только почечной, но и печеночной дисфункции.

В своих исследованиях мы попытались определить механизмы поражения почек при желтушном и безжелтушном лептоспирозе для совершенствования диагностики, прогноза течения и патогенетической терапии больных.

#### ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Проведено комплексное обследование 451 больного лептоспирозом, вызванного различными сероварами лептоспир (мужчин – 426 (94,5%), женщин – 25 (5,5%), в возрасте от 31 до 50 лет), находившихся на стационарном лечении в городской клинической инфекционной больнице г. Краснодара в 1994 – 2002 гг. Желтушная форма лептоспироза наблюдалась у 303 (67,2%) больных, безжелтушная – у 148 (32,8%), тяжелое течение болезни у 297 (65,8%), среднетяжелое – у 148 (32,8%) и легкое – у 6 (1,3%). Из обследованных больных умерли 5 человек с тяжелым желтушным лептоспирозом. Диагноз лептоспироза устанавливали по клинико-эпидемиологическим данным и подтверждали реакцией микроагглютинации и лизиса лептоспир (РМАЛ) у 446 (98,9%) больных, методом ПЦР – у 2 (0,4%).

Всем больным проводили общеклинические и биохимические исследования, определяли функцию почек в пробе Реберга-Тареева. Из инструментальных методик применяли эхографию и динамическую скинтиграфию почек. Миоглобин определяли методом РПГА с помощью сертифицированного диагностикума НПО «Диагностические системы», г. Нижний Новгород в сыворотке крови и моче у 59 больных лептоспирозом, а у умерших (5) – в суспензиях органов. Для контроля содержание миоглобина в крови и моче определяли в группе больных острым вирусным гепатитом В – ОВГВ (22),

ОПН нелептоспирозной этиологии (11), здоровых доноров (11), а также в органах умерших от ОПН нелептоспирозной этиологии (8) и у погибших в первые минуты от черепно-мозговых травм ранее ничем не болевших людей (11).

Проанализированы патоморфологические изменения почек у 34 умерших в 1991–2002 гг. от лептоспироза и 10 – от ОВГВ. Морфологические исследования аутопсийного материала проводились традиционными гистологическими методами с окраской гематоксилином и эозином и последующей микроскопией.

Статистическую обработку материала проводили на компьютере IBM PC AT по стандартной методике с использованием программы Microsoft Excel.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

Начальный период лептоспирозной инфекции у 92,5% больных характеризовался лихорадкой и слабостью, у 53,4% – ознобами, у 39,5% – гиперемией лица и инъекцией сосудов склер. Признаки нейротоксикоза в виде головных болей различной локализации и интенсивности имели место у 67,2% больных, головокружение – у 20,6%, адинамия – у 26,2%, возбуждение и эйфория – у 9,3%, тошнота – у 41,5%, одно- и многократная рвота – у 11,8% и у 28,1%.

Характерным признаком начального периода лептоспироза являлись боли в мышцах, преимущественно нижних (74,9%) и верхних (8,0%) конечностей, а также поясничной области (38,3%). В 10,4% случаев мышечные боли отличались особенной интенсивностью и лишали больных возможности самостоятельно передвигаться. Выраженность миалгий в наших наблюдениях соотносилась со степенью тяжести и клинической формой болезни. Так, при желтушной форме лептоспироза боли в икроножных мышцах беспокоили 88,9% лиц с тяжелым и 60,8% со среднетяжелым течением, а при безжелтушной форме – соответственно 62,2% и 54,6%.

Поражение органов дыхания с физикальными изменениями в легких имело место у 45,9% обследованных, боли в животе – у 12,0%, болезненность при пальпации в эпигастрии – у 32,4%, послабление стула – у 15,3%, гиперемия ротоглотки – у 13,5%, увеличение шейных, подмышечных и паховых лимфоузлов – у 11,1%.

Период разгара лептоспироза, начинавшийся у обследуемых больных на 3-й – 7-й день заболевания, сопровождался симптомами полиорганной нарушений, среди которых доминировали поражение почек (98%) и печени (93,1%). Признаки поражения сердечно-сосудистой системы отмечали у 66,1% больных, органов дыхания – у 46,1%, центральной нервной системы – у 20,4%, желудочно-

кишечного тракта – у 15,3%, геморрагический синдром – у 25,3%. У 80,1% обследованных в разгар болезни сохранялись симптомы интоксикации, а у 52,8% – мышечные боли.

Тяжесть течения лептоспироза у обследованных больных определяли развивающиеся специфические осложнения болезни, ведущими из которых были инфекционно-токсический шок (ИТШ) – 45,5%, ОПН – 53,9% и ОППН – 37,0%. Реже лептоспироз осложняли ДВС – 25,3% и РДС – 15,3%.

Выраженность симптомов нарушения функции почек у обследованных больных лептоспирозом колебалась от изменений в общем анализе мочи до симптомов острой почечной недостаточности.

Наиболее значимые нарушения функции почек регистрировали у больных с тяжелым течением желтушного и безжелтушного лептоспироза.

Так, при тяжелом желтушном лептоспирозе у 71,4% обследованных на 4,8±0,3-й день болезни наблюдали олигоанурию, сопровождающуюся положительным симптомом поколачивания по пояснице – у 31,7%, отеками ног – у 7,5%.

При лабораторных исследованиях в этой группе больных выявляли кислую реакцию мочи, умеренную протеинурию (0,194±0,01 г/л), гипостенурию (1011,2±0,8), лейкоцитурию (6,6±0,7 в п/зр. в общем анализе мочи и 2514,0±344,9 в 1 мл в пробе по Нечипоренко), цилиндрурию (2,8±0,5 в п/зр., в основном зернистые), микрогематурию (5,8±0,1 в п/зр.), снижение скорости клубочковой фильтрации (55,6±13,6 мл/мин) и реабсорбируемой фракции воды (94,4±1,3%), повышение уровня мочевины (20,5±1,2 ммоль/л) и креатинина (302,3±20,5 мкмоль/л). Показатель соотношения креатинина мочи и крови составлял 23,9.

Олигоанурическая стадия ОПН продолжалась до 4,7–8,4-го дня болезни и сменялась полиурической, которая сохранялась до 12,5 – 21,8-го дня заболевания и совпадала с уменьшением интенсивности желтухи.

При ультразвуковом исследовании почек у 10,3% больных желтушным лептоспирозом преимущественно на 3 – 4-й неделе заболевания обнаруживали признаки острого пиелонефрита, а у 21,9% больных в разные сроки заболевания (1 – 5-я неделя) – признаки обострения хронического пиелонефрита.

Радиоизотопные исследования почек, проведенные у больных желтушным лептоспирозом, наиболее часто выявляли нарушение экскреторной функции (51,4%), реже – снижение фильтрационной функции почек (38,9%) и снижение перфузии почек (25,0%). Перечисленные признаки реносцинтиграфических изменений функции почек сохраня-

лись на протяжении всего периода стационарного лечения.

При тяжелой форме безжелтушного лептоспироза у 16,5% больных на 3,1±0,4-й день болезни регистрировали олигурию, которая сменялась полиурией на 4,7±0,7-й день заболевания, а общая продолжительность нарушений мочеотделения сохранялась 12,5±1,5 дня. Положительный симптом поколачивания наблюдали у 34,0%. Относительная плотность мочи при данной форме болезни составляла 1014,3±1,2, показатели белка – 0,138±0,001 г/л, лейкоцитов – 6,9±0,3 в п/зр. и 2059,1±308,6 в 1 мл, эритроцитов – 5,3±0,8 в п/зр., цилиндров – 1,8±0,6 в п/зр., максимальные значения мочевины крови – 12,0±1,5 ммоль/л, креатинина крови – 208,9±36,0 мкмоль/л, а соотношение креатинина мочи и крови было равным 45:1. Следует отметить, что регресс симптоматики ренальных поражений у большинства больных тяжелым безжелтушным лептоспирозом совпадал со стабилизацией гемодинамических показателей.

УЗИ-признаки острого пиелонефрита у больных безжелтушным лептоспирозом выявляли у 4,3% лиц на 3 – 4-й неделе болезни, а признаки обострения хронического пиелонефрита – у 12,3% больных на 1 – 4-й недели болезни.

При радиоизотопном сканировании почек признаки нарушения экскреторной функции почек обнаруживали у 43,2% больных безжелтушным лептоспирозом, снижение фильтрационной способности почек – у 31,8% и снижение перфузии почек – у 18,2%.

При патоморфологическом исследовании почек у 64,7% умерших от лептоспироза выявляли некроз канальцев, у 70,6% – дистрофию их эпителия, у 50,0% – полнокровие почек. Гипертрофия клубочков и признаки пиелонефрита были обнаружены лишь в 2,9% аутопсий. Важно подчеркнуть, что патоморфологические признаки некроза и дистрофии канальцев диагностировали у 50,0% умерших от ОВГВ, у которых прижизненные клинические симптомы ОПН отсутствовали.

Исследование содержания миоглобина (таблица) показали, что в первые десять дней тяжелого желтушного лептоспироза, в том числе у умерших в эти сроки заболевания, его уровень в крови достоверно превышал норму и что особенно важно, уровень миоглобина в крови больных ОВГВ, безжелтушным лептоспирозом и ОПН не лептоспирозной этиологии. Максимальная гипермиоглобинемия в данной группе больных лептоспирозом приходилась на олигоанурическую стадию ОПН. При этом с мочой миоглобин практически не выделялся, поэтому коэффициент со-

### Показатели миоглобина крови и мочи у больных лептоспирозом и в группах контроля

		Миоглобин в нг/мл						
Заболевание, день болезни		n	крови $\bar{X} \pm m$		n	мочи $\bar{X} \pm m$		
л е п т о с п и р о з	ж	тяж	1-10 день	20	1171,0±204,6*•**	11	171,0±36,6**	K-6,9
			11-20 день	18	166,0±40,6*	11	480,0±57,1	K-0,3
			21-30 дни	21	88,0±21,6*	10	84,0±13,9	K-1,0
		среднетяжелый	11	120,0±36,8*	-	-	-	
	б/ж	тяж	1-10 день	11	167,0±25,2* **	9	160,0±23,1**	K-1,0
			11-20 день	11	34,0±5,8	8	43,0±8,8	K-0,8
		среднетяжелый	11	51,0±7,3**	-	-	-	
	Больные с летальным исходом лептоспироза		4	4480,0±640,0*•**		3	427,0±106,7 K-10,5	
	ОВГВ	тяжелый	22	105,0±29,3* **		-	-	
	ОПН нелептоспирозной этиологии		11	618,0±147,5*•		5	512,0±78,4 K-1,2	
Контроль		11	38,0±5,0		11	35,0±2,8 K-1,1		

Примечание: ж- желтушный лептоспироз, б/ж – безжелтушный лептоспироз, тяж – тяжелое течение, ОВГВ – острый вирусный гепатит В. \* - достоверность различий показателей с контрольной группой здоровых лиц; • - достоверность различий показателей с больными аналогичной степенью тяжести ОВГВ; \*\* - достоверность различий показателей с больными ОПН нелептоспирозной этиологии.

отношения К миоглобина крови и мочи колебался в пределах 6,9 – 10,5.

У больных безжелтушным лептоспирозом и ОПН нелептоспирозной этиологии в эти же сроки заболевания уровень миоглобина крови также достоверно превышал контроль, однако К был равным 1,0 и 1,2, что свидетельствовало о полноценном клиренсе миоглобина через почки в этой группе больных.

В полиурической стадии ОПН соотношение миоглобинемии и миоглобинурии у обследованных больных лептоспирозом изменялось. Концентрация миоглобина в крови в этот период заболевания существенно снижалась (166,0±40,6 нг/мл), в моче возрастала (480,0±57,1 нг/мл), а К становился равным 0,3.

Изучение концентрации миоглобина в почках умерших от лептоспироза показало его достоверно более высокое содержание в сравнении с больными, умершими от ОПН нелептоспирозной этиологии и погибшими от черепно-мозговых травм (704,0±156,8 нг/мл против 300,0±61,9 нг/мл и 131,0±32,0 нг/мл,  $p < 0,05$ ).

#### ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенные исследования показали, что практически у всех обследованных больных с тяжелым течением лептоспироза в первые 10 дней заболевания развивалась преренальная ОПН. Об этом свидетельствовали регистрируемая в этот период болезни гиповолемия, опосредованная интоксикацией и шоком (45,5%), а также умеренная протеинурия и гипоизостенурия на фоне снижения клубочковой фильтрации.

При безжелтушной форме лептоспироза преренальный механизм ОПН был ведущим, что под-

тверждалось высоким показателем соотношения концентрации креатинина мочи и крови, а также быстрым регрессом симптоматики ренальных поражений, совпадающих с нормализацией гемодинамики у исследованных больных.

При желтушном лептоспирозе в разгар заболевания преобладал тубулярный компонент ОПН. О нем свидетельствовали низкие значения показателя соотношения

концентрации креатинина мочи и крови, снижение канальцевой реабсорбции и преобладание зернистых цилиндров в моче при отсутствии симптоматики нефротического синдрома (массивной протеинурии, восковидных цилиндров, отеков, высокой плотности мочи).

На поражение канальцевого аппарата почек указывали и результаты реносцинтиграфии, в которых превалировали нарушения почечной экскреторной функции. Кроме того, у 64,7% умерших от желтушного лептоспироза на аутопсии обнаруживали ишемический некроз эпителия почечных канальцев, в то время как патология клубочков в виде их гипертрофии была находкой лишь у одного больного (2,9% случаев).

Важно отметить, что воспаление мочевыводительных путей в разгар лептоспироза не имело важного значения в механизмах ренального синдрома, поскольку результаты УЗИ обнаруживали признаки пиелонефрита лишь у небольшого числа больных. Кроме того, на аутопсии пиелонефрит был диагностирован только у одного умершего от лептоспироза. По-видимому, воспалительные поражения мочевыводительной системы имеют большее значение в исходах лептоспироза, способствуя формированию затяжной и хронической патологии почек [1], на что указывают длительно сохраняющиеся скинтиграфические признаки нарушения функции почек у обследованных больных с желтушным и безжелтушным лептоспирозом.

Анализ полученных результатов исследования ренального синдрома у больных лептоспирозом показал, что механизмы его развития характеризуются рядом особенностей, не соответствующих утвердившимся взглядам по патоморфогенезу болезни.

В то же время данные предшествующих исследований, проведенных сотрудниками кафедры инфекционных болезней с курсом эпидемиологии Кубанской государственной медицинской академии, о наличии у больных лептоспирозом специфического рабдомиолиза, сопровождающегося появлением несвойственного для крови белка миоглобина [6,7], побудили нас к поиску причин почечных нарушений именно в этом звене патогенеза болезни.

Нами было установлено, что почки являются органом, через который происходит элиминация из кровеносного русла миоглобина в норме и патологии, на что указывало наличие этого белка в почках на аутопсии, обнаруженное нами у исследуемых больных лептоспирозом, ОПН нелептоспирозной этиологии и здоровых людей.

Гиперконцентрации миоглобина в крови, а также постмортально в почках при низком его содержании в моче, выявленные у больных лептоспирозом в олигоанурическую стадию ОПН, а также сведения о пороговых концентрациях миоглобина в крови и моче [8] показывают, что миоглобин при лептоспирозе задерживается в почках и, таким образом, служит ведущим звеном в развитии ОПН. Адгезии миоглобина в почках при лептоспирозе способствует кислая реакция мочи [9], характерная для всех наших пациентов в этот период заболевания.

В полиурической стадии ОПН у больных лептоспирозом происходит активная фильтрация депонированного ранее в почках миоглобина с мочой, чему способствует увеличение фильтрационной способности почек. В связи с этим содержание его в моче в данный период болезни в 3 раза превышает концентрацию в крови. Представляется, что этому способствуют и изменения кислой реакции мочи на щелочную в результате консервативной терапии [9,10].

Проведенные исследования определили целесообразность применения в комплексном лечении больных лептоспирозом с признаками поражений почек патогенетических средств, направленных на раннее устранение эндотоксикоза и миоглобинемии [11,12]. У обследованных нами больных лептоспирозом с показателями миоглобина крови свыше 1000 нг/мл и его соотношении с миоглобином мочи свыше 6 эффективными были экстракорпоральные методы детоксикации (гемодиализ, плазмаферез). Мероприятиями консервативной детоксикации (энтеральной, парентеральной) ограничивались, как правило, у больных с показателями миоглобина крови, не превышающими 600 нг/мл, и соотношении миоглобина крови и мочи не более 2,0.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные нами результаты исследования в целом позволили обосновать новый важный механизм формирования ренального синдрома в разгаре лептоспирозной инфекции, связанный с выведением через почки несвойственного для крови миоглобина, образующегося в высоких концентрациях из-за развивающегося при этом заболевании специфического рабдомиолиза.

Имеющиеся умеренные повреждения нефрона в остром периоде лептоспироза не являются ведущим звеном патогенеза ОПН, которая, как правило, обратима при условии рациональной тактики ведения больных. Так, в стадии олигоанурии важными критериями для выбора консервативной и эфферентной детоксикации должны стать кислотность мочи и коэффициент соотношения миоглобина крови и мочи.

Купирование ОПН в остром периоде лептоспироза не означает полного восстановления функции почек, что следует учитывать при разработке реабилитационных мероприятий у лиц, перенесших лептоспирозную инфекцию, как в желтушной, так и в безжелтушной форме.

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Лебедев ВВ, Авдеева МГ, Шубич МГ и др. *Иктерогеморрагический лептоспироз*. Краснодар, 2001; 1-208
2. Пупкевич-Диамант ЯС, Полоцкий ЮЕ, Семенович ВН и др. Клиника и патоморфология лептоспироза. *Клин мед* 1987; (4):102-108
3. Алексеева ЕА, Антонова ТВ. Поражение почек при безжелтушных и желтушных формах лептоспироза. *Нефрология* 2002; 6 (4):
4. Златогоров СИ, Плетнев ДД. *Курс инфекционных заболеваний*. Биомедгиз, М.-Л., 1935; 257-260
5. Мельник ГВ, Жукова ЛИ. Клинико-патогенетические особенности поражения печени при лептоспирозе. *Эпидемиология и инфекционные болезни* 2001; (3): 41-44
6. Мельник ГВ, Авдеева МГ, Пискунов ОВ. Значение миоглобина в патогенезе лептоспироза. *Тер арх* 1997; (11): 69-72
7. Martinell R, Luna MA, Rocha H. Is rhabdomyolysis an additional factor in the pathogenesis of acute renal failure in leptospirosis? *Rev Inst Med Trop Sao-Paulo* 1994;36 (2): 111-114
8. Верболович ПА. *Миоглобин и его роль в физиологии и патологии животных и человека*. М., 1961; 1-215
9. Жукова ЛИ. Клиническое значение показателей кислотно-основного, газового и электролитного гомеостаза у больных лептоспирозом с острой почечной недостаточностью. *Клин лаб диагностика* 2001; (9): 48
10. Leonard F, Quinn PJ, Ellis WA. Possible effect of pH on the survival of leptospire in cattle urine. *Vet Res* 1992;131 (3):53-54
11. Iwata M; Zager RA. Myoglobin inhibits proliferation of cultured human proximal tubular (HK-2) cells. *Kidney Int* 1996; 50 (3):796-804
12. Zager RA, Burkhart K. Myoglobin toxicity in proximal human kidney cells: roles of Fe, Ca<sup>2+</sup>, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, and terminal mitochondrial electron transport. *Kidney Int* 1997; 51(3): 728-738

Поступила в редакцию 11.09.2002 г.

© А.Ф.Возианов, А.И.Гоженко, А.С.Федорук, 2003  
УДК 616.61-008.64-036.11:616.631.15-022.15

*А.Ф. Возианов, А.И. Гоженко, А.С. Федорук*

## ПЕРИОД ВТОРИЧНОЙ ОЛИГУРИИ В ТЕЧЕНИИ ОСТРОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

*A.F.Vozianov, A.I.Gozhenko, A.S.Fedoruk*

## THE PERIOD OF SECONDARY OLIGURIA DURING ACUTE RENAL FAILURE

Институт урологии АМН Украины, г. Киев, кафедра общей и клинической патологической физиологии Одесского государственного медицинского университета, Украина.

### РЕФЕРАТ

**ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ.** На основании клинико-лабораторного анализа больных с острой почечной недостаточностью (ОПН) разной этиологии выявить особенности ее периодизации и клинического течения. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Проанализировано 398 больных с ОПН, разделенных на 20 групп по нозологическому принципу. Изучали динамику общеклинических показателей (суточный диурез, артериальное давление), биохимических показателей плазмы крови (концентрации мочевины, креатинина, билирубина, сахара, натрия, калия, кальция и хлора плазмы), показателей общего анализа мочи (плотности мочи и концентрации белка в моче) в разные периоды ОПН. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Выявлен период вторичной олигурии в течении ОПН, который наблюдался в разных группах у 23–29% больных и характеризовался абсолютной летальностью. Развитие вторичной олигурии сопровождалось прогрессирующим ухудшением общего состояния больных, увеличением концентрации креатинина в плазме крови и экскреции белка с мочой на фоне резкого уменьшения диуреза и удельного веса мочи после периода полиурии. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Вторичная олигурия развивается вследствие прогрессирующего повреждения почечной паренхимы в периоде полиурии, сопровождается значительным возрастанием концентрации креатинина в плазме крови, протеинурии и уровня интоксикации, развитием гипостенурии. Развитие у больных вторичной олигурии является особенно прогностически неблагоприятным фактором и требует интенсификации лечебных мероприятий, включая и методы внепочечного очищения крови.

**Ключевые слова:** острая почечная недостаточность, вторичная олигурия, патогенез, диагностика.

### ABSTRACT

**THE AIM** of the investigation was to reveal specific features of periodization and clinical course of acute renal failure (ARF) of different etiology on the basis of clinico-laboratory analysis of patients with the disease. **PATIENTS AND METHODS.** 398 patients with ARF were divided into 20 groups by nosological principle. Under study there were the dynamics of general clinical features (diurnal urine excretion, arterial pressure), biochemical indices of blood plasma (concentration of urea, creatinine, bilirubin, sugar, sodium, potassium, calcium and chlorine), indices of the general analysis of urine (urine density and protein concentration in urine) in different periods of ARF. **RESULTS.** A period of secondary oliguria was detected during ARF which was observed in different groups in 23-29% of the patients and was characterized as absolutely lethal. The development of secondary oliguria was accompanied by progressing aggravation of the general condition of the patients, increased concentration of creatinine in blood plasma and excretion of protein with urine against the background of lessening diuresis and relative weight of urine after a period of polyuria. **CONCLUSION.** Secondary oliguria is developing due to progressing lesion of renal parenchyma in the period of polyuria, is followed by considerably increased concentration of creatinine in blood plasma, proteinuria and level of intoxication, development of hyposthenuria. The development of secondary oliguria in patients is considered to be a prognostically especially unfavorable factor and requires intensification of medical measures including the methods of extrarenal clearance of blood.

**Key words:** acute renal failure, secondary oliguria, pathogenesis, diagnosis.

### ВВЕДЕНИЕ

В современной медицине проблема острой почечной недостаточности (ОПН) остается одной из наиболее актуальных и несмотря на активно проводимое лечение характеризуется высокой летальностью, которая может достигать 100% при развитии полиорганной недостаточности [1-4].

Одним из критериев диагностики ОПН, наряду с определением уровня ретенционной гиперазотемии, есть диурез, колебания которого легли в основу существующей периодизации ОПН. В настоящее время, согласно классификации Е.А.Та-

реева в течении ОПН выделяют начальный период, олигурию, анурию, полиурию и период выздоровления [5]. Наиболее тяжелыми в течении ОПН, согласно литературным данным, являются периоды олигурии и анурии, а полиурию многие авторы расценивают как улучшение функционального состояния почек и период перехода к выздоровлению [6-9].

В последние годы в литературе появились сообщения о том, что в течении ОПН вследствие лептоспироза, перитонита, мочекаменной болезни и других зафиксирован ранее не описанный второй

**Сравнительная характеристика изменений суточного диуреза в разные периоды ОПН ( $\bar{X} \pm SD$ )**

Группа больных по нозологии	Начальный период, мл 1-я группа	Период олигурии, мл 2-я группа	Период анурии, мл 3-я группа	Период полиурии, мл 4-я группа	Период вторичной олигурии, мл 5-я группа
Лептоспироз, n=25	1398,00±57,55	246,67±33,55 p1<0,001	6,43±2,89 p2<0,001	2900,00±466,36 p3<0,001	298,18±49,00 p4<0,001
Постренальная ОПН n=33	-	280,00±44,50	15,71±7,19 p2<0,001	3060,00±365,51 p3<0,001	-
Мочекаменная болезнь, n=29	-	300,00±70,71	-	3071,43±134,01 p2<0,001	190,00±40,18 p4<0,001
Панкреатит, n=15	1014,29±88,44	330,00±50,11 p1<0,001	-	2675,00±395,39 p2<0,001	352,28±72,49 p4<0,001
Острые нефриты, n=17	1460,0±163,09	396,15±35,96 p1<0,001	25,00±5,00 p2<0,001	2433,30±343,99 p3<0,001	297,14±51,94 p4<0,001
Острый пиелонефрит n=32	1422,2±125,08	356,47±31,58 p1<0,001	20,00±4,56 p2<0,001	2441,82±253,29 p3<0,001	227,50±55,61 p4<0,001
Системные заболевания, n=12	1107,14±69,37	215,0±34,19 p1<0,001	13,33±3,33 p2<0,001	2320,0±759,87 p3<0,001	374,0±70,19 p4<0,001
Сахарный диабет, n=27	1400,00±40,82	362,04±26,53 p1<0,001	-	2971,00±184,99 p2<0,001	208,75±32,03 p4<0,001
Острые отравления, n=41	1370,00±63,70	347,06±35,47 p1<0,001	4,00±2,20 p2<0,001	3621,40±401,9 p3<0,001	387,50±65,74 p4<0,001
Постгеморрагический шок n=10	1158,22±58,83	340,48±27,74 p1<0,001	27,50±7,50 p2<0,001	2310,00±147,16 p3<0,001	431,25±29,79 p4<0,001
Гнойные заболевания, n=16	1300,00±62,67	394,40±45,22 p1<0,001	13,33±6,14 p2<0,001	2500,0±275,16 p3<0,001	358,33±45,49 p4<0,001
Перитонит n=18	1250,00±62,68	350,63±36,00 p1<0,001	-	2450,0±160,73 p2<0,001	292,50±48,21 p4<0,001
Рак ЖКТ, n=8	1328,57±96,89	307,14±56,09 p1<0,001	-	2480,00±198,50 p2<0,001	-
Рак ЖКТ с перитонитом n=9	1285,71±73,77	368,75±48,12 p1<0,001	-	2467,00±186,47 p2<0,001	366,67±49,44 p4<0,001
Цирроз печени, n=16	1275,00±78,21	281,25±55,05 p1<0,001	-	2975,00±334,21 p2<0,001	340,00±43,01 p4<0,001
Шоки разной этиологии, n=10	1112,50±81,14	324,62±44,04 p1<0,001	-	3216,67±470,96 p2<0,001	278,75±57,61 p4<0,001
Заболевания сердца, n=26	1222,22±87,86	320,00±46,81 p1<0,001	30,00±7,07 p2<0,001	3275,00±665,00 p3<0,001	340,00±81,24 p4<0,001
Заболевания головного мозга, n=20	1386,60±88,70	345,71±56,01 p1<0,001	-	3566,67±308,05 p2<0,001	203,33±31,80 p4<0,001
Ишемический инсульт, n=15	1266,70±68,72	337,50±40,92 p1<0,001	-	3640,00±335,56 p2<0,001	-
Заболевания легких, n=19	1375,0±112,89	363,33±42,11 p1<0,001	-	2600,00±184,17 p2<0,001	264,00±77,76 p4<0,001

Примечание: p1-4 – степень достоверности различий показателей в сравнении с соответствующей группой; n – количество больных в группе.

период олигурии, который развивался у больных после классического периода полиурии или анурии [10, 11]. Это явилось причиной проведенного нами анализа течения ОПН разной этиологии для исследования вторичной олигурии, определения критериев ее диагностики и особенностей клинического течения.

#### ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ клиники и лабораторных показателей у 398 больных ОПН тяжелой степени, разделенных по нозологическому принципу на 20 групп (перитонит, мочекаменная болезнь, лептоспироз, острый пиелонефрит и другие). В отдельную выборку вошли больные, которые выздоровели после ОПН.

Изучали клиническое течение ОПН, динамику общеклинических показателей (суточный диурез, артериальное давление), биохимических показателей плазмы крови (концентрации мочевины, креатинина, билирубина, сахара, натрия, калия, кальция и хлора плазмы), показателей общего анализа мочи (плотности и концентрации белка в моче) в разные периоды ОПН. Концентрацию креатинина в плазме крови определяли по Попперу в модификации А.К.Мерзона (1970); содержание белка в моче – количественным сульфосалициловым методом А.И.Михеевой, И.А.Богодаровой (1969); концентрацию натрия, калия в моче и плазме крови – методом фотометрии пламени на ФПЛ-1. Плотность мочи, показатели коагулограммы (протромбиновый индекс, время рекальцификации, толерантность

**Сравнительная характеристика длительности вторичной олигурии и изменений некоторых показателей функционального состояния почек в периоде вторичной олигурии ОПН разной этиологии ( $\bar{X} \pm SD$ )**

Группа больных по нозологии	Длительность периода, сут.	Плотность мочи, ед.	Концентрация белка в моче, г/л
Контроль, n=35		1019,03±0,67	0,01±0,002
Лептоспироз, n=8	2,09±0,25	1007,25±0,95 p<0,001	1,73±0,51 p<0,01
Мочекаменная болезнь, n=11	4,71±1,13	1009,67±4,32 p<0,05	1,79±0,55 p<0,01
Панкреатит, n=8	3,22±0,85	1009,00±0,82 p<0,001	0,25±0,15
Острые нефриты, n=7	3,53±0,57	1008,57±1,86 p<0,001	1,21±0,34 p<0,01
Острый пиелонефрит n=9	3,13±0,58	1011,0±1,13 p<0,001	2,29±0,53 p<0,001
Системные заболевания, n=8	1,60±0,24	1007,00±2,11 p<0,001	1,54±0,47 p<0,01
Сахарный диабет, n=7	2,25±0,25	1010,70±0,85 p<0,001	0,29±0,05 p<0,001
Острые отравления, n=5	1,75±0,75	1007,30±1,25 p<0,001	0,05±0,01 p<0,001
Постгеморрагический шок, n=6	1,25±0,16	1012,33±2,40 p<0,05	0,85±0,20 p<0,001
Гнойные заболевания, n=7	1,67±0,33	1007,00±2,48 p<0,001	0,64±0,13 p<0,001
Перитонит, n=8	1,31±0,21	1007,00±2,71 p<0,01	0,38±0,08 p<0,01
Рак ЖКТ с перитонитом, n=6	1,33±0,21	1010,00±1,08 p<0,001	0,28±0,03 p<0,001
Цирроз печени, n=6	1,40±0,40	1007,00±0,95 p<0,001	0,35±0,12 p<0,05
Шоки разной этиологии, n=7	2,50±0,71	1008,40±0,81 p<0,001	0,36±0,11 p<0,05
Заболевания сердца, n=9	1,60±0,40	1007,70±3,64 p<0,01	0,99±0,11 p<0,001
Заболевания головного мозга, n=8	1,33±0,33	1010,00±0,58 p<0,001	0,34±0,11 p<0,01
Заболевания легких, n=6	0,90±0,10	1007,40±1,50 p<0,001	0,58±0,12 p<0,001

Примечание: p – степень достоверности различий показателей в сравнении с контролем; n – количество больных в группе.

плазмы к гепарину, фибриноген А) определяли по стандартным общепринятым методикам. Весь цифровой материал обработан методами параметрической статистики, включая корреляционный анализ, на PC IBM по программе «Statgraphics» (США). В таблицах степень достоверности указана только для статистически значимой разницы изучаемых показателей ( $p < 0,05$ ).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Периодизацию ОПН устанавливали в зависимости от изменений диуреза, выделяя начальный период, олигурию, анурию и полиурию. Однако при анализе изменений диуреза и показателей концентрации креатинина в плазме крови при ОПН вследствие большинства проанализированных заболеваний (в нашем анализе при 17 нозологиях), после полиурии или, реже, после анурии мы наблюдали у больных развитие второго периода олигурии, который характеризовался типичным диурезом (до 500 мл в сутки), дальнейшим увеличением концентрации креатинина в плазме крови, возрастанием степени интоксикации и абсолютной летальностью (табл. 1). Этот период получил название вторичной олигурии (ВО).

Среди всех больных начальный период зафиксирован в течении ОПН у 338 больных, олигурия – у 272, анурия – у 134, полиурия – у 192. Вторичная олигурия наблюдалась лишь у 107 пациентов (у всех больных ОПН закончилась летальностью). Характерным было то, что ни у одного из выживших не наблюдался период вторичной олигурии.

Установлено, что длительность ВО составляла от 1 до 4 суток. Наиболее коротким этот период был при ОПН вследствие заболеваний легких, постгеморрагического шока и наиболее длительным – при мочекаменной болезни и острых нефритах. Наиболее часто ВО наблюдали при перитоните, пиелонефрите, мочекаменной болезни, при ОПН вследствие шоков, при лептоспирозе. При преренальной ОПН не наблюдалось ни одного случая вторичной олигурии. Не зафиксирована ВО при ОПН постренальной этиологии и ОПН вследствие раковых заболеваний органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и ишемического инсульта.

Во всех случаях развитие вторичной олигурии сопровождалось возникновением полиорганной недостаточности. Наиболее часто наблюдались сочетания ОПН с сердечно-сосудистой, легочной и печеночной недостаточностью.

Анализ патоморфологических изменений в почках больных, у которых развивалась ВО показал, что практически во всех случаях наблюдаются выраженные дистрофические изменения паренхимы почек в сочетании с острым тотальным или очаговым канальцевым некрозом.

Согласно полученным данным мы выделили несколько показателей для проведения сравнительной характеристики различных периодов ОПН: длительность периода, которая дает представление о течении заболевания; диурез как один из основных показателей для оценки функции почек,

Таблица 3 В остальных группах диурез при ВО был приблизительно одинаковым (см. табл. 1).

**Сравнительная характеристика изменений концентрации креатинина, натрия, калия в плазме крови и величины систолического артериального давления в периоде вторичной олигурии ОПН разной этиологии ( $\bar{X} \pm SD$ )**

Группа больных по нозологии	Концентрация креатинина, мкмоль/л	Концентрация натрия, ммоль/л	Концентрация калия, ммоль/л	Систолическое артериальное давление, мм.рт.ст.
Контроль, n=35	70,39±5,48	141,07±0,90	4,17±0,06	126,43±1,93
Лептоспироз, n=8	766,20±59,35 p<0,001	131,68±0,84 p<0,001	3,99±0,19	119,09±6,97
Мочекаменная болезнь, n=11	510,20±107,57 p<0,001	131,93±1,47 p<0,001	4,09±0,35	97,86±10,79 p<0,05
Панкреатит, n=8	514,67±93,68 p<0,001	138,03±2,54	3,75±0,23	104,44±10,94
Острые нефриты, n=7	789,21±138,09 p<0,001	130,17±3,47 p<0,05	3,86±0,30	143,57±21,84
Острый пиелонефрит n=9	764,76±92,20 p<0,001	137,77±3,24	4,05±0,36	90,62±6,29 p<0,001
Системные заболевания n=8	322,0±62,08 p<0,001	134,66±1,89 p<0,05	3,73±0,35	118,00±13,56
Сахарный диабет, n=7	453,52±84,77 p<0,001	132,35±2,29 p<0,05	4,97±0,22	135,00±23,97
Острые отравления, n=9	639,50±122,36 p<0,001	131,00±0,72 p<0,001	3,22±0,10 p<0,001	140,00±8,16
Постгеморрагический шок n=6	580,63±82,08 p<0,001	131,51±1,71 p<0,01	3,67±0,25	120,63±11,04
Гнойные заболевания n=7	336,20±42,30 p<0,001	131,37±2,87 p<0,05	3,66±0,15 p<0,05	100,83±3,27
Перитонит n=8	504,11±46,13 p<0,001	128,08±1,32 p<0,001	3,88±0,23	87,50±6,12 p<0,001
Рак ЖКТ с перитонитом n=6	377,67±37,31 p<0,001	132,15±1,30	3,41±0,35 p<0,05	112,50±13,89
Цирроз печени, n=6	398,16±24,20 p<0,001	131,70±2,50 p<0,01	3,70±0,28	103,00±6,63
Шоки разной этиологии, n=7	773,01±108,37 p<0,001	130,60±2,01 p<0,001	3,69±0,38	114,38±10,38
Заболевания сердца, n=9	329,10±31,08 p<0,001	130,64±1,89 p<0,001	4,27±0,37	100,00±7,75
Заболевания головного мозга, n=8	326,00±83,51 p<0,001	132,73±2,51 p<0,02	3,04±0,27 p<0,001	63,33±3,33 p<0,001
Заболевания легких, n=6	597,90±109,20 p<0,001	139,84±3,99	3,57±0,37	92,00±6,63 p<0,001

Примечание: p – степень достоверности различий показателей в сравнении с контролем; n – количество больных в группе.

концентрация креатинина в плазме крови как показатель, по которому можно судить про уровень скорости клубочковой фильтрации; плотность мочи, которая отражает состояние концентрационной способности почек; концентрация белка в моче, по величине которой можно судить про степень повреждения паренхимы почек; концентрация натрия и калия в плазме крови как показателей, которые отображают способность почек поддерживать ионный гомеостаз в крови и систолическое артериальное давление, уровень которого при неизменном объеме циркулирующей крови в значительной мере зависит от активности ренин-ангиотензиновой системы.

Суточный диурез при ВО был несколько большим, чем в других группах, при ОПН вследствие постгеморрагического шока и системных заболеваний и наименьшим при мочекаменной болезни.

дисбалансом артериального давления (в большинстве групп уменьшалось систолическое давление, особенно при ОПН вследствие заболеваний сердца) и концентрации натрия и калия в плазме крови, которые в большинстве групп снижались по сравнению с предыдущим периодом ОПН (значительно снижались при пострентальной ОПН и панкреатите). Уровень креатинина в плазме при ВО, по сравнению с другими периодами ОПН, был значительно выше (табл. 3). Согласно этому можно утверждать, что при ВО имеет место максимальное уменьшение скорости клубочковой фильтрации.

Для выявления общих закономерностей развития вторичной олигурии в разных группах больных мы провели корреляционный анализ между показателями гемостаза, плотности и концентрации белка в моче с концентрацией креатинина в плазме крови,

Во всех группах развитие вторичной олигурии сопровождалось прогрессирующим уменьшением плотности мочи, что свидетельствовало про дальнейшее нарушение концентрационной способности почек (табл. 2). Значительное увеличение концентрации белка в моче свидетельствовало о прогрессирующем повреждении почек при вторичной олигурии, за исключением больных с панкреатитом и сахарным диабетом, у которых концентрация белка в моче при вторичной олигурии недостоверно уменьшалась.

Развитие вторичной олигурии сопровождалось возрастанием концентрации креатинина в плазме крови во всех группах больных (больше при лептоспирозе, острых нефритах, пиелонефрите, шоках раз-

**Корреляционный анализ между концентрацией креатинина в плазме крови и показателями гемостаза, плотности и концентрации белка в моче в периоде вторичной олигурии**

Группы больных с ОПН	Корреляционные пары				
	$P_{cr}$ – протромбиновый индекс, %	$P_{cr}$ – толерантность плазмы к гепарину, сек	$P_{cr}$ – фибриноген А, г/л	$P_{cr}$ – плотность мочи	$P_{cr}$ – концентрация белка в моче, г/л
Пиелонефрит	$r = 0,781$ $p < 0,05$ $n = 8$		$r = 0,808$ $p < 0,02$ $n = 8$	$r = -0,793$ $p < 0,02$ $n = 8$	
Перитонит	$r = 0,905$ $p < 0,01$ $n = 12$				$r = 0,925$ $p < 0,05$ $n = 8$
Острый панкреатит	$r = 0,828$ $p < 0,01$ $n = 9$	$r = -0,701$ $p < 0,05$ $n = 9$	$r = 0,838$ $p < 0,01$ $n = 9$		$r = 0,851$ $p < 0,02$ $n = 7$
Постгеморрагический шок	$r = 0,795$ $p < 0,05$ $n = 8$	$r = -0,800$ $p < 0,02$ $n = 8$			$r = 0,736$ $p < 0,05$ $n = 8$
Лептоспироз		$r = -0,733$ $p < 0,05$ $n = 8$	$r = 0,709$ $p < 0,05$ $n = 9$		
Заболевания легких	$r = 0,909$ $p < 0,05$ $n = 10$				$r = 0,943$ $p < 0,02$ $n = 9$
Острые отравления	$r = 0,982$ $p < 0,02$ $n = 12$			$r = -0,889$ $p < 0,02$ $n = 7$	$r = 0,951$ $p < 0,05$ $n = 7$
Шоки разной этиологии	$r = 0,907$ $p < 0,01$ $n = 7$	$r = 0,860$ $p < 0,02$ $n = 7$	$r = 0,846$ $p < 0,02$ $n = 7$		
Гнойные заболевания		$r = -0,924$ $p < 0,05$ $n = 9$			

Примечание:  $P_{cr}$  – концентрация креатинина в плазме крови,  $r$  – коэффициент корреляции;  $p$  – степень достоверности различий показателей,  $n$  – количество больных.

которая, по нашему мнению, достаточно объективно отражает степень тяжести ОПН (табл. 4).

При вторичной олигурии выявлено наличие прямопропорциональной корреляционной связи между концентрацией креатинина в плазме и протромбиновым индексом и обратнопропорциональной зависимости от толерантности плазмы к гепарину (за исключением группы больных с шоками разной этиологии, в которой связь была прямопропорциональной). Выявлена позитивная корреляция между концентрацией креатинина в плазме и фибриногеном А, а также концентрацией белка в моче. В то же время корреляционная пара «концентрация креатинина плазмы и плотность мочи» имела негативную зависимость в группах с острым пиелонефритом и отравлениями.

### ОБСУЖДЕНИЕ

На основании проведенного анализа мы можем утверждать, что вторичная олигурия является одним из периодов ОПН и может развиваться после полиурии или анурии. Частота возникновения ВО была приблизительно одинакова в изученных нами группах больных и мало зависела от нозологии. Ус-

тановлено, что ВО не развивается в случаях прerenальной ОПН, которая по данным литературы и наших исследований сопровождается минимальными повреждениями почечной паренхимы [2, 3]. В то же время развитие вторичной олигурии в группах больных с шоками разной этиологии можно объяснить прогрессированием ОПН вследствие присоединения ренального компонента, так как почечная недостаточность нарастала и после ликвидации явлений шока. Таким образом, в основе возникновения ВО лежит прогрессирующее повреждение паренхимы почек в периоде полиурии или анурии.

Уровень диуреза во многом зависит от артериального давления. Проанализировав его динамику в периоде вторичной олигурии мы можем сделать вывод о том, что развитие олигурии не связано с нарушениями фильтрационного давления в почечных клубочках, так как уровень систолического артериального давления во всех группах (за исключением группы больных с ОПН вследствие заболеваний головного мозга) не снижался до уровня способного повлиять на скорость клубочковой фильтрации.

Проведенный корреляционный анализ дает возможность утверждать, что существует прямая зависимость между степенью падения скорости клубочковой фильтрации (о которой мы судили по уровню креатинина в плазме крови) и повреждением почечной паренхимы, следствием чего является снижение концентрационной способности почек и нарастающая протеинурия.

В патогенезе ВО однозначно играют роль нарушения в системе регуляции агрегатного состояния крови с развитием гиперкоагуляции при переходе от периода полиурии к вторичной олигурии. Известно, что восстановление почечного кровотока в периоде полиурии при ОПН в эксперименте сопровождается развитием реперфузионного синдрома, в основе которого лежит активация перекисного окисления липидов [12].

По нашему мнению, развитие вторичной олигурии является следствием нескольких факторов. С одной стороны, ВО – следствие нарушения водно-электролитного баланса плазмы при полиурии, особенно в случаях неадекватной заместительной терапии, а с другой стороны – следствие прогрессирующего повреждения почечной паренхимы по причине развития реперфузионного синдрома и гиперкоагуляции с внутриканальцевым уротромбозом. Нельзя не учитывать при этом то, что немаловажную роль играет течение основного заболевания и развитие полиорганной недостаточности, которая наблюдалась во всех случаях возникновения вторичной олигурии при ОПН.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, можно заключить, что период полиурии, который в литературе рассматривается как переходный период к выздоровлению, в ряде

случаев имеет неблагоприятное течение с развитием вторичной олигурии как следствия прогрессирующего повреждения почечной паренхимы.

Критериями развития вторичной олигурии считаем прогрессирующее уменьшение диуреза, сопровождаемое значительным возрастанием концентрации креатинина в плазме крови, уровня протеинурии и снижением концентрационной способности почек. Развитие у больных вторичной олигурии является особенно прогностически неблагоприятным фактором и требует интенсификации лечебных мероприятий, включая и методы внепочечного очищения крови.

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Серняк ПС, Возианов АФ, Коваленко НВ и др. *Острая почечная недостаточность*. Здоровье, Киев, 1988
2. Рябов СИ, Наточин ЮВ. *Функциональная нефрология*. Лань, СПб., 1997
3. Николаев АЮ, Милованов ЮС. *Лечение почечной недостаточности*. МИА, М., 1999
4. Борисов ИА, Сура ВВ, Денисов АЮ. Почечная недостаточность у лиц пожилого и старческого возраста. *Рос Мед Ж* 1998; (6): 54 - 57
5. Тареева ИЕ. *Нефрология*. Медицина, М., 1995
6. Колесник МО, Лапчинська ІІ. Невідкладні стани в нефрології. *Лікування та діагностика* 2001; (2): 33 - 39.
7. Favre H. Acute kidney failure in tubular necrosis. *Rev Prat* 1995; 45 (13): 1638 - 1642.
8. Galley HF. Can acute renal failure be prevented. *J R Coll Surg Edinb* 2000; 45 (1): 44 - 50
9. Jorres A, Frei U. Acute kidney failure. *Internist* 2001; 42 (3): 379 - 388, 390 - 402.
10. Гоженко АІ, Федорук ОС. Клініко-лабораторні особливості ниркової недостатності при лептоспірозі. *Інфекційні хвороби* 2001; (1): 9 - 14
11. Федорук ОС. Гостра ниркова недостатність за сечокам'яної хвороби. *Буковинський мед вісник* 1998; 3 (1): 116 - 121
12. Биленко МВ. *Ишемические и реперфузионные повреждения органов*. Медицина, М., 1997.

Поступила в редакцию 18.02.2003 г.

© А.М.Игнашов, Д.В.Семенов, А.В.Смирнов, В.А.Добронравов, А.А.Протасов, Р.А.Азовцев, А.А.Кисина, А.М.Шабунин, Д.А.Поспелов, 2003  
УДК 616.61-005.4-089.168

*А.М.Игнашов, Д.В.Семенов, А.В.Смирнов, В.А.Добронравов, А.А.Протасов, Р.А.Азовцев, А.А.Кисина, М.А.Шабунин, Д.А.Поспелов*

## НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ ПОЧЕК

*A.M.Ignashov, D.V.Semenov, A.V.Smirnov, V.A.Dobronravov, A.A.Protasov, R.A.Azovtsev, A.A.Kisina, M.A.Shabunin, D.A.Pospelov*

## EARLY OUTCOMES OF SURGICAL MANAGEMENT OF CRONIC RENAL ISCHEMIA

Кафедры госпитальной хирургии №1, общей хирургии, пропедевтики внутренних болезней и межклинический центр интервенционной радиологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Россия.

### РЕФЕРАТ

**ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ.** Оценить непосредственные результаты хирургического лечения больных с хронической ишемией почек. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Хирургическое лечение хронической ишемии почек проведено 34 больным из 40 с окклюзионно-стенотическими поражениями почечных артерий (19 мужчинам и 15 женщинам в возрасте от 18 до 78 лет, в среднем – 53 ± 14 года). Причинами нарушений проходимости ПА были: атеросклероз у 30, фибромускулярная дисплазия (1), перипротезный фиброз (1), тромбангиит (1) и диафрагмальная компрессия (1). Двусторонние поражения ПА имелись у 14 больных, из них у 13 с атеросклерозом. Артериальная гипертензия (АГ) была у 34 пациентов, а азотемия (креатинин от 0,13 до 0,4 ммоль/л, в среднем - 0,19 ± 0,07) у 15 с атеросклерозом. Реваскуляризировано 34 почки у 29 больных (с двух сторон у 5) с помощью: 24 шунтирований ПА (4 экстраанатомических), 1 эндартерэктомии, 1 протезирования, 1 декомпрессии и 7 эндоваскулярных ангиопластик. Только нефрэктомия выполнена у 5. Сочетанные операции проведены у 8 больных (24%). **РЕЗУЛЬТАТЫ.** АГ купирована у 11 (39%), течение ее улучшилось у 15 (54%) и осталась без изменений у 2 (7%). Функция почек улучшилась у 6 (67%), стабилизировалась у 2 (22%) больных и ухудшилась у 1 (11%). Летальные исходы (n = 6, 17,6%) наблюдались только у больных с азотемией после сочетанных операций. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Реваскуляризация почек эффективна в коррекции почечной функции и АГ, но азотемия ухудшает результаты хирургического лечения в ближайшем послеоперационном периоде.

**Ключевые слова:** окклюзионно-стенотические поражения почечных артерий, хроническая ишемия почек, реваскуляризация почек.

### ABSTRACT

**THE AIM** of the investigation was to estimate the early outcomes of surgical treatment of patients with chronic renal ischemia. **PATIENTS AND METHODS.** Surgical treatment of chronic renal ischemia was carried on in 34 out of 40 patients with occlusive-stenotic lesions of the renal arteries (19 men and 15 women aged from 18 to 78, average 53±14 years). The causes of the lesions of the renal arteries (RA) were as follows: atherosclerosis (30), fibromuscular dysplasia (1), periprosthetic fibrosis (1), thromboangiitis (1) and diaphragmatic compression (1). Bilateral lesion of RA were found in 14 patients, 13 out of them had atherosclerosis. Arterial hypertension (AH) was found in 34 patients, azotemia (creatinin from 0.013 to 0.4 mmol/l, average 0.19±0.07) in 15 patients with atherosclerosis. Revascularization was performed in 34 kidneys in 29 patients (bilaterally in 5) by means of 24 shuntings of RA (4 extraanatomical), 1 endarterectomy, 1 prosthesis, 1 decompression and 7 endovascular angioplasties. Nephrectomy only was performed in 5 cases. Combined operations were performed in 8 patients (24%). **RESULTS.** AH was arrested in 11 (39%) patients, its course was better in 15 (54%), remained unchanged in 2 (7%). Functions of the kidneys were improved in 6 (67%), stabilized in 2 (22%) patients and deteriorated in 1 (11%). Lethal outcomes (n=6; 17.6%) took place only in patients with azotemia after combined operations. **CONCLUSION.** Revascularization of the kidneys was effective in the correction of the renal function and AH, but azotemia worsened the results of surgical treatment in the earliest postoperative period.

**Key words:** occlusive-stenotic lesions of the renal arteries, chronic renal ischemia, revascularization of the kidneys.

### ВВЕДЕНИЕ

Хроническая ишемия почек (ХИП), вызванная различными заболеваниями их магистральных артерий, как известно, является одной из форм ишемической болезни почек, проявляющаяся артериальной гипертензией (АГ) и различной сте-

пени выраженности функциональной недостаточностью [1-4]. В последние годы окклюзионно-стенотические поражения почечных артерий (ПА) рассматривают как одну из нередких причин развития нефросклероза и хронической почечной недостаточности (ХПН). Увеличение числа



Рис. 1 – Аортограмма больного Д, 59 лет (прямая проекция): атеросклеротические стенозы проксимальных сегментов (85% правой и 65% левой) почечных артерий, стенозы 40% подвздошных артерий.

двусторонних атеросклеротических поражений почечных артерий (ПА), иногда протекающих только с азотемией, применение высоко эффективных гипотензивных препаратов способствовали ухудшению раннего выявления таких больных и росту количества случаев с клиническими проявлениями ХПН [5-8]. Американские и европейские исследования последних лет свидетельствуют, что атеросклеротические нарушения проходимости ПА являются одной из частых причин терминальной ХПН у лиц пожилого возраста [4, 9–11]. Восстановление кровообращения в почках с помощью хирургических методов позволяет уменьшить риск сердечно-сосудистых катастроф, замедлить прогрессирование нефросклероза, терминальной стадии хронической болезни почек (ХБП) и необходимости заместительной терапии, затраты на которую весьма значительны [3,12,13]. Особую сложность в лечении больных с атеросклерозом ПА вносит частое сочетание поражений других артериальных бассейнов (коронарного, мозгового, аорты), которые сами по себе значительно ухудшают прогноз заболевания [5,12,14].

Целью настоящего исследования была оценка эффективности хирургической РП в отношении коррекции АГ и почечной функции у больных с ХИП в ближайшем послеоперационном периоде.

#### ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Окклюзионно-стенотические поражения магистральных ПА были выявлены у 40 больных (23



Рис.2 – Аортограмма больной К, 53 лет (прямая проекция): окклюзия правой и стеноз 75% устья левой почечных артерий (отмечены стрелками).

мужчины и 17 женщин в возрасте от 14 до 78 лет, в среднем –  $52 \pm 15$  года). Клиническое обследование включало: дуплексное сканирование ПА, ультразвуковое исследование почек (УЗИ), сцинтиграфию, внутривенную урографию, комплексное исследование их функции и, наконец, стандартную рентгеноконтрастную биплановую аортоангиографию. При наличии клинических проявлений со стороны других артериальных бассейнов проводилось более углубленное их изучение, в том числе и ангиографическое.

Причиной нарушения проходимости ПА были: атеросклероз у 34 (85%), фибромускулярная дисплазия (ФМД) у 2 (5%) и по одному наблюдению – перипротезный фиброз с вовлечением ПА, тромбангиит, компрессия ПА левой внутренней ножкой поясничной части диафрагмы и коллагеноз. Возраст больных с атеросклерозом ПА (21 мужчина и 13 женщин) варьировал от 35 до 78 лет и в среднем составил –  $56 \pm 10$  лет.

Двусторонние поражения ПА были диагностированы у 20 больных (у 1 с ФМД, у 1 с коллагенозом и у 18 с атеросклерозом) – 50%. Из них у 14 (35%) наблюдались значимые поражения обеих ПА (стенозы > 60% или окклюзии). В частности, на рисунках представлены типичные ангиографи-

ческие картины нарушения проходимости ПА у данных пациентов (рис.1 и 2). При атеросклеротическом поражении зона обструкция преимущественно локализовалась в устьях и проксимальных сегментах ПА.

Клиническими проявлениями были: 1) артериальная гипертензия – у 39 больных (97%); 2) азотемия различной степени – у 18 больных (45%) (креатинин плазмы от 0,13 до 0,4 ммоль/л, в среднем –  $0,19 \pm 0,07$  ммоль/л; клиренс креатинина (CCr) от 19,8 до 65 мл/мин, в среднем –  $40 \pm 13,4$  мл/мин); 3) эпизоды отека легких – у 1 (2,5%) и 4) боль в поясничной области также у 1 больной. Синдром ХПН наблюдался только среди больных с атеросклеротическим поражением ПА (53%), причем чаще в случаях двухсторонних поражений артерий ( $n = 13$ ), чем при односторонних ( $n = 5$ ). Длительность АГ варьировала от 4 до 240 месяцев (в среднем – 77 месяцев).

Значительная доля больных с атеросклеротической обструкцией ПА имела сочетанные поражения других артериальных бассейнов: коронарных артерий с клинической картиной ишемической болезни сердца (ИБС) ( $n = 20$ , 59%); сосудов головного мозга с хронической церебро-васкулярной недостаточностью ( $n = 12$ , 35%); артерий нижних конечностей ( $n = 11$ , 32%); аорты с развитием анев-

ризм ( $n = 4$ , 12%, нисходящей грудной – 1, торако-абдоминальной – 1 и брюшной – 2) и ее юкстаренальных окклюзий ( $n = 2,6\%$ ). 9 пациентов с ИБС перенесли острый инфаркт миокарда (ОИМ), двум из них выполнена хирургическая реваскуляризация миокарда, а одному установлен постоянный электрокардиостимулятор. У 7 имелись в анамнезе острые нарушения мозгового кровообращения. Кроме того, у одной пациентки была выявлена аденوما левого надпочечника, у другой – хроническая ишемия органов пищеварения вследствие диафрагмальной компрессии чревного ствола. Хроническими курильщиками были 32 (82%) больных, 7 (20%) из них имели хроническую обструктивную болезнь легких.

Показания к вмешательствам на почечных артериях и почках были определены у 36 из 40 больных. Четырем пациентам в операции было отказано: двум из-за характера артериального поражения (диффузная гипоплазия ПА и поражение внутривисцеральных ветвей), двум другим из-за выраженной застойной сердечной недостаточности. Двое больных от операции воздержались.

Хирургическая реваскуляризация 34 почек про-

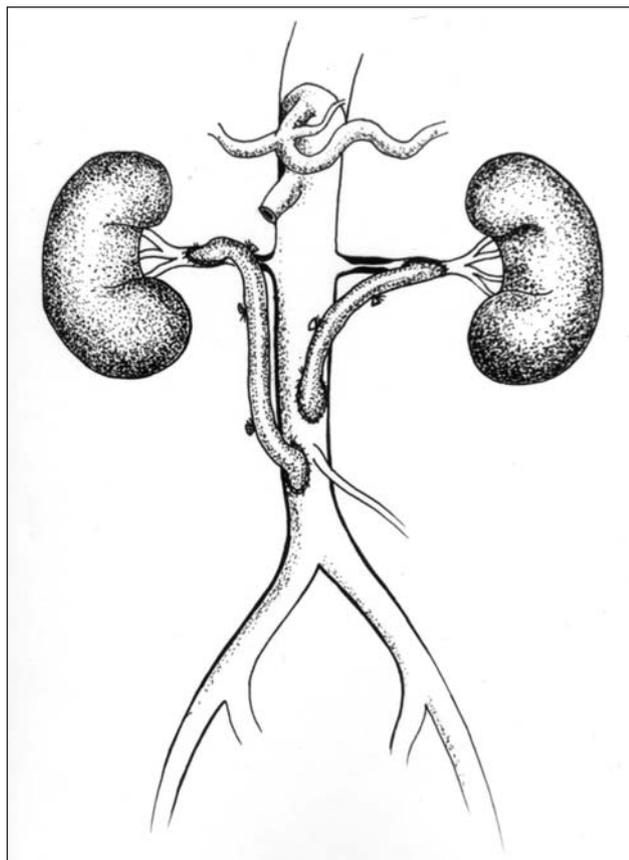


Рис.3 – Схема операции у больного Д., 59 лет: двустороннее ретроградное аутовенозное аорто-почечное шунтирование.

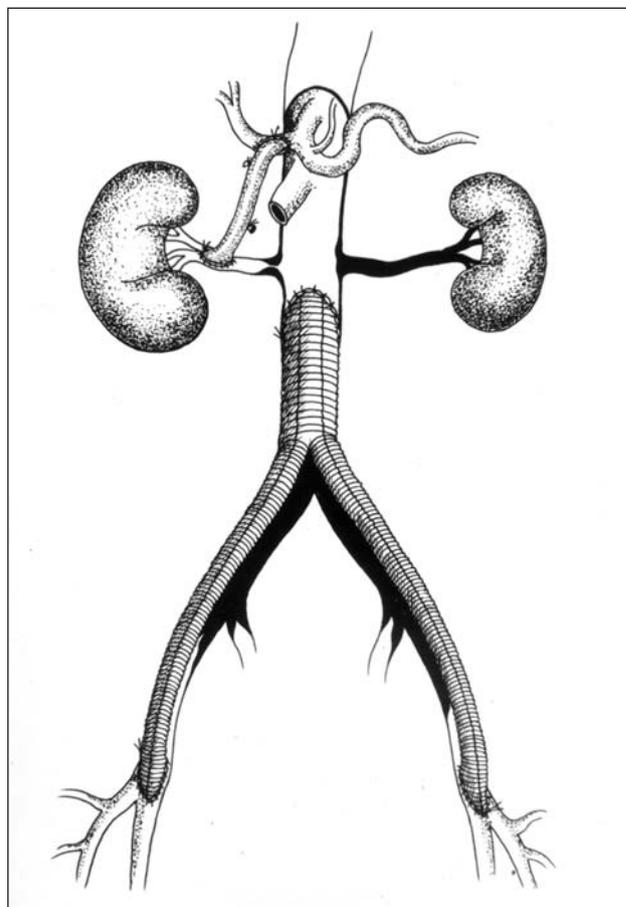


Рис.4 – Схема операции у больного К., 59 лет: правостороннее аутовенозное печеночно-почечное шунтирование и аорто-бедренное бифуркационное шунтирование после тромбэктомии из аорты.

**Клинические показатели больных и типы проведенных у них операций**

№	Пол	В	Диагноз	Поражение	САД mm Hg	ДАД mm Hg	Креатинин (ммоль/л)	CCr (мл/мин)	Тип операции
1	М	61	Атероск.	Двуст.	200	140	0,4	19,8	АПШ
2	Ж	59	Атероск.	Одност.	200	100	0,18	41,3	ППА + АЭ
3	М	51	Атероск.	Двуст.	160	90	0,135	63	НЭ + ПБШ
4	Ж	44	Атероск.	Двуст.	220	120	0,2	43,4	2 АПШ
5	М	59	Атероск.	Двуст.	230	120	0,14	51	2 АПШ
6	М	59	Атероск.	Двуст.	210	100	0,2	37,1	ЭПШ + АББШ
7	Ж	74	Атероск.	Двуст.	180	100	0,135	21,6	РАБА + АПШ
8	М	64	Атероск.	Одност.	200	110	0,14	61	АПШ
9	М	50	Атероск.	Одност.	200	100	0,135	65	ЭАП
10	М	47	Атероск.	Двуст.	230	130	0,15	57	ЭАП
11	М	64	Атероск.	Двуст.	220	140	0,16	38	ЭПШ
12	М	63	Атероск.	Одност.	220	120	0,26	26	РАБА + НЭ
13	Ж	64	Атероск.	Двуст.	190	110	0,13	40	РТААА + ТЭЭ
14	М	46	Атероск.	Двуст.	250	130	0,17	44	2 АПШ
15	М	63	Атероск.	Одност.	210	110	0,18	42	НЭ
16	М	18	ФМД	Двуст.	160	100	0,1	108	АПШ
17	Ж	43	Атероск.	Одност.	210	145	0,1	89	2 АПШ
18	Ж	19	П.фибр.	Одност.	160	95	0,07	131,5	АПШ
19	М	48	Атероск.	Одност.	270	130	0,09	100	АПШ
20	Ж	42	Тромб.	Одност.	180	90	0,09	125,3	НЭ
21	Ж	40	Атероск.	Одност.	200	130	0,09	86	АПШ
22	Ж	65	Атероск.	Одност.	180	130	0,11	51	НЭ
23	М	60	Атероск.	Двуст.	220	120	0,12	91	АПШ
24	Ж	53	Атероск.	Двуст.	220	100	0,09	74	АПШ + НЭ
25	М	35	Атероск.	Одност.	200	100	0,09	123	ЭАП
26	М	49	Атероск.	Одност.	250	120	0,1	68	АПШ
27	Ж	76	Атероск.	Одност.	150	90	0,06	124	ЭПШ
28	Ж	50	Компрес.	Одност.	240	130	0,09	95	ДПА + ДЧС
29	Ж	78	Атероск.	Двуст.	270	140	0,08	51	2 ЭПА
30	М	51	Атероск.	Одност.	160	90	0,08	75	ЭАП
31	М	46	Атероск.	Одност.	200	110	0,09	98	ЭАП
32	М	41	Атероск.	Одност.	180	110	0,08	79	АПШ
33	Ж	57	Атероск.	Одност.	200	120	0,09	108	АПШ
34	Ж	50	Атероск.	Одност.	180	110	0,08	63	АПШ

Примечание: В – возраст; ФМД – фибромускулярная дисплазия; П.фибр – перипротезный фиброз; Компрес.- компрессия; САД – систолическое АД; ДАД – диастолическое АД; АПШ – аорто-почечное шунтирование; ППА – протезирование ПА; АЭ – адреналэктомия; НЭ – нефрэктомия; ПБШ – подвздошно-бедренное шунтирование; ЭПШ – экстраанатомическое почечное шунтирование; АББШ – аорто-бедренное бифуркационное шунтирование; ЭАП – эндоваскулярная ангиопластика; РАБА – резекция аневризмы брюшной аорты; РТААА – резекция торакоабдоминальной аневризмы аорты; ТЭЭ – трансаортальная эндартерэктомия; ДПА + ДЧС – декомпрессия ПА и чревного ствола.

ведена 29 пациентам, в том числе у 5 с двух сторон, с помощью: 20 ретроградных аорто-почечных шунтирований; 4 экстраанатомических шунтирований ПА (2 от общей печеночной и 2 от общих подвздошных артерий) в связи с атерокальцинозом аорты; 1 протезирования ПА; 1 трансаортальной эндартерэктомии; 1 декомпрессии ПА и 7 эндоваскулярных ангиопластик (ЭАП) (рис. 3 и 4). В качестве шунта аутовена использовалась в 15, а синтетические вязаные протезы в 10 случаях. ЭАП выполнялась только при неостальных стенозах ПА (55 – 80%) у больных с атеросклерозом. Только нефрэктомия с целью коррекции АГ проведена у 5 пациентов: ввиду сморщивания органа и отсутствия его функции – у 3 и в связи с полной облитерации ветвей ПА – у 2. Одна больная оперирована в срочном порядке в связи с развивающимся разрывом торакоабдоминальной аневризмы, осталь-

ные в плановом. Чаще использовался трансабдоминальный доступ с медиальной висцеральной ротацией. Сочетанные вмешательства по показаниям осуществлены у 8 больных (24%): резекция аневризм торакоабдоминальной (1) и брюшной (2) аорты; тромбэктомия из аорты и аорто-бедренное бифуркационное шунтирование – 1; подвздошно-бедренное шунтирование – 1; декомпрессия чревного ствола – 1; адреналэктомия – 1 и нефрэктомия (сморщивание почки) – 1. Некоторые клинические показатели и характер вмешательств в обследованной группе суммированы в табл. 1.

Перед выпиской больного (в среднем – через 2 недели) регистрировали цифры АД, определяли креатинин сыворотки и его клиренс (CCr). Изменение АГ оценивали следующим образом: купирование АГ (нормализация АД) – когда АД после операции стало < 140/90 мм рт.ст. без приема ан-

**Влияние операций на АД**

Тип операции	Исходы			Итого
	Нормализация АД	Улучшение АГ	Без изменения АГ	
Реконструкция ПА	8	10	-	18
ЭАП	1	4	1	6
Нефрэктомия	2	1	1	4
Всего:	11 (39%)	15 (54%)	2 (7%)	28 (100%)

Таблица 2 хирургическая реконструкция ПА (до –  $206 \pm 30 / 116 \pm 16$  мм рт.ст.; после –  $148 \pm 23 / 88 \pm 12$  мм рт.ст.,  $p < 0,001$ ), эндоваскулярная ангиопластика ПА (до –  $210 \pm 37 / 111 \pm 19$  мм рт.ст.; после –  $147 \pm 27 / 86 \pm 8$  мм рт.ст.,  $p < 0,001$ ) и нефрэктомия (до –  $183 \pm 21 / 105 \pm 15$  мм рт.ст.; после –  $140 \pm 23 / 83 \pm 9$  мм рт.ст.,  $p < 0,02$ ).

тигипертензивных препаратов; улучшение течения АГ – когда диастолическое и систолическое АД уменьшилось на  $\geq 15\%$ , но осталось  $\geq 140/90$  мм рт.ст. и без изменения АГ – когда АД уменьшалось меньше, чем на  $15\%$ , и было повышенным. Эффект РП на почечную функцию определяли по изменению сывороточного креатинина на  $20\%$ : улучшение – уменьшение креатинина на  $\geq 20\%$  от исходного; без изменения (стабилизация) – изменение не более, чем на  $20\%$ , и ухудшение – увеличение концентрации на  $\geq 20\%$  [5].

Для определений различий между группами использовали  $t$  – критерий,  $\chi^2$  – критерий, тесты Манна-Уитни, Краскала-Уоллиса. Достоверность различий определяли исходя из  $p < 0,05$ . Для статистической обработки использовали стандартный пакет статистических программ Statistica 5,0 For Windows 5,0.

**РЕЗУЛЬТАТЫ**

Из 34 оперированных больных 28 перенесли вмешательства и выписались в удовлетворительном состоянии.

У 93% больных в ближайшем послеоперационном периоде произошла нормализация АД или улучшение течения АГ (табл. 2). Соответственно, у больных с атеросклерозом ( $n = 24$ ) нормализация АД наблюдалась – у 10 (42%), улучшение АГ – у 12 (50%) и без изменения АГ – у 2 (8%). АГ не изменилась только у 2 больных с атеросклерозом: у одного из них, исходно имевшего невысокие цифры АД ( $160/90$  мм рт.ст.) и перенесшего НЭ, остался стеноз 50% добавочной ПА контрлатеральной почки, у второго после ЭАП несмотря на существенное снижение систолического АД, диастолическое осталось на прежнем уровне.

Каждый из примененных методов коррекции АГ обеспечил в послеоперационном периоде достоверное уменьшение АД и существенно не различался по эффективности от других:

Наиболее хорошие результаты лечения АГ наблюдались в группе с исходно более низким систолическим и диастолическим АД и нормальной функцией почек (табл. 3).

Из 9 больных, исходно имевших азотемию и перенесших вмешательства, почечная функция улучшилась у 6 (67%), стабилизировалась у 2 (22%) и ухудшилась у 1 (11%), но без необходимости заместительной почечной терапии. В последнем случае у больного с мультифокальным атеросклерозом ввиду распространенного двустороннего поражения ПА с вовлечением их ветвей удалось реваскуляризовать только 2/3 одной почки. У пациентов с исходно нормальным уровнем креатинина в ближайшем послеоперационном периоде функциональное состояние почек не изменилось.

Продольный размер реваскуляризованных почек варьировал от 6,5 до 13 см и в среднем составил  $9,8 \pm 1,7$  см, а толщина паренхимы от 0,9 до 2 см, в среднем  $1,2 \pm 0,4$  см. Размеры удаленных почек варьировали от 5,7 до 10,5 см, а толщина паренхимы явно атрофических почек была меньше 0,7 см.

У больных с продольным размером ишемизированных почек  $\leq 8$  см ССг был ниже ( $53 \pm 22$  про-

Таблица 3

**Клинические показатели в группах больных с полной и неполной нормализацией АД**

Показатели	Исходы		p
	Нормализация АД (n = 11)	Без нормализации АД (n = 17)	
Пол - М : Ж (%)	58 : 42	54 : 46	0,873
Возраст	$50,5 \pm 16$	$53,7 \pm 13$	0,526
Двуст.пораж. (%)	25	50	0,166
ИБС (%)	25	59	0,059
Сочетанные вмешательства (%)	16	45	0,098
САД до (мм рт. ст.)	$188 \pm 24$	$213 \pm 30$	0,023 *
ДАД до (мм рт. ст.)	$105 \pm 13$	$118 \pm 16$	0,027 *
Креатинин (ммоль/л)	$0,09 \pm 0,02$	$0,14 \pm 0,07$	0,027 *
ССг (мл/мин)	$90 \pm 28$	$59 \pm 29$	0,006 *
Летальность (%)	0	27	0,047 *
САД после (мм рт. ст.)	$127 \pm 9$	$166 \pm 11$	$< 0,0001$ *
ДАД после (мм рт. ст.)	$78 \pm 5$	$94 \pm 8$	$< 0,0001$ *
% снижения САД	$56 \pm 12$ (76 – 36)	$29 \pm 19$ (68 – 0)	0,001 *
% снижения ДАД	$41 \pm 21$ (85 – 15)	$27 \pm 17$ (62 – 0)	0,08

Примечания: САД – среднее систолическое АД; ДАД – среднее диастолическое АД; до – до операции; после – после операции.

Таблица 4

**Клинические показатели у выживших и умерших больных**

Показатель	Группы		p
	Умершие (n=6)	Выжившие (n=28)	
Сочетанные операции (%)	83	25	0,005
Креатинин (ммоль/л)	0,21±0,1	0,11±0,03	0,0001
ССг (мл/мин)	32±10,7	78,4±28,5	0,0004
Возраст	61±10	51±14	0,102
Сист.АД (мм рт. ст.)	202±16	205±33	0,812
Диаст.АД (мм рт. ст.)	115±15	113±17	0,887
Наличие ИБС (%)	83	39	0,051

тив  $79 \pm 33$  мл/мин,  $p = 0,0026$ ), выраженной асимметрия их размеров (разница реваскуляризованная/удаленная – контрлатеральная почка –  $4,1 \pm 1,4$  против  $1,1 \pm 1,3$ ,  $p < 0,0001$ ) и чаще производились нефрэктомии. ССг прямо зависел от размеров ишемизированной почки.

При двусторонних поражениях ПА ( $n = 14$ ) чаще выявляли нарушение функции почек (креатинин –  $0,15 \pm 0,07$  против  $0,11 \pm 0,04$  ммоль/л,  $p = 0,035$  и ССг –  $53 \pm 25$  против  $83 \pm 31$  мл/мин,  $p = 0,005$ ), чаще производили сочетанные вмешательства (64% против 15%,  $p = 0,002$ ). В группе больных с двусторонними поражениями ПА нормализация АД достигнута лишь в 20%, а с односторонними – в 50% случаев (различия достоверны).

Ранний тромбоз почечного шунта и анурия развились у двух пациенток с двусторонними поражениями ПА: у одной из-за нарушения оттока крови из почки ввиду облитерации основного ствола почечной вены при проходимом ее поясничном притоке, у другой в связи с несоответствием диаметра шунта и шунтируемой ПА. Обе экстренно повторно оперированы: у одной удалось восстановить кровообращение в той же почке, у другой в противоположной, где произошел острый тромбоз ранее стенозированной ПА.

Летальные исходы ( $n = 6$ , 17,6%) наблюдались только у больных с азотемией после сочетанных операций. Причинами их были: интраоперационное кровотечение – 1; ОИМ – 3; нарушение сердечного ритма вследствие электролитных нарушений – 1 и острая почечная недостаточность (ОПН) – 1. Умерших в раннем послеоперационном периоде характеризовали снижение функции почек и необходимость проведения сочетанных вмешательств (табл.4).

Реоперации выполнены еще 3 пациентам в связи с гипокоагуляционным кровотечением, подпеченочной и околопочечной гематомами.

В раннем послеоперационном периоде (до 7 дней) у 62% возникло ухудшение почечной функ-

ции (повышение креатинина в 1,5 – 2 раза от исходного), преимущественно у больных с азотемией ( $n = 13$  из 21). В основном, ухудшение носило временный характер, но в одном случае развившаяся ОПН стала причиной летального исхода. Данные аутопсии свидетельствовали, что причиной ОПН у данного пациента явилась атеро-тромбозомболия единственно функционирующей почки в связи с массивным атероматозом нисходящей аорты.

**ОБСУЖДЕНИЕ**

Проблема ХИП, вызванная облитерирующими заболеваниями магистральных почечных артерий остается актуальной в связи с АГ и развитием ХПН. До 80-х годов прошлого столетия термин «вазоренальная» гипертензия практически был синонимом ХИП ввиду мало наблюдавшихся случаев ХПН (до 15%) [7,15–18]. В последние годы среди проявлений ХИП почечную недостаточность выявляют у 30 – 78% больных с нарушением проходимости ПА [5–8]. Предполагают, что это обусловлено увеличением возраста пациентов и двусторонних атеросклеротических поражений ПА, расширением диагностических возможностей и ростом эффективности медикаментозной коррекции АГ [3,4,9]. Данное мнение подтверждается аутопсийными, клиническими ультразвуковыми и эпидемиологическими исследованиями, свидетельствующими об увеличении распространенности и гемодинамической значимости атеросклеротической обструкции ПА с возрастом [9 – 11,19].

Аналогичные тенденции наблюдали и в обследованной группе больных с атеросклерозом ПА, средний возраст которых приближался к 60 годам (более трети из них были старше 60 лет), у половины из них диагностированы двусторонние поражения и часто наблюдалась азотемия (53%). Тяжесть ХИП, высокая частота двусторонних поражений ПА, функциональной недостаточности почек и других проявлений атеросклероза у ряда больных отчасти объясняется поздней диагностикой и длительным персистированием АГ до установления окончательного диагноза (в среднем – более 6 лет), зачастую неадекватно или вовсе некорректированной.

Поэтому настороженность врачей в отношении возможной реноваскулярной АГ, ее своевременная диагностика, консервативная и хирургическая органопротекция могут способствовать снижению проявлений АГ, уменьшить прогрессирование ХБП и тем самым улучшить качество жизни больных. Все изложенное привносит существенные трудности в хирургическое лечение данной категории больных.

В лечении ХИП применяют различные хирургические методы – нефрэктомии, трансортальную эндартерэктомию из ПА, различные варианты их шунтирования и эндоваскулярные вмешательства. Попытки восстановления почечного кровотока и ликвидация ишемии почки патогенетически оправданы. В 60 – 70-е годы прошлого столетия отечественными и зарубежными авторами было показано, что РП обеспечивала снижение АД и улучшение функции почек у большинства таких пациентов (от 60 до 87,5%) [16–18, 20]. Тогда же было сделано важное наблюдение, что хронически ишемизированная почка даже при окклюзированной ПА неопределенное время может оставаться жизнеспособной за счет развившегося коллатерального кровоснабжения [21, 22]. Это позволяет восстановить в ней кровообращение, если ПА и ее ветви дистальнее обструкции проходимы.

Современные результаты хирургического лечения в отношении АГ значительно разнятся. В частности, после хирургической реконструкции ПА или ЭАП нормализация АД наблюдалась у 2 – 60%, а улучшение течения АГ у большинства пациентов (у 63 – 73%). Отсутствие изменений АГ встречалось у 15 – 37% после хирургических реконструкций ПА и до 54% после ЭАП. В целом, нормализации АД и/или улучшения АГ достигали у большинства больных (у 63 – 99%) [5,8,23–30]. В группах со средним возрастом старше 60 лет и средней длительностью АГ – 11 лет нормализация АД имела место лишь в 10 – 15% случаев [8].

У подавляющего большинства наших больных (93%) удалось добиться нормализации или значимого снижения АД. Полная нормализация АД в ближайшем послеоперационном периоде была достигнута у 39% пациентов. У большего же числа больных (n = 17, 61%) не произошло полной нормализации АД. В этой группе достоверно чаще наблюдали признаки почечной недостаточности. Вероятно, развитие нефросклероза у этих пациентов является дополнительным фактором поддержания АГ, которая приобретает смешанный – реноваскулярный и паренхиматозный характер. В этом случае, на ликвидацию АГ вряд ли стоит надеяться, однако РП может существенно улучшить течение АГ за счет коррекции ее «ишемического» компонента. Вместе с тем, сам факт снижения АД после операции РП, даже без полной нормализации, является важным моментом в предупреждении или замедлении прогрессирования сосудистых поражений, нефросклероза, и соответственно, ухудшения функции почек.

В определении показаний к РП важное место, наряду с коррекцией АГ, занимает возможность улучшения или сохранения почечной функции. Хи-

рургическая РП позволяет добиться существенного эффекта в отношении восстановления функции почек, даже в случае выраженной почечной недостаточности. Так, некоторыми авторами было показано, что частичного улучшения функции почек удавалось достичь даже у больных, находящихся на диализе [8,24]. Исходы РП в отношении почечной функции варьируют в широких пределах. Улучшение функции после операции наблюдалось у 21 – 74%, а стабилизация – у 20,5 – 70% больных, при этом результаты хирургической реконструкции ПА и ЭАП существенно не различались. Вместе с тем, ухудшение функции почек отмечено у 5,5 – 38,5% пациентов. В целом, РП обеспечила улучшение и/или стабилизацию почечной функции у 55 – 100% больных [5, 6, 8, 24–26, 29–32]. Наши данные подтверждают ранее представленные наблюдения – улучшение суммарной функции почек произошло у 67% больных с исходной азотемией, что свидетельствует о высокой эффективности хирургической РП и целесообразности его применения.

Временное ухудшение почечной функции в раннем послеоперационном периоде касалось значительной части больных. Оно не имело существенного значения и было обусловлено как изменениями системной гемодинамики в связи с операцией, и, возможно, реперфузионными нарушениями в реваскуляризированных почках.

Острый тромбоз аорто-почечного шунта и ПА возник в раннем послеоперационном периоде у 2 наших больных (5,8%): в связи с нарушением оттока крови из почки из-за облитерации ствола почечной вены (1) и ввиду несоответствия диаметра трансплантата и шунтированной ПА (1). Только в последнем случае экстренно удалось восстановить кровообращение почки. Тромбоз ПА является серьезным осложнением РП. После хирургических реконструкций ПА он наблюдается в 0,6 – 10% и в 5 – 6% случаев после ЭАП [13, 24, 33–35]. Повторная РП оказывалась удачной лишь в небольшом проценте случаев, а у подавляющего числа больных (83%) приходилось проводить нефрэктомии [33]. Среди причин тромбозов ПА чаще отмечены поражения ветвей ПА, ранее недиагностированные или неучтенные во время операции и технические проблемы (сужение анастомоза, неадекватная дилатация ПА). Таким образом, облитерацию ствола почечной вены следует рассматривать как противопоказание к РП, даже при сохранности паренхимы и артериального русла почки. При выборе трансплантата для шунтирования ПА необходимо учитывать ее диаметр, а во время формирования анастомозов предупреждать их сужение.

Летальные исходы в раннем послеоперационном периоде наблюдались у 17,6%. Все 6 умерших больных имели исходную азотемию, а 5 из них выполнены по абсолютным показаниям симультанное операции (резекции аневризм аорты (3), шунтирование противоположной ПА в связи с ее стенозом (1) и адреналомия ввиду образования надпочечника (1)). Летальность у пациентов с атеросклерозом ПА и азотемией после сочетанных сосудистых реконструкций в современных сериях аналогична нашим данным и достигает 16% [14,36]. В настоящее время хорошо известно, что почечная недостаточность увеличивает риск фатальных осложнений, особенно инфаркта миокарда [37]. Сочетанные сосудистые операции также повышают риск смерти за счет существенной операционной травмы и гемодинамических расстройств [5,14]. Так, если общая операционная летальность после односторонней РП варьирует от 1,7 до 6%, то у больных с азотемией и после комбинированных вмешательств увеличивается в два и более раз и, наблюдается у 8,1 – 31% пациентов [5-8,13,14,23,25]. По нашему мнению, у больных с обструкцией ПА, ХПН, ИБС и сочетанными сосудистыми поражениями, требующими коррекции, следует, по возможности, разобщать операции. Вероятно, в таких ситуациях эндоваскулярную пластику со стентированием следует рассматривать как первый этап восстановления кровообращения в ишемизированных почках в связи с ее малой травматичностью. Хотя применение этого метода ограничено при окклюзиях ПА, может давать осложнения и уступает по отдаленным результатам реконструктивным операциям, он весьма приемлем у больных высокого риска [31,34,38].

По сравнению с органосохраняющими операциями нефрэктомии следует отнести к паллиативным вмешательствам при ХИП. С учетом этого обстоятельства наблюдается тенденция к сокращению случаев НЭ [7,8]. Однако, НЭ сохраняет свое место как метод лечения ХИП, поскольку может обеспечивать хороший эффект в отношении АГ в случаях атрофии и потери функции одной почки и/или наличии инкурабельного поражения ее ПА, если кровоснабжение и функция противоположной почки исходно сохранены или восстановлены – с целью лучшей коррекции АГ и предупреждения нефросклероза в последней.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, хирургическая реваскуляризация почек (реконструкция ПА, эндоваскулярная ангиопластика) является высоко эффективным методом лечения, позволяющим в большинстве

случаев, в ближайшем послеоперационном периоде снизить АГ и улучшить функцию почек. Исходное функциональное состояние почек оказывает существенное влияние на ближайшие результаты оперативного лечения. Лучший эффект оперативного лечения в отношении АГ у больных с нормальной функцией почек свидетельствуют о необходимости ранней диагностики поражений ПА и проведению своевременной РП до развития нефросклероза.

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Greco BA, Breyer JA. Atherosclerotic ischemic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1997; 29 (2): 167 – 187
2. Alkazar J.M, Rodicio JL Ischemic nephropathy: clinical characteristics and treatment. *Am J Kidney Dis* 2000; 36 (5): 883 – 893
3. Rimmer JM, Gennari FJ. Atherosclerotic renovascular disease and progressive renal failure. *Ann Intern Med* 1993; 118 (3): 712 – 719
4. Campdera FJG, Luno J, Vinuesa SG, Valderrabano F. Renal vascular disease in the elderly. *Kidney internat* 1998; 54 [Suppl 68]: S-73-S-77.
5. Benjamin ME, Hansen KJ, Craven TE, et al. Combined aortic and renal surgery. *Ann Surgery* 1996; 223 (5): 555 – 565
6. Cambria RP, Brewster DS, L'italien GI, et al. Renal reconstruction for the preservation of renal function. *J Vasc Surgery* 1996; 24 (3): 371 – 380
7. Hallet JW, Textor SC, Kos PB, et al. Advanced renovascular hypertension and renal insufficiency: trends in medical comorbidity and surgical approach from 1970 to 1993. *J Vac Surgery* 1994; 21 (5): 750 – 759
8. Hansen KJ, Cheer GS, Craven TE, et al. Management of ischemic nephropathy: dialysis – free survival after surgical repair. *J Vasc Surgery* 2000; 32 (3): 472 – 481
9. Mailloux LU, Napolitano B, Bellucci AG, et al. Renal vascular disease causing End-Stage Renal Disease incidence, clinical correlates and outcomes: a 20-year clinical experience. *Am J Kidney Dis* 1994; 24 (4): 622 – 629
10. Coen G, Manni M, Giannoni MF, et al. Ischemic nephropathy in elderly nephrologic and hypertensive population. *Am J Nephrology* 1998; 18 (3): 221 – 227
11. Van Ampting JM, Penne EL, Beek FJ, et al. Prevalence of atherosclerotic renal artery stenosis in patients starting dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18 (6): 1147 – 1151
12. Acher CW, Belzer FO, Grist TM, et al. Late renal function in patients undergoing renal revascularisation for control of hypertension and/or renal preservation. *Cardiovasc Surgery* 1996; 4 (5): 602 – 606
13. Steinbach F, Novick AC, Campbell S, Dykstra. D Long – term survival after surgical revascularisation atherosclerotic renal artery disease. *J Urology* 1997; 158 (1): 38 – 41
14. Brothers TE, Elliott BM, Robison JG, et al. Stratification of mortality for risk for renal artery surgery. *Am Surgeon* 1995; 61 (1): 45 – 51
15. Morris GC. Surgical treatment of renal hypertension. *Ann Surgery* 1960; 151: 854 – 866
16. Князев МД, Кротовский ГС. Хирургическое лечение окклюзионных поражений почечных артерий. Воронеж, 1974
17. Лопаткин НА, Мазо ЕБ *Диагностика вазоренальной гипертензии и выбор метода ее лечения.* М.: Медицина, 1975
18. Покровский АВ, Спиридонов АА. Современное состояние проблемы вазоренальной гипертензии. *Кардиология* 1972; 3: 52 – 59
19. Schwartz CJ, White TA. Stenosis of renal artery: An unselected necropsy study. *Br Med J* 1964; 2: 1415 – 1421
20. Morris GC, De Bakey ME, Cooley DA. Surgical treatment of renal failure of renovascular origin. *JAMA* 1962; 182 (6): 609 – 612

21. Kaufman J. Renal artery stenosis and azotemia. *Surg Gynec Obstet* 1973; 137 (5): 949 – 952
22. Besarab A, Brown RS, Rubin NT, et al. Reversible renal failure following bilateral renal artery occlusive disease. *JAMA* 1976; 235 (26): 2838 – 2841
23. Lawrie GM, Morris GC, Glaeser DH, De Bakey ME. Renovascular reconstruction: factors affecting long-term prognosis in 919 patients – followed up to 31 years. *Am J Cardiology* 1989; 63 (15): 1085 – 1092
24. Mersier C, Piquet P, Alimi Y, et al. Occlusive disease of the renal arteries and chronic renal failure: the limits to reconstructive surgery. *Ann Vasc Surgery* 1990; 4 (2): 166 – 170
25. Reilly JM, Rubin BG, Thompson RW, et al. Revascularisation of the solitary kidney: a challenging problem in a high risk population. *Surgery* 1996; 120 (4): 732 – 736
26. Rees CR, Palmaz JC, Becker GJ, et al. Palmaz-stent in atherosclerotic stenosis involving the ostia of the renal arteries: preliminary report of a multicenter study. *Radiology* 1991; 181 (2): 507 – 514
27. Hennequin LM, Joffre FG, Rousseau HP, et al. Renal artery stent placement: long-term results with the Wallstent endoprosthesis. *Radiology* 1994; 191 (3): 713 – 719
28. Van de Ven PJG, Beutler JJ, Kaatee R, et al. Transluminal vascular stent for ostial atherosclerotic renal artery stenosis. *Lancet* 1995; 346 (8975): 672 – 674
29. Dorros G, Jaff M, Mathiak L, et al. Four-year following-up of Palmaz-Schatz stent revascularisation as treatment atherosclerotic renal artery stenosis. *Circulation* 1998; 98 (7): 642 – 647
30. Zuccala A, Losino F, Zucchelli PS. Renovascular disease in diabetes mellitus: treatment by percutaneous transluminal renal angioplasty. *Nephrol Dial Transpl* 1998; 13 [Suppl 8]: 26 – 29
31. Erdoes LS, Berman SS, Hunter GC, Mills JL. Comparative analysis of percutaneous transluminal angioplasty and operation for renal revascularisation. *Am J Kid Dis* 1996; 27 (4): 496 – 503
32. Darling RC, Kreienberg PB, Chang BB, et al. Outcome of renal artery reconstruction. *Ann Surgery* 1999; 230 (4): 524 – 530
33. Hansen KJ, Deitch JS, Oskin TC, et al. Renal artery repair. Consequence of operative failure. *Ann Surgery* 1998; 227 (5): 678 – 689
34. O'Donovan RM, Gutierrez OH, Izzo JLJ. Preservation of renal function by percutaneous renal angioplasty in high-risk elderly patients: short – term outcome. *Nephron* 1992; 60: 187 – 192
35. Bush RL, Najibi S, MacDonalds MJ, et al. Endovascular revascularisation of renal artery stenosis: technical and clinical results. *J Vasc Surgery* 2001; 33 (5): 1041 – 1049
36. Crinnion JN, Gough MJ. Bilateral renal artery atherosclerosis – the results of surgical treatment. *Eur J Vasc Endovasc Surgery* 1996; 11 (3): 353 – 358
37. Wright RS, Reeder GS, Herzog CA, et al. Acute myocardial infarction and renal dysfunction: a high-risk combination. *Ann Intern Med* 2002; 137 (7): 563 – 570
38. Novick AC. Percutaneous transluminal angioplasty and surgery of renal artery. *Eur J Vasc Surgery* 1994; 8 (1): 1 – 10

Поступила в редакцию 20.06.2003 г.

© З.В.Светлова, Н.Н.Смирнова, 2003  
УДК [616.61-002.3-036-053.2:577.115+547.96]:543.872

*З.В. Светлова, Н.Н. Смирнова*

## СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ И БЕЛКОВ У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМ ПИЕЛОНЕФРИТОМ В ФАЗЕ РЕМИССИИ С СОХРАННОЙ ФУНКЦИЕЙ ПОЧЕК

*Z.V.Svetlova, N.N.Smirnova*

## FREE-RADICAL OXIDATION OF LIPIDS AND PROTEINS IN CHILDREN WITH CHRONIC PYELONEPHRITIS IN REMISSION WITH PRESERVED RENAL FUNCTION

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

### РЕФЕРАТ

**ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ** – изучение процессов свободно-радикального окисления липидов и белков в плазме крови детей с хроническим пиелонефритом в стадии стойкой ремиссии при сохранной функции почек. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследовано 19 пациентов школьного возраста и 18 здоровых детей в качестве контрольной группы. Изучены традиционные показатели перекисного окисления белков, а также спонтанное и Fe-стимулированное окисление белков плазмы крови. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Выявлены дефицит сульфгидрильных групп и снижение резервов окислительной модификации белков. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Показано, что даже при стойкой и длительной ремиссии пиелонефрита сохраняются дефекты антиоксидантной защиты.

**Ключевые слова:** дети, пиелонефрит, липиды, белки, свободно-радикальное окисление.

### ABSTRACT

**THE AIM** of the work was to study plasma lipid and protein free-radical oxidation in children with chronic pyelonephritis at the stage of steadfast remission with preserved renal function. **PATIENTS AND METHODS.** 19 patients of school age and 18 healthy children were examined. Traditional indices of lipid peroxidation as well as spontaneous and Fe-stimulated protein oxidation in blood plasma were investigated. **RESULTS.** The deficiency of plasma thiol groups and reduced reserves of oxidative modification proteins were revealed. **CONCLUSION.** It has been shown that there exist antioxidative defense holes even in the steadfast and long-term remission of pyelonephritis in school age children.

**Key words:** children, pyelonephritis, lipids, proteins, free-radical oxidation.

### ВВЕДЕНИЕ

Пиелонефрит – наиболее частая форма патологии органов мочевой системы. В детском возрасте инфекция мочевых путей делит 1-2-е места по частоте с поражением респираторного тракта [1]. Известно, что рецидивы пиелонефрита возникают через 5, 8 и более лет после первого эпизода. Между тем сроки активного диспансерного наблюдения нередко ограничиваются 3-5 годами клинико-лабораторной ремиссии, после чего констатируется выздоровление от пиелонефрита. Уточнение критериев «стойкой ремиссии» и тем более «выздоровление» нам представляется возможным при сопоставлении общепринятых клинико-лабораторных показателей и оценки состояния клеточных мембран. Считается, что синдром эндогенной интоксикации при остром пиелонефрите является пусковым механизмом процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и дисфункции иммунной системы [2]. Этот процесс имеет более выраженные последствия при наличии предше-

ствующей функциональной или морфологической нестабильности цитомембран тубулярного эпителия, нарушения оттока мочи при наличии рефлюксов. Эти факторы создают благоприятные условия для адгезии бактерий на поверхности эпителия слизистой оболочки мочевых путей, увеличения проницаемости мембран для токсинов, иммунных комплексов, конечных продуктов ПОЛ [3, 4]. В то же время, токсичные продукты ПОЛ, повреждая мембранные структуры, ухудшают процессы обмена, способствуют хронизации, переходу в более тяжелые формы. Однако большинство работ посвящено изучению нарушений свободно-радикального окисления (СРО) при патологии почек на поздних этапах заболевания – при явлениях вторичного сморщивания и почечной недостаточности [5, 6, 7].

Целью нашей работы было выявление нарушения баланса между про- и антиоксидантными системами у детей с хроническим пиелонефритом в фазе ремиссии с сохранной функцией почек.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Таблица 1

Обследовано 19 детей в возрасте от 5 до 15 лет (средний возраст 11,4 года) с диагнозом «хронический пиелонефрит в фазе стойкой клинико-лабораторной ремиссии с сохранной функцией почек». Все дети обследованы и пролечены в специализированном нефро-урологическом отделении. Диагностический комплекс включал подробный анамнез, физикальное обследование, серию анализов мочи, бактериологические посевы, клинический и биохимический анализ крови, ультразвуковое исследование почек, цистографию, цистоскопию, экскреторную урографию и динамическую реносцинтиграфию.

Длительность заболевания составляла от 1 до 15 лет. У 15 детей пиелонефрит был вторичным и развивался на фоне пузырно-мочеточникового рефлюкса или поясничной дистопии, удвоения, ротации, увеличения подвижности одной или обеих почек, дисметаболической нефропатии, хронического цистита. У 4 пациентов не выявлено первичных изменений со стороны органов мочевой системы. Время, прошедшее с момента последнего обострения, составляло от 6 месяцев до 3 лет. На момент обследования не зафиксировано никаких воспалительных изменений со стороны других органов.

Контрольную группу составили 18 здоровых детей от 6 до 13 лет (средний возраст 10,4 года). Отбор производился по данным амбулаторной карты развития ребенка, объективному обследованию и результатам осмотров специалистами (отоларингологом, стоматологом, дерматологом и хирургом). Дети контрольной группы не имели хронических очагов инфекции и не переносили острых заболеваний минимум 6 месяцев до момента обследования.

Для изучения состояния системы ПОЛ использовались следующие методики. Определение содержания общих липидов плазмы крови проводилось по стандартным методикам с помощью набора реактивов фирмы «Синтакон». Определение концентрации малонового диальдегида в плазме крови в реакции с тиобарбитуровой кислотой по методу С.Г.Конюховой и соавт. [8]. Оценивали содержание малонового диальдегида в плазме крови, и в пересчете на количество общих липидов плазмы.

Показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у больных хроническим пиелонефритом и у здоровых детей ( $\bar{X} \pm m$ )

Показатель	Здоровые (n=17)	Больные хроническим пиелонефритом (n=19)	Отличие в % от здоровых детей
Общие липиды, г/л	4,14±0,20	4,85±0,23	117,50
Общий белок, мг/л	66,11±1,48	62,97±1,43	95,25
МДА, нмоль/л	8,27±0,34	11,31±0,64*	136,75
Токоферол, мкмоль/л	0,233±0,006	0,233±0,009	100,00
SH-группы, мкмоль/мл	0,468±0,011	0,425±0,019*	90,80
СОД-акт., у.е./мл	18,87±0,87	22,00±1,19*	116,59
СОД-акт., у.е./мг белка	0,28±0,01	0,35±0,02*	125,00
ЦП, ммоль/ч/л	20,20±0,93	19,32±1,04*	95,64

Примечание: \* отмечены значения показателей с  $p < 0,05$  (критерий Стьюдента).

Таблица 2

Показатели окислительной модификации белков плазмы крови у больных хроническим пиелонефритом и у здоровых детей ( $\bar{X} \pm m$ )

Показатель, у.е./мг белка	Здоровые (n=17)	Больные хроническим пиелонефритом (n=19)	Отличие в % от здоровых детей
Спонтанное 270нм	0,062±0,009	0,097±0,012*	156,45
Fe-зависимое 270нм	0,201±0,014	0,144±0,023*	71,64
Спонтанное 363нм	0,174±0,008	0,130±0,011	109,19
Fe-зависимое 363нм	0,199±0,011	0,143±0,024*	71,86
Спонтанное 370нм	0,182±0,007	0,188±0,012	103,30
Fe-зависимое 370нм	0,196±0,013	0,152±0,022*	77,55

Примечание: \* отмечены значения показателей с  $p < 0,05$  (критерий Стьюдента).

Определение концентрации токоферолов в плазме крови методом Н.К. Рудаковой-Жилиной с соавт. [9] в реакции с 2,2'дипиридиллом и хлорным железом. Определение содержания сульфгидрильных групп в плазме крови по методу, в основе которого лежит классическая реакция Элмана, предложенному В.В.Соколовским с соавт. [10]. Суммарная супероксиддисмутаза (СОД)-подобная активность белков плазмы крови определялась спектрофотометрическим методом, основанном на определении степени торможения реакции окисления кверцетина [11]. Определение содержания общего белка плазмы крови по методу Лоури [12]. Определение Fe-оксидазной активности церулоплазмينا по Ревину [13].

Для изучения процессов окислительной модификации белков под действием активных форм кислорода использовали методику, предложенную Е.Е.Дубининой и соавт. [14]. Принцип метода основан на реакции взаимодействия окисленных аминокислотных остатков белков с 2,4-динитрофенилгидразином с образованием альдегидных и кетоновых производных 2,4-ди-

нитрофенилгидразона, регистрируемых при следующих длинах волн: 270нм, 363нм и 370нм. При введении в систему металла переменной валентности (Fe) происходит катализирование данной реакции и возрастает содержание образовавшихся 2,4-динитрофенилгидразонов. Разницу между спонтанным и Fe-стимулированным перекисным окислением белков расценивали как резерв антиоксидантной защиты организма.

Все вышеуказанные показатели изучали в плазме крови, полученной путем венопункции из локтевой вены натощак.

Результаты обработаны статистически с использованием критерия Стьюдента. Различия считали достоверным при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Как видно из табл. 1, в группе больных пиелонефритом уровень МДА в плазме крови достоверно выше такового у здоровых детей, что свидетельствует об усилении интенсивности ПОЛ. Анализ состояния антиоксидантной системы (АОС) показывает достоверное снижение содержания сульфгидрильных групп при нормальной концентрации токоферола в плазме. Величина СОД-подобной активности, как абсолютной, так и отнесенной на количество белка достоверно выше, чем у здоровых детей. Ферроксидазная активность церулоплазмينا у больных пиелонефритом мало отличается от нормальных значений.

В условиях оксидативного стресса свободно-радикальные продукты наряду с окислительной деструкцией липидов поражают и белковые структуры. Учитывая большую и очень разнообразную функциональную нагрузку белков в тканях, их окислительная модификация может носить в отличие от перекисидации липидов более избирательный и специфический характер при различных патологических состояниях [15]. Результаты определения уровня продуктов спонтанной и Fe-стимулированной окислительной модификации белков в плазме крови представлены в табл. 2. Уровень спонтанной модификации белков на 270нм у больных пиелонефритом достоверно превышает таковой у здоровых детей в среднем в 1,5 раза; на 363 и 370 нм увеличение не достоверно. В то же время уровень Fe-зависимой модификации белков на всех длинах волн при пиелонефрите в фазу ремиссии достоверно ниже, чем у здоровых детей, составляя в среднем 71,6-77,5% от нормы. Эти различия представлены на диаграммах (рис.1 и 2). У здоровых детей уровень продуктов металл-катализируемой ОМБ, регистрируемый во всех диапазонах длин волн, преобладает над уровнем спонтанной реак-

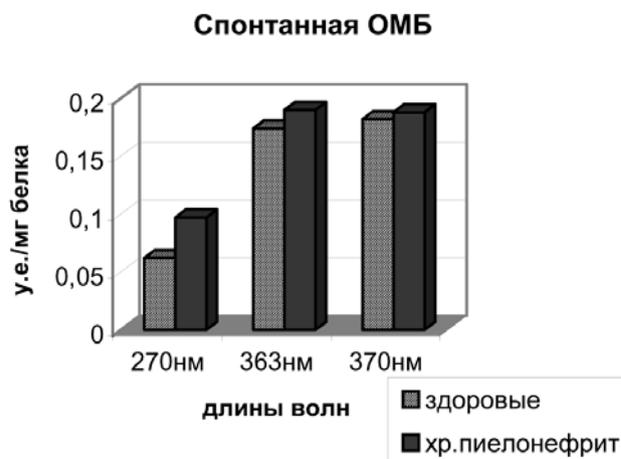


Рис.1. Соотношение уровня продуктов спонтанной окислительной модификации белков у здоровых детей и больных пиелонефритом.

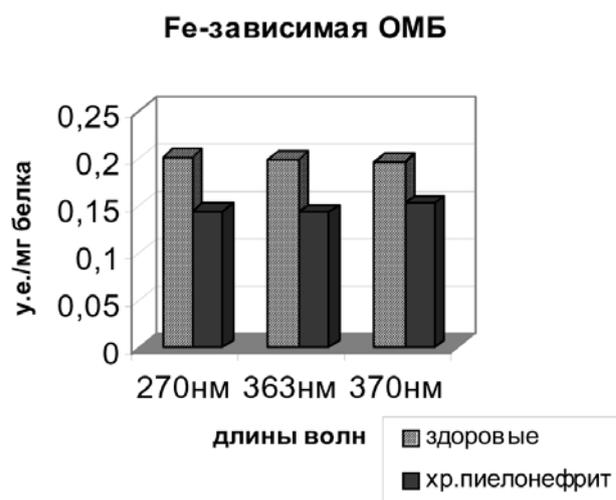


Рис.2. Соотношение уровня продуктов Fe-зависимой окислительной модификации белков у здоровых детей и больных пиелонефритом.

ции. У больных пиелонефритом показатели Fe-стимулированной ОМБ достоверно ниже, чем спонтанной во всем диапазоне определения. Таким образом, процессы ОМБ у больных детей исходно протекают на более высоком уровне, но резервы антиоксидантной защиты снижены.

## ОБСУЖДЕНИЕ

У детей, больных пиелонефритом и находящихся в стадии стойкой и длительной клинико-лабораторной ремиссии, определяются существенные дефекты в системе антиоксидантной защиты. Повышенный уровень МДА свидетельствует об усилении процессов ПОЛ. Высокая СОД-подобная активность белков плазмы крови очевидно является компенсаторной реакцией и выполняет антиоксидантную функцию на первой – антикислородной ступени защиты. Антирадикальная ступень оценивалась по уровню токоферола и тиоловых групп. Примечательно, что в стадии ремиссии пиелонеф-

рита не отмечается снижения в плазме токоферола – одного из жирорастворимых антиоксидантов, встроенных непосредственно в липидный бислоидный матрикс биомембраны. Вместе с тем отмечен достоверный дефицит тиоловых соединений, представляющих водорастворимый компонент антирадикальной защиты. Между тем хорошо известно, что в комплекс патогенетической и противорецидивирующей терапии пиелонефрита часто включаются препараты токоферола, но не источники тиоловых соединений.

Показатели окислительной модификации белков в плазме крови свидетельствуют о повышении уровня спонтанной модификации и его снижении при стимуляции ионами железа. Исходно повышенный уровень окислительной модификации белков означает нестабильность белковой матрицы клеточной мембраны и не может не отражаться на активности мембранных ферментов и на трансмембранном транспорте. Окисленные белки расщепляются протеолитическими ферментами более активно, чем нативные [16]. В норме накопление окисленных белков рассматривается как один из факторов регуляции синтеза и распада белков. Снижение резервов окислительной модификации белков, выявленное при металлостимуляции, – косвенное доказательство нарушения белкового обмена при пиелонефрите, сохраняющееся и в стадии полной клинико-лабораторной ремиссии.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Общепринятые признаки клинико-лабораторной ремиссии пиелонефрита не являются доказательством полного выздоровления. Даже при стойкой и длительной ремиссии сохраняются дефекты антиоксидантной защиты, создающие предпосылки для нестабильности клеточных мембран. Наиболее значим для профилактики рецидивов воспаления органов мочевой системы – длительно сохраняющийся дефицит тиоловых соединений, восполнение которого должно быть включено в противорецидивные курсы при диспансерном наблюдении за детьми с хроническим пиелонефритом.

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Неверов НИ, Козловская ЛВ, Карриева БИ. Свободно-радикальные процессы и перекисное окисление липидов при заболеваниях почек. *Тер Арх* 1992; 11:42-44
2. Baund L, Ardaillou R. Reactive oxygen species: production and role in the kidney. *Amer J Physiol* 1986; 251(5): 765-776
3. Голод ЕА, Даренков АФ, Кирпатовский ВИ, Яненко ЕК. Перекисное окисление липидов в ткани почек у больных с нефролитиазом и хроническим пиелонефритом. *Урол и Нефрол* 1995; 5:8-10
4. Жмуров ВА, Крылов ВИ, Иванова ЕЕ. и др. Содержание в крови и в моче продуктов перекисного окисления и ферментативная активность мочи при остром и хроническом гломерулонефрите у детей. *Урол и Нефрол* 1983; 4:56-60
5. Крылов ВИ, Петрушина АД, Морева ГВ. и др. Роль нарушений структуры клеточных мембран в формировании гормоно-резистентных вариантов заболеваний почек у детей. *Вопр Мед Хим* 1987; 4: 22-24
6. Багирова РД, Александрова НВ, Синяченко ОВ. и др. Исследование продуктов перекисного окисления и ренальных функций при нефрогенной гипертензии. *Врач Дело* 1993; 2-3: 81-85
7. Gwinner W, Grone HJ. Role of reactive oxygen species in glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14(6): 1595-1598
8. Конохова СГ, Дубикайтис АЮ, Шабуневич ЛВ, Страшнов ВИ, Белоцерковский МВ. Роль активации перекисного окисления липидов в патогенезе экспериментального перитонита. *Бюл Эксперим Биол и Мед* 1989; 5: 557-559.
9. Рудакова-Жилина НК, Матюхова НП. Оценка антиоксидантной системы организма. *Лаб Дело* 1982; 1: 19-22.
10. Соколовский ВВ, Кузьмина ВС, Москадынова ГА, Петрова НН. Спектрофотометрическое определение тиолов в сыворотке крови. *Клин Лаб Диагн* 1997; 11: 20-21
11. Костюк ВА, Потапович АИ, Ковалева ЖВ. Простой и чувствительный метод определения активности супероксиддисмутазы, основанный на реакции окисления кверцетина. *Вопр Мед Хим* 1990; 2: 88-91.
12. Lowry OU, Rosenbrough NJ, Farr AL, Randall RJ. Protein measurement with Folin phenol reagent. *J. Biol Chem* 1951; 193: 265-275.
13. Ravin HA. An improved colorimetric enzymatic assay of ceruloplasmin. *J. Lab Clin Med* 1961; 58: 151-168.
14. Дубинина ЕЕ, Бурмистров СО, Ходов ДА, ПоротовиГ. Окислительная модификация белков сыворотки крови человека, метод ее определения. *Вопр Мед Хим* 1995; 41(1): 24-26.
15. Дубинина ЕЕ. Активные формы кислорода и их роль в развитии оксидативного стресса. Фундаментальные и прикладные аспекты современной биохимии. Т. II – Труды Науч Конф посвящ 100-летию каф биох СПбГМУ им.акад. И.П.Павлова 15-17 октября 1998г./ И.Г.Щербак (ред) СПб: Изд-во СПбГМУ; 1998: 386-389
16. Mc Cord JM, Fridovich J. The biology and pathology of oxygen radicals. *Ann Intern Med* 1978; 89: 122-127

Поступила в редакцию 8.01.2003 г.

© К.М.Сергеева, Н.Н.Захарьева, 2003  
УДК 616.611-002-053.2-036.8

*К.М. Сергеева, Н.Н. Захарьева*

## НОВЫЕ МЕТОДИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ОЦЕНКЕ ТЕЧЕНИЯ И ПРОГНОЗА ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА У ДЕТЕЙ ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА

*K.M.Sergeeva, N.N.Zakharieva*

## NEW METHODOLOGICAL APPROACHES TO THE ESTIMATION OF THE COURSE AND PROGNOSIS OF GLOMERULONEPHRITIS IN CHILDREN OF SCHOOL AGE

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

### РЕФЕРАТ

**ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ** – определить закономерности формирования «эффекторного интеграла» ведущих функциональных систем, обеспечивающих гомеостазис детского организма и их индивидуально-типологические особенности с учетом заболевания гломерулонефритом (ГН). **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Под наблюдением находилось 46 детей в возрасте 7-14 лет с ГН. Клиническое обследование проводилось по общепринятым методикам с оценкой состояния всех органов и систем. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Взаимосвязи регуляторной, кардиогемодинамической, иммунной, гемопоэтической, гемокоагуляционной систем у детей школьного возраста, больных гломерулонефритом проявляются созданием иерархических взаимоотношений эффекторов функциональных систем. Вклад тех или других механизмов в структуру гомеостатического взаимодействия различен. Каждый тип вегетативной регуляции имеет специфические функциональные основы, отличия которых определяются формами взаимодействия параметров гомеостаза. Установленные особенности взаимоотношений функциональных систем позволяют выделить парасимпатикотонический и, особенно, симпатикотонический типы вегетативных регуляций, как типы с напряжением механизмов обеспечения физиологического уровня гомеостаза при гломерулонефрите. Исследование механизмов взаимодействия параметров функционального состояния почек, а также механизмов взаимодействия патогенетически значимых для гломерулонефрита систем гемопоэза, иммунитета и гемостаза у детей школьного возраста в зависимости от типов вегетативных регуляций и системной гемодинамики позволило определить особенности индивидуально-типологических реакций, формирующих течение и исход заболевания. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Полученные данные целесообразно учитывать при лечении и реабилитации больных, пролонгируя сроки диспансеризации.

**Ключевые слова:** гломерулонефрит, типы вегетативных регуляций, нормотония, симпатикотония, парасимпатикотония, типы системной кардиогемодинамики: эукинетический, гиперкинетический, гипокинетический, функциональные системы, внутрисистемные корреляционные связи, межсистемные корреляционные связи, «плотность» и «жесткость» корреляционных связей.

### ABSTRACT

**THE AIM** of the work was to determine the regularities of forming the «effector integral» of the leading functional systems responsible for homeostasis of the child's organism and their individual-typological features with special reference to such a disease as glomerulonephritis (GN). **PATIENTS AND METHODS.** The observations were performed in 46 GN children aged 7-14 years. The clinical examination used generally accepted methods estimating the condition of all organs and systems. **RESULTS.** The interrelations of the regulatory, cardiohemodynamic, immune, hemopoietic, hemocoagulatory systems in GN children of school age manifested themselves by the formation of hierarchical interrelationships of the functional system effectors. The contribution of those or other mechanisms in the structure of the homeostatic interactions is not similar. Each type of the vegetative regulation has specific functional grounds with different forms of the interaction of the parameters of homeostasis. The determined specific features of the interrelations of the functional systems make it possible to establish the parasympathicotonic and, especially, sympathicotonic types of vegetative regulations as the types with the strained mechanisms of maintenance of the physiological level of homeostasis in GN. The investigation of the mechanisms of interaction of the parameters of the functional state of the kidneys as well as the mechanisms of the interaction of pathogenetically significant for GN systems of hemopoiesis, immunity and hemostasis in school age children depending on the types of the vegetative regulations and systemic hemodynamics allowed to determine the specificity of the individual-typological reactions forming the course and outcome of the disease. **CONCLUSION.** The data obtained should be taken into account in treatment and rehabilitation of the patients to prolong the period of dispensary observation.

**Key words:** glomerulonephritis, types of vegetative regulations, normotonia, sympathicotonia, parasympathicotonia, types of systemic cardiohemodynamics: eukinetic, hyperkinetic, hypokinetic, functional systems, intrasystemic correlations, intersystemic correlations, «density» and «rigidity» of correlations.

### ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на то, что гломерулонефрит в настоящее время не относится к часто встречающимся заболеваниям, он продолжает сохранять медико-

социальное значение, так как поражает в основном лиц молодого возраста, в том числе школьников, и имеет отчетливую тенденцию к хронизации [1-5]. Поиски прогностических критериев большин-

ством авторов сводятся к анализу течения гломерулонефрита, оценке возраста, особенностей дебюта болезни, длительности сохранения симптомов и морфологических изменений в почках [6-13]. При этом трактовка полученных результатов неоднозначна, прогноз гломерулонефрита у конкретного больного часто остается неопределенным [1, 9].

Широкое внедрение новых методик и приемов физиологии, позволяющих изучить механизмы регуляции функций различных систем организма, в клиническую практику помогает подойти с новых позиций к определению группы больных с неблагоприятным течением и прогнозом гломерулонефрита. Принципиально новые методы автоматизированной полипараметрической донозологической диагностики, прогнозирования уровня здоровья, основанные на теории функциональных систем П.К. Анохина [14-17], представляют особый интерес для клинической практики. Постулаты общей теории функциональных систем (иерархического и мультипараметрического взаимодействия функциональных систем в целом организме) позволяют понять механизмы формирования и компенсации нарушенных функций через звенья саморегуляции функциональных систем, обеспечивающих гомеостазис. Как показали исследования физиологов [16-18], глубинные различия полипараметрических взаимосвязей определяют типологические особенности системного кровообращения и вегетативного баланса, они проявляются специфическими формами системной организации и могут быть прогнозированы [18]. Закономерности формирования «эффекторного интеграла» ведущих функциональных систем, обеспечивающих гомеостазис детского организма и их индивидуально-типологические особенности с учетом заболевания гломерулонефритом, исследованы впервые.

### ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находилось 46 детей в возрасте 7-14 лет с гломерулонефритом (ГН). Клиническое обследование проводилось по общепринятым методикам с оценкой состояния всех органов и систем. В оценку активности заболевания, помимо клинических симптомов, включали показатели общего анализа крови, биохимических показателей (общий белок и белковые фракции крови), иммунограммы (Т- и В-лимфоциты, сывороточные иммуноглобулины, циркулирующие иммунные комплексы – ЦИК, фагоцитоз), определенные с использованием стандартных методик. Показатели гемостаза, исследованные методом электрокоагулографии с оценкой всех фаз свертывания крови, ретракции и фибринолиза кровяного сгустка. Анализировали мочу (об-

щий анализ, мочевой осадок по Нечипоренко и Каковскому-Аддису, качественная лейкоцитурия и бактериурия). О функциональном состоянии почек судили по скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и реабсорбируемой фракции воды (RF), оцененных на основе клиренса эндогенного креатинина, концентрациям мочевины в сыворотке крови и моче, пробе Зимницкого.

Функциональную способность канальцев дополнительно оценивали по показателям радиоизотопной нефрографии (РНГ) с вычислением эмпирических параметров ( $T_{\max}$  и  $T_{1/2\max}$ ) и расчетных показателей (секреторная мощность – СМ, общая концентрационная способность – ОКС, минутная секреция – МС, минутная экскреция – МЭ), установленных по методу R.P. Krueger и C.C. Winter. Всем больным проводилось сонографическое исследование органов мочевой системы, по показаниям – рентгеноурологическое обследование (микционная цистография, внутривенная урография).

Состояние системного кровообращения изучали методом интегральной реографии по K.W. Kubicek. Определяли такие показатели, как ударный объем крови (УО), частота сердечных сокращений (ЧСС), минутный объем крови (МОК), сердечный индекс (СИ), объемная скорость выброса крови (ОСВ), общее периферическое сопротивление (ОПС), среднее гемодинамическое давление (СГД). Расчет реограмм проводился усредненно по нескольким пульсовым комплексам путем математической обработки амплитудно-частотных характеристик с применением стандартных программ. В соответствии с показателями СИ выделяли типы системной кардиогемодинамики: эукинетический (ЭуК), гиперкинетический (ГрК), гипокинетический (ГоК). Вегетативный статус определяли методом вариационной пульсометрии [1] с регистрацией кардиоинтервалограммы с оценкой параметров сердечного ритма: моды, амплитуды моды, вариационного размаха, с вычислением индекса напряжения (ИН), индекса вегетативного равновесия (ИВР), вегетативного показателя ритма (ВПР), показателя адекватности процессов регуляции (ПАПР). В соответствии с ИН выделяли типы вегетативной регуляции: симпатикотонию, нормотонию и парасимпатикотонию. Статистическую обработку данных проводили на IBM с использованием программы Microstat Copyrighth © 1985, Ecosoft, Inc. Анализировали корреляционные связи между параметрами функциональных систем на уровне внутрисистемных и межсистемных взаимоотношений. Оценивали количество связей («плотность» взаимодействия), уровень «силы» корреляций (при коэффициенте  $r = 0,9-0,7$  – силь-

ная;  $r = 0,6-0,4$  – средней силы;  $r = 0,3$  – слабая), количественное соотношение сильных и средней силы корреляционных связей – уровень «жесткости» взаимодействия эффекторов, направление связи (прямые и обратные корреляции), соотношение между обратными и прямыми корреляционными связями – ауторегуляторные механизмы обеспечения стабильности функций [16 – 18].

Диагноз ставился клинически и верифицировался на основании данных обследования в динамике наблюдения. У 29 детей (63%) ГН протекал с нефритическим синдромом, у 17 (37%) – с неполным нефротическим синдромом. У 5 (10,8%) больных отмечено острое течение ГН, у 41 (89,1%) – хроническое течение заболевания.

Началу заболевания у 35 больных (76%) предшествовала острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ), у 4 пациентов (8,6%) – ангина, у 7 человек (15,2%) – причину заболевания по анамнезу установить не удалось. Для больных ГН характерен был синдром интоксикации, проявляющийся вялостью, бледностью, снижением аппетита, иногда – рвотой, повышением температуры. Типичные почечные клинические симптомы – отеки и артериальная гипертензия были выражены в зависимости от варианта течения ГН (отеки – при нефритическом синдроме, артериальная гипертензия – у 6 детей с нефритическим синдромом). Болевой симптомокомплекс имел место в 14 наблюдениях (30,4%), при этом у 5 детей (10,8%) регистрировался положительный симптом поколачивания, у 9 (19,5%) – абдоминальный синдром. Ведущий мочевой симптом – гематурия разной степени выраженности отмечена у 33 больных, протеинурия (от 0,66 до 1,5 г/сут) – у всех детей. У большинства больных на высоте активности констатировали нарушение функций почек, ОПН и ХПН не встречались ни в одном наблюдении. У 6 детей (13%) заболевание протекало на фоне дисметаболических нарушений, проявляющихся кристаллурией, у 11 человек (23,9%) отмечена мононуклеарная лейкоцитурия.

Пациенты получали патогенетическую терапию: нестероидные противовоспалительные препараты при нефритическом синдроме ГН, преднизолон – при нефротическом синдроме, по показаниям – антикоагулянты, дезагреганты, мембраностабилизирующие средства в соответствии с тактикой современной нефрологии. К моменту выписки из стационара нормализация клинических и лабораторных критериев активности процесса, начало ремиссии отмечены у всех больных.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

С учетом типов вегетативных регуляций и системной кардиогемодинамики были проанализиро-

ваны результаты функциональных исследований мочеобразовательной, гемопозитической, иммунной и гемокоагуляционной функциональных систем организма и характер их взаимодействия при ГН. Учитывая, что нормотония является отражением равновесия вегетативных механизмов регуляции [15, 17–19], характеристики функциональных систем и их взаимозависимости при этом типе вегетативного баланса рассматривали как контрольные.

Больных с нормотоническим типом вегетативных регуляций было 17. У 76,4% из них выявлен отягощенный по заболеваниям наследственный анамнез, при этом наиболее часто отмечены болезни сердечно-сосудистой системы (47%), 52,9% пациентов в раннем возрасте имели сниженную резистентность и наблюдались как часто и длительно болеющие. На момент манифестации ГН 82,3% детей имели сопутствующие основному заболеванию болезни, среди которых первые ранговые места занимают вегето-сосудистая дистония (ВСД), хронические воспалительные очаги в носоглотке и аллергии. При этом у 47% детей диагностировали одно, у 30,1% – два, у 5,8% – три сопутствующих заболевания.

ГН протекал как с нефритическим (10 человек – 56,8%), так и с нефротическим синдромом (7 человек – 41,1%). Острое течение заболевания было у 5 детей (30%), хроническое – у 12 (70%). Симптомы интоксикации в активный период болезни имели все больные: недомогание, вялость, снижение аппетита, бледность кожных покровов. У 8 пациентов (47%) отмечена пастозность тканей, у 5 (29,4%) – отеки, абдоминальный синдром, глухость сердечных тонов, у 4 (23,5%) – артериальная гипертензия, функциональный сердечный шум и повышение температуры до фебрильных цифр, у 1 больного (5,8%) – увеличенная печень. С явлениями макрогематурии ГН протекал у 6 больных (35,2%), у 4 (23,4%) – с мононуклеарной лейкоцитурией. Гипо- или изостенурия отмечены при хроническом течении заболевания у 7 детей (41,1%). У 64,7% пациентов (11 человек) диагностировали нарушение функций почек.

Показатели функционального состояния почек в активной стадии ГН имели следующие характеристики: СКФ –  $87,3 \pm 12,9$  мл/мин; RF –  $97,4 \pm 0,9\%$ ; концентрация креатинина в сыворотке крови (Scr) –  $65,5 \pm 15,2$  мкмоль/л; концентрация креатинина в моче (Ucr) –  $49,6 \pm 7,5$  мкмоль/л, что статистически значимо не отличается от показателей здоровых детей. Наиболее информативными оценками функционального состояния почек, свидетельствующими о нарушении тубулярных функций нефронов, являются характеристики РНГ. При этом

показатели правой и левой почек существенно не различаются между собой (правая и левая почки соответственно): Т<sub>макс.</sub> 3,7±0,6 мин и 3,6±0,5 мин, Т<sub>1/2макс.</sub> – 8,4±1,8 мин и 7,1±1,0 мин; СМ – 1,28±0,3 усл.ед. и 1,33±0,4 усл.ед.; ОКС – 78,3 ±16,3 % и 73,2±15,6%; МС – 5,2±2,5% и 5,3 ±1,9%; МЭ – 5,6±0,9% и 5,5±1,4%. Показатели Т<sub>1/2макс.</sub>, МС и МЭ статистически достоверно отличаются от аналогичных у здоровых детей (p < 0,05 – 0,01). Однако, благодаря сохранению физиологического уровня клубочковой фильтрации и канальцевой реабсорбции почки поддерживают гомеостатические константы организма (уровни мочевины и креатинина в сыворотке крови, концентрацию креатинина в моче) на физиологическом уровне (соответственно 5,3±1,4 ммоль/л, 65,5±15,2 мкмоль/л, 49,6±7,5 мкмоль/л).

Для оценки состояния механизмов регуляции деятельности почек проведен анализ корреляционных связей параметров функций правой и левой почек на внутрисистемном уровне. Установлено, что взаимоотношения параметров функций почек определяют 10 сильных корреляций : СМ – СМ1 (r = +0,9 ), МЭ – МЭ1 (r = +0,9), СМ-ОКС1 (r = +0,8), Т1/2- МС (r = - 0,8), Т1/2- МС1 (r = - 0,7), ОКС- СМ1 (r = +0,9), ОКС-МЭ (r = -0,8), МЭ- МС1 (r = - 0,8), СКФ – Scr (r = -0,7), RF – Ucr (r = -0,8), 22 – средней силы и 9 слабых. При этом из 6 одноименных функциональных РНГ-показателей правой и левой почек 2 связаны сильными корреляциями (СМ-СМ1, МЭ-МЭ1), 3 – средней силы (ОКС- ОКС1, МС- МС1, Т<sub>m</sub> -Т<sub>m1</sub>), 1 – слабой ( Т1/2 – Т1/2 1).

Общая «плотность» внутрисистемных взаимосвязей параметров функций почек равна 41, уровень «жесткости» взаимодействия почечных эффекторов – 0,45. Соотношение между общим числом обратных и прямых корреляционных связей, отражающее ауторегуляторные механизмы обеспечения стабильности функционирования системы [18], равно 0,58 (таблица).

Корреляционные зависимости показателей вегетативного баланса у больных ГН с нормотонией прямые, сильные: ИН – ВПР (r = +0,9), ИН-ПАПР (r = +0,8), ВПР-ПАПР (r = +0,7). Анализ корреляционной матрицы межсистемных взаимосвязей параметров функций почек и вегетативного баланса, отражающий вегетативное «управление» процессом мочеобразования, показал, что в этом функциональном блоке они определяются 14 связями сильного уровня, из которых 11 – прямые и 3 – обратные : ИН-СКФ ( r = +0,8), ИН – ОКС1 ( r = -0,7), ВПР- ОКС1 ( r = - 0,8), ВПР- СМ ( r = +0,8 ), ВПР-СКФ ( r = +0,9 ), ПАПР- МС1 ( r = +0,7 ), ПАПР- СМ ( r = +0,8 ), ПАПР- СМ1 ( r = +0,8), ПАПР- МС (r =

+0,9), ПАПР- МС1 (r = +0,7), ПАПР – ОКС (r = - 0,7), ПАПР – МЭ ( r = +0,8 ), ИВР- ОКС1 ( r = +0,8 ), ИВР – СКФ (r = +0,8), 15 – уровня средней силы и 3 – слабыми (см. таблицу).

Работами ряда авторов доказано, что с состоянием системного кровотока связаны особенности нейрогуморальной регуляции функций почек [20], отмечено преобладание того или иного типа кровотока при разных вариантах ГН [21] и изменение показателей КГД в зависимости от функционального состояния почек [21]. Это послужило предпосылкой для анализа механизмов взаимодействия параметров функций почек и КГД при разных типах кровотока.

Анализ корреляционной матрицы установил, что внутрисистемные связи эффекторов гемодинамики определяют 12 корреляций, из которых 3 – сильные прямые связи между УО – МОК (r = +0,8), МОК – СИ (r = +0,8), СИ- САД (r = +0,7), 7 – средней силы и 2 – слабые (см. таблицу). Однако эти взаимоотношения различны в типах КГД.

При ЭуК-типе параметры КГД связывают 7 внутрисистемных корреляций, из которых 2 – сильные (СИ – МОК, УО – МОК), 1 – средней силы (СИ -УО), 4 – слабые (СИ- ОПС, УО- СГД, МОК – СГД, ОПС – СГД ). Межсистемные связи параметров функций почек и КГД прослеживаются на уровне 5 слабых корреляций: СКФ – ОПС, СКФ – СИ, RF – СИ, RF – УО, RF- СГД. При этом взаимоотношения функциональных показателей почек (СКФ – RF) реализуются на уровне слабых связей.

При ГрК-типе кровотока внутрисистемные связи показателей КГД определяют 6 корреляций, из которых 1 – сильная (СИ – ОПС), 3 – средней силы (СИ – СГД, ОПС – УО, ОПС – СГД) , 2 – слабые (МОК – СГД, УО – МОК). Межсистемное взаимодействие параметров функций почек и КГД при ГрК типе обеспечивают 8 связей: 5 – средней силы (СКФ – МОК, RF – МОК, RF – СИ, RF – ОПС, RF – СГД) и 3 – слабые (СКФ – ОПС, СКФ – УО, RF – УО). Взаимодействие параметров функций почек (СКФ – RF) в этом функциональном блоке реализуется также на слабом уровне.

При ГоК типе системной КГД внутрисистемные взаимодействия представлены 6 корреляциями, из которых 5 – сильные (ОПС – СИ, ОПС – МОК, СИ – МОК, СИ – УО, УО – МОК), 1 – слабая (МОК – СГД). Межсистемные связи параметров функций почек и КГД ГоК типа определяют 6 корреляций среднего уровня: СКФ – МОК, СКФ – СИ, СКФ – ОПС, СКФ – УО, RF – ОПС, RF – СГД. Взаимосвязь показателей функций почек (СКФ – RF) в этом функциональном блоке по-прежнему слабая.

### Сравнительная характеристика корреляционных связей между показателями функциональных систем у больных гломерулонефритом с разными типами регуляций

Характер связей (показатели)	Типы вегетативных регуляций																	
	Нормотония					Симпатикотония					Парасимпатикотония							
	П	Ж	А	С	СС	СЛ	П	Ж	А	С	СС	СЛ	П	Ж	А	С	СС	СЛ
Функций почек и ВНС	41	0,45	0,58	10	22	9	45	0,8	0,74	16	20	9	44	0,41	1,0	10	24	10
КГД	32	0,93		14	15	3	32	0,87	14	16	2	24	0,90			9	10	5
КГД и функций почек	12	0,43		3	7	2	9		7	0	2	9	0,14			1	7	1
КГД и ВНС	7			0	3	4	7	4,0	4	1	2	7	1,33			4	3	0
Показатели гемопоза	10	0,66		2	3	5	13	0,22	2	9	2	8	0,75			3	4	1
Гемопоза и функций почек	3	0,5		1	2	0	5	1,5	3	2	0	5	1,0			2	2	1
Гемопоза и ВНС	6			0	3	3	15	1,2	6	5	4	15	2,75			11	4	0
Иммунитета	8			0	3	5	14	0,5	4	8	2	11	0,57			4	7	0
Иммунитета и функций почек	8			0	1	7	18	0,75	6	8	4	13	1,0			5	5	3
Иммунитета и ВНС	10			0	3	7	16	1,16	7	6	3	25	1,0			12	12	1
Гемокоагуляции	8			0	6	2	17	0,71	5	7	5	9	0,2			1	5	3
Гемокоагуляции и функций почек	11	0,14		1	7	3	14	0,22	2	9	3	8	0,4			2	5	1
Гемокоагуляции и ВНС	8			0	6	2	8	1,5	3	2	3	8	0,33			2	6	0
ВСЕГО:	13	0,12		1	8	4	14	1,0	5	5	4	9				0	1	8
%	177	0,35	32	89	56	227	0,85	84	98	45	195	0,64	66			102	27	
		27,3			31,6			37,0		19,8		33,8				13,8		
			50,2						62,9						52,3			

Примечание. Нормотония: всего сильных связей – 32(27,3%), прямые – 22 (68,7%), обратные – 10 (31,2%). Внутрисистемные – 15 (46,8%): прямые – 8(53,3%), обратные – 7 (46,6%). Межсистемные – 17 (53,1%): прямые – 14 (82,3%), обратные – 3 (17,6%). Симпатикотония: всего сильных связей – 84 (37%), прямые – 32 (38,0%), обратные – 47 ( 55,9%). Внутрисистемные – 34 (40,4%): прямые – 12 (35,2%), обратные – 22 (64,7%). Межсистемные – 50 (59,5%): прямые – 25 (50%), обратные – 25 (50%). Парасимпатикотония: всего сильных связей – 66 (33,8%), прямые – 31 (46,9%), обратные – 35 (53%). Внутрисистемные – 22 (33,3%), прямые – 11 (50%), обратные – 11 ( 50%).Межсистемные – 44 (66,6%): прямые – 20 (45,4%), обратные – 24 (54,5%). П – «плотность», Ж – «жесткость», А – ауторегуляция. С-сильные корреляции, СС – средней силы корреляции, СЛ – слабые корреляции.

Таким образом, у больных ГН с нормотонией механизмы взаимодействия функциональных систем мочеобразования и системного кровотока различны: при ЭуК типе КГД взаимодействия параметров функций почек и кровотока количественно минимальные [5] и реализуются на уровне слабых связей. При ГрК и ГоК типах КГД число межсистемных связей увеличивается, взаимоотношения функциональных систем усиливаются до уровня средней силы, что свидетельствует о напряжении механизмов регуляции для достижения одного и того же результата (прочность взаимодействия характеристик фильтрации и реабсорбции в типах КГД не меняется).

Особенности изменений белков крови у больных ГН продолжают служить объектом изучения, так как степень тяжести катаболизма протеинов в значительной степени определяет прогноз заболевания [3, 5, 22]. Вместе с тем прогностическое значение диспротеинемии у больных ГН при отсутствии недостаточности фильтрационной и реабсорбционной способности почек практически не

изучено. Это послужило предпосылкой анализа механизмов взаимодействия параметров функционального состояния почек и белков крови в данном исследовании.

Установлено, что у больных ГН с нормотоническим типом вегетативных регуляций, независимо от клинического синдрома болезни, в условиях однотипности отклонений белкового спектра сыворотки крови, показатели функций почек находятся в обратных корреляционных связях с показателями глобулиновых фракций на

уровне средней силы. При этом у пациентов с нефротическим синдромом «плотность» связей этих межсистемных взаимоотношений выше, чем при нефритическом синдроме. Это является свидетельством того, что один и тот же уровень белкового баланса достигается напряжением межсистемных отношений функциональных систем [15,17] и позволяет расценивать нефротический синдром, по сравнению с нефритическим, как менее благоприятный в сохранении функций почек при ГН.

В последние десятилетия доказано, что иммунологические сдвиги являются первичными в генезе гломерулонефрита. [9, 21, 23], что проявляется активацией иммунных реакций в тканях почек, сдвигами иммунологических и гемопозитических параметров крови и сопряженными с ними изменениями гемокоагуляции. В прогрессировании ГН этим реакциям отводится решающая роль [3, 8]. В связи с этим представляет интерес изучение механизмов взаимоотношений параметров функций почек и функциональных систем гемопоза, иммунитета и гемокоагуляции.

У больных с нормотонией в острый период ГН показатели гемопоэза (лейкоцитоз, нейтрофилия, ускоренная СОЭ) отражали разную степень активности и не имели статистически значимых различий при разных синдромах болезни. В активную стадию болезни отмечены тенденции к снижению Т- и В-лимфоцитов, IgG, IgA, к повышению – IgM, фагоцитоза и ЦИК. При нефротическом синдроме число Т-лимфоцитов было статистически достоверно снижено по сравнению со здоровыми детьми ( $p < 0,05$ ). Независимо от клинического синдрома ГН для активной стадии заболевания характерна гиперкоагуляция: сокращение времени окончания свертывания крови, общей продолжительности свертывания крови, усиление плотности сгустка крови, снижение фибринолитической активности крови.

Как показал анализ корреляционных матриц, межсистемные взаимоотношения параметров функций почек и характеристик изученных функциональных систем имеют различия у больных ГН. При нефротическом синдроме их «плотность» и уровень взаимодействия выше, чем при нефритическом синдроме, что позволяет рассматривать механизмы взаимодействия как напряженные, и, следовательно, нефротический синдром – как менее благоприятный по обеспечению взаимодействий функциональных систем организма.

Межсистемные отношения параметров функций почек, гемопоэза, иммунитета и гемокоагуляции определяют преимущественно связи среднего уровня и слабые (см. таблицу). С показателями периферической крови параметры функций почек связывают 6 корреляций, из которых 3 – средней силы и 3 – слабые, с показателями иммунитета – 10 взаимодействий, среди которых 3 – средней силы и 7 – слабые; с параметрами гемокоагуляции – 8 связей, из которых 6 – средней силы, 2 – слабые (см. таблицу).

У больных ГН с нормотонией общее число внутри- и межсистемных корреляционных связей равно 177, из которых 32 – сильные (27,3%), 89 – средней силы (50,2%), 56 – слабые (31,6%). Внутрисистемные связи параметров функций почек определяет 41 корреляция, из которых 10 – сильные, 22 – средней силы, 9 – слабые, «жесткость» взаимодействия – 0,45, соотношение обратных и прямых корреляций равно 0,58 (см. таблицу; рис. 1 и 2).

Сильные корреляционные связи имеют следующие характеристики: общее число внутрисистемных связей – 15, из которых 8 – прямые (53,3%), 7 – обратные (46,6%); число межсистемных сильных корреляционных связей – 17, из которых 14 – прямые (82,3%), 3 – обратные (17,6%) (см. таблицу).

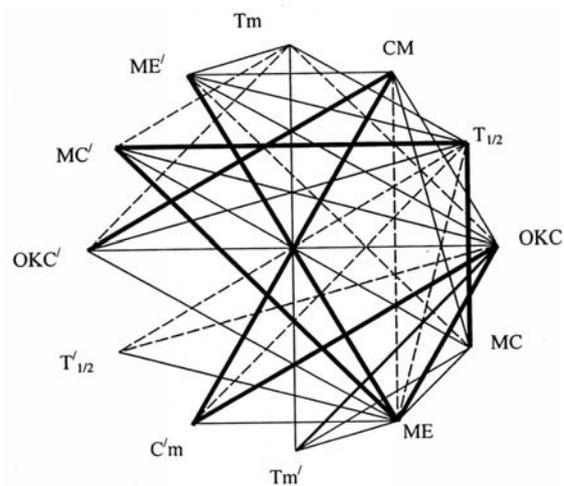


Рис. 1. Корреляционная матрица и характеристика «жесткости» внутрисистемных взаимосвязей показателей РРГ-функций почек у больных гломерулонефритом с нормотонией.

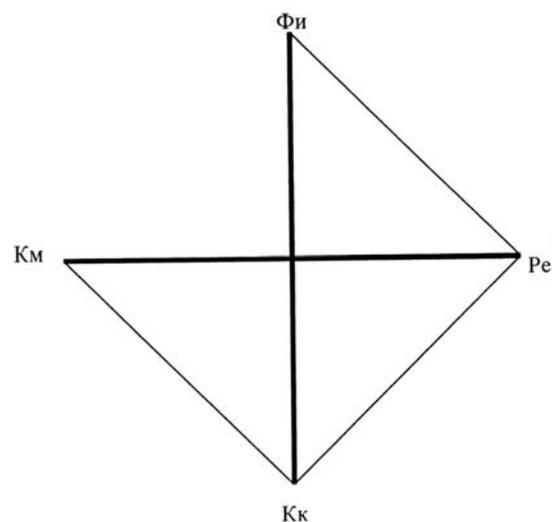


Рис. 2. Корреляционная матрица и характеристика «жесткости» внутрисистемных связей лабораторных показателей функций почек у больных гломерулонефритом с нормотонией.

Обозначения: толстые линии – сильные связи, тонкие линии – связи средней силы, пунктирные линии – слабые связи. Тm – время максимального накопления изотопа, CM – секреторная мощность, T1/2 – время полувыведения изотопа, OKC – общая концентрационная способность почек, MC – минутная секреция, MU – минутная экскреция.

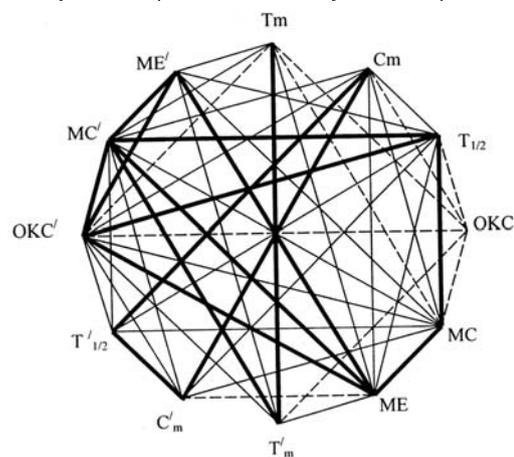


Рис. 3. Корреляционная матрица и характеристика «жесткости» внутрисистемных взаимосвязей показателей РРГ-функций почек у больных гломерулонефритом с симпатикотонией. Обозначения как на рис. 1, 2.

Таким образом, у больных гломерулонефритом с нормотоническим типом вегетативных регуляций внутрисистемные взаимоотношения параметров функций почек и межсистемные отношения мочеобразовательной системы с функциональными системами гемопоза, иммунитета и гемокоагуляции обеспечиваются преимущественно связями средней силы. Среди сильных корреляций преобладают прямые, как во внутри так и на межсистемном уровнях. Механизмы взаимодействия функциональных систем, включая систему мочеобразования, находятся в состоянии напряжения у больных с нефротическим синдромом, который может рассматриваться как менее благоприятный (по сравнению с нефритическим синдромом) по стабильности механизмов регуляции функциональных систем. Механизмы взаимодействия функциональных систем формируются также в зависимости от типа системной кардиогемодинамики. Наиболее благоприятным в обеспечении взаимоотношений функциональных систем является эукинетический тип КГД. При гиперкинетическом и гипокинетическом типах механизмы взаимодействия функциональных систем находятся в состоянии напряжения, и, следовательно, функциональной неустойчивости.

У больных ГН с нормотонией наступила клинико-лабораторная ремиссия в среднем через 40 дней от начала заболевания, осложнений не наблюдалось, при наблюдении в катамнезе на протяжении трех лет рецидивов болезни не было.

Симпатикотонический тип вегетативных регуляций отмечен у 17 больных ГН. Анализ клинических и параклинических характеристик течения ГН у детей этой группы подтверждает наличие различий в проявлениях заболевания по сравнению с контролем. Большинство больных ГН с симпатикотонией (76,4%) имеют отягощенный по заболеваниям наследственный анамнез, среди которых болезни сердечно-сосудистой системы, как и в контроле, занимают первое ранговое место, а заболевания желудочно-кишечного тракта отмечены в 2 раза чаще, чем в контроле. У больных ГН с симпатикотонией чаще отягощен преморбидный фон: перинатальный анамнез – в 1,5 раза, в 1,2 раза выше число больных, длительно и часто болевших в раннем возрасте. В этой группе пациентов в 7 раз чаще диагностировали три и более сопутствующих заболеваний. Среди последних первое ранговое место занимают болезни желудочно-кишечного тракта (в 2 раза чаще, чем в контроле). В данной выборке ГН развился в 3 раза чаще на фоне аномалий органов мочевой системы. Кроме того, ему вдвое чаще сопутствует инфекция мочевой систе-

мы. У таких пациентов высок удельный вес ВСД (47%) и хронических заболеваний носоглотки (30%).

ГН с симпатикотоническим типом вегетативных регуляций протекает не только с нефритическим (8 человек) и нефротическим синдромами (7 детей), но, в отличие от контроля, может манифестировать и смешанной формой (2 пациента). Среди больных этой группы, в отличие от контроля, отмечено только хроническое течение ГН. Все пациенты в период обострения имели нарушение функций почек, что в 1,5 раза чаще, чем в контроле. У них в 7 раз чаще отмечено увеличение печени, в 4 раза – отеки, в 1,6 раза – глухость тонов, в 1,5 раза – функциональный шум сердца, в 1,2 раза – абдоминальный синдром, в 1,3 раза – макрогематурия, в 2,3 раза – лейкоцитурия. У 2 детей была выявлена бактериурия (при отсутствии в контроле).

У больных ГН с симпатикотонией, по сравнению с контролем, отмечено снижение СКФ на 21%, более выраженное снижение тубулярных функций: на 16 и 13% (соответственно правая и левая почки) увеличено время накопления изотопа – Т макс. На 26 и 7% замедляется период полувыведения изотопа – Т<sub>1/2</sub> макс. Были снижены показатели СМ на 7%, ОКС 26 и 7% , – на 20 и 7% – МЭ.

Консолидацию параметров функций почек демонстрируют 45 корреляционных связей, из которых 16 – сильные, 20 – средней силы и 9 – слабые (рис. 3). Между шестью одноименными показателями функций почек (РНГ) отмечены 3 сильные (Т макс. – Т макс.1, СМ – СМ1, МЭ-МЭ1); 2 – средней силы (Т<sub>1/2</sub> – Т 1/21, МС – МС1) и 1 – слабая (ОКС – ОКС1) корреляционные связи. Разноименные показатели функций почек связывают 17 сильных, 22 – средней силы и 7 – слабых корреляций.

Анализ «плотности» общего числа сильных внутрисистемных корреляционных связей параметров функций почек в группах сравнения показал, что их количество у больных ГН с симпатикотонией в 1,6 раза выше контроля, при этом число прямых связей составляет 44% (7), обратных – 56% (9), показатель соотношения обратных и прямых корреляций (увеличен на 40% и равен 0,74 (см. таблицу).

У больных ГН с симпатикотонией межсистемные взаимоотношения параметров функций почек и вегетативных регуляций определяют 32 корреляционные связи, из которых 14 – сильные, 16 – средней силы, 2 – слабые, что не отличается от контроля. Однако в отличие от последнего увеличивается число обратных связей.

Межсистемные отношения показателей функ-

ций почек и КГД представлены 6 корреляциями, из которых 4 сильные (СКФ – СИ, СКФ – ЧСС, RF – СИ, RF – ЧСС), 1 – средней силы (RF – МОК), 2 – слабыми (СКФ – УО, СКФ – ОПС). В данном функциональном блоке показатели функций почек (СКФ – RF) взаимодействуют на уровне сильной связи (см. таблицу).

У больных ГН с симпатикотонией, по сравнению с контролем, гематологические сдвиги демонстрируют более выраженную активность воспаления (рис. 4), иммунологические особенности проявляются большей депрессией клеточного звена и активацией гуморального звена иммунитета (рис. 5). Как и в контроле, при нефротическом синдроме ГН гемопозитические и иммунологические сдвиги более выражены, чем при нефритическом. Гемокоагуляционные характеристики у больных ГН с симпатикотонией отличаются от контроля статистически значимыми ( $p < 0,01$ ) различиями в системе свертывания крови (плотность кровяного сгустка), что является неблагоприятным фактором в обеспечении функций почек (рис. 6).

Межсистемные взаимодействия параметров функций почек, гемопоза, иммунитета и гемокоагуляции имеют отличия от контроля (см. таблицу): с параметрами гемопоза отмечены 15 связей, из которых 6 – сильные, 5 – средней силы, 4 – слабые. С характеристиками иммунитета установлено 16 корреляций: 7 – сильных, 6 – средней силы, 3 – слабые. С параметрами гемокоагуляции – 8 связей: 3 – сильные, 2 – средней силы, 3 – слабые. Количественное сопоставление корреляционных связей с контролем показывает, что у больных ГН с симпатикотонией нарастает как «плотность» межсистемного взаимодействия функциональных систем, так и «жесткость» межсистемных связей.

Общее число внутри- и межсистемных связей между изученными параметрами у больных ГН с симпатикотонией равно 227, что выше контроля на 28%, из них сильных – 84 (37%), средней силы – 98 (43,1%), слабых – 45 (19,8%). «Жесткость» взаимодействия равна 0,85 (выше контроля в 2,4 раза).

Таким образом, общее число сильных корреляционных связей изученных функциональных систем у больных ГН с симпатикотонией – 84, что выше контроля в 2,6 раза. Общее число внутрисистемных сильных корреляционных связей – 34 (выше контроля в 2,3 раза), из которых 12 (35,2%) – прямые (в 1,5 раза ниже контроля), 22 (64,7%) – обратные (в 1,4 раз выше контроля). Общее число межсистемных сильных корреляционных связей равно 50 (в 2,9 раза выше контроля), из которых 25 (50%) – прямые (в 1,6 раза ниже контроля), 25 (50%) – обратные (в 2,8 раза выше контроля – см.

таблицу). У больных ГН с симпатикотонией, по сравнению с контролем, изменяется «качество» взаимоотношений функциональных параметров, корреляционные связи между показателями претерпевают трансформацию: сохраняется около 50% корреляций, часть – исчезает, часть формируется вновь.

Таким образом, особенности полипараметрических взаимодействий параметров результатов действия эффекторов различных функциональных систем у больных гломерулонефритом с симпатикотонией по сравнению с нормотонией определяются изменением количества, качества и направленности связей между ними. По сравнению с нормотонией симпатикотонический тип вегетативных регуляций характеризуется напряжением механизмов взаимодействия функциональных систем, что позволяет предположить возможность их срыва и как следствие – неблагоприятное течение болезни.

У больных ГН с симпатикотонией ремиссия наступала в среднем через 55 дней, при наблюдении в течение 2 лет у 7 чел. отмечались рецидивы заболевания (2 – нефритический синдром, 3 – нефротический, 2 – смешанный), как уже отмечалось, в контроле рецидивов не наблюдалось.

У 12 пациентов с ГН был выявлен парасимпатикотонический тип вегетативных регуляций. В этой группе больных наследственный по заболеванию анамнез был отягощен у 66,6% больных (8 человек), что реже контроля на 15%, при этом, как и в контроле, наиболее часто отмечались заболевания сердечно-сосудистой системы. Второе ранговое место в наследственном анамнезе занимают болезни органов мочевой системы. Удельный вес патологии перинатального периода и раннего возраста не отличается от контроля. В отличие от контроля, у детей с ваготонией в 4 раза чаще диагностировали три и более сопутствующих гломерулонефриту заболеваний. При этом чаще отмечены болезни желудочно-кишечного тракта (в 1,6 раза), хронические очаги инфекции в носоглотке (в 1,2 раза), аномалии органов мочевой системы (в 1,8 раза), дисметаболические нарушения (в 1,4 раза).

У 66,6% (8 человек) больных с ваготонией ГН протекал с нефритическим синдромом, у 33,3% (4 ребенка) – с нефротическим. Все пациенты имели хроническое течение ГН, что в 1,4 раза чаще, чем в контроле. В активной стадии заболевания у всех больных отмечали нарушение функционального состояния почек (в 1,5 раза чаще, чем в контроле).

В дебюте заболевания все больные ГН с ваготонией имели симптомы интоксикации: недомогание, вялость, снижение аппетита. Тем не менее

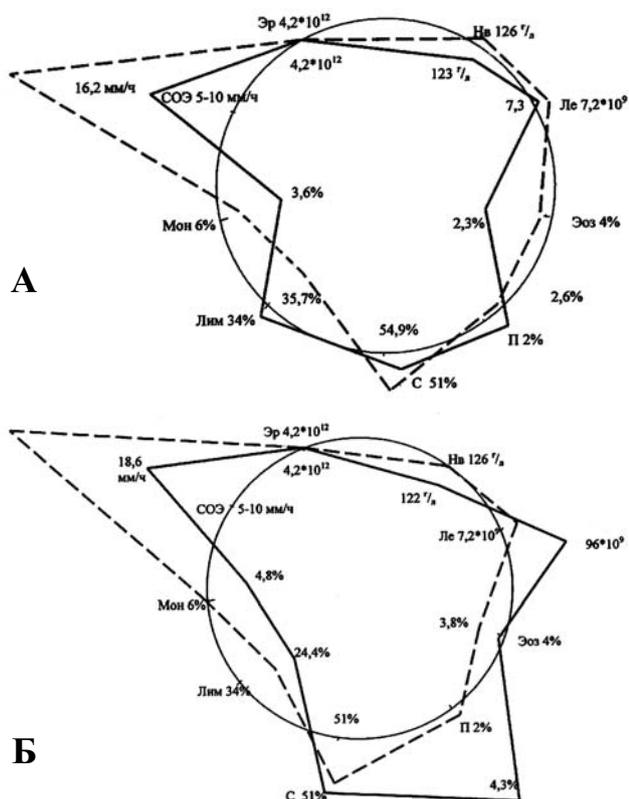


Рис. 4. Характеристика гемограммы при гломерулонефрите при гломерулонефрите с нормотонией (сплошная линия) и симпатикотонией (пунктирная линия). Радиус круга – показатели здоровых детей (по Осину А.Я., 1986). А – нефритический синдром, Б – нефротический синдром. Обозначения: Эр – эозинофилы, П – палочкоядерные нейтрофилы, С – сегментоядерные нейтрофилы, Лим – лимфоциты, Мон – моноциты.

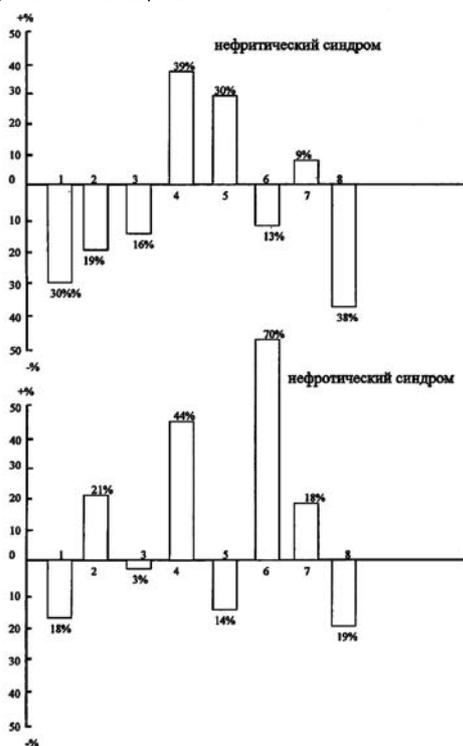


Рис. 5. Типологические различия показателей иммунитета при гломерулонефрите с симпатикотонией в сравнении с нормотонией. Обозначения: на оси абсцисс – нормотония, на оси ординат – % различий. 1. абс. кол-во лимфоцитов, 2. Т-лимфоциты, 3. В-лимфоциты. 4. – IgA, 6. IgM, 4. Фагоцитоз, 8. ЦИК.

реже, чем в контроле, отмечали повышение температуры тела (в 1,4 раза), абдоминальный синдром (в 1,8 раза), но в 4,3 раза чаще контроля – увеличение печени. Ведущие диагностические симптомы ГН отмечены реже, чем в контроле: в 1,4 раза – артериальная гипертензия, в 1,7 раза – отеки, в 2,1 раза – макрогематурия, в 2,7 раза – мононуклеарная лейкоцитурия.

Функциональные характеристики почек у больных ГН с ваготонией статистически значимо не отличаются от контроля.

Анализ корреляционной матрицы взаимодействия функциональных параметров почек установил, что механизмы внутрисистемных отношений определяют 44 связи, из которых 10 – сильные, 24 – средней силы и 10 – слабые, показатель «жесткости» взаимодействия равен 0,41, соотношение обратных и прямых корреляций – 1,04 (см. таблицу). Шесть одноименных параметров функций правой и левой почек (РНГ) связывают 5 корреляций, из которых 1 сильная, 2 – средней силы и 2 – слабые (рис. 7). Разноименные показатели функций почек связаны преимущественно корреляциями средней силы (22 – средней силы, 9 – сильные, 8 – слабые). Межсистемные взаимоотношения функциональных параметров почек и вегетативного баланса определяют 24 корреляции (9 – сильные, 10 – средней силы, 5 – слабые – см. таблицу). При этом параметры вегетативной регуляции находятся между собой во взаимодействии на уровне средней силы.

Межсистемные отношения показателей функций почек и КГД находятся на уровне 7 значимых связей, из которых 4 – сильные, что определяет уровень «жесткости» взаимодействия, равный 1,33, и обеспечивает в данном функциональном блоке связь показателей CRF и RF на уровне средней силы (см. таблицу).

У больных ГН с ваготонией в активную стадию заболевания, по сравнению с контролем, установлены отличия в белковом спектре крови, определяемые большей диспротеинемией за счет увеличения бета-глобулиновой фракции крови. Отличия взаимоотношений параметров функций почек и белков сыворотки крови определяются изменением направленности связей между ними.

Оценка состояния гемопоза и иммунитета позволила установить, что для активной стадии ГН с ваготонией, как и в контроле, характерным является лейкоцитоз, нейтрофилия, ускоренная СОЭ, депрессия клеточного и активация гуморального звеньев иммунитета. Показатели периферической крови и иммунитета не имеют статистически значимых отличий от таковых в контроле. Однако,

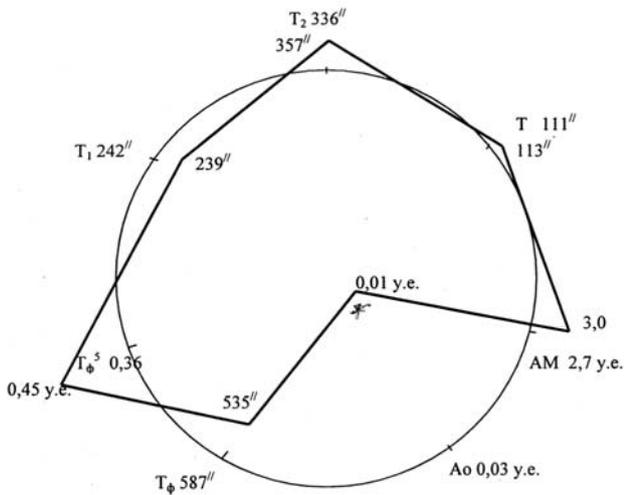


Рис. 6. Характеристика коагулограммы при гломерулонефрите с симпатикотонией (сплошная линия) в сравнении с нормотонией (радиус круга). Обозначения:  $T_1$ ,  $T_2$ ,  $T$  – показатели фаз времени свертывания крови,  $AM$  – гематокритная величина,  $Ao$  – плотность сгустка крови,  $T_\phi$  – время начала фибринолиза,  $T_{\phi 5}$  – фибринолитическая активность.

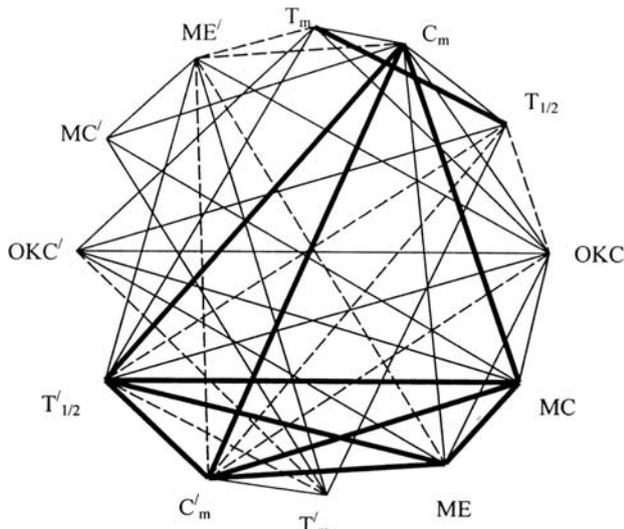


Рис. 7. Корреляционная матрица и характеристика «жесткости» внутрисистемных взаимосвязей РРГ – показателей функций почек у больных гломерулонефритом с парасимпатикотонией. Обозначения: толстые линии – сильные связи, тонкие линии – связи средней силы, пунктирные линии – слабые связи.  $T_m$  – время максимального накопления изотопа,  $T_{1/2}$  – время полувыведения изотопа,  $OKC$  – общая концентрационная способность почек,  $MC$  – минутная секреция,  $ME$  – минутная экскреция.

характер межсистемных взаимодействий показателей функций почек и периферической крови у больных и нефритическим, и нефротическим синдромами отличается от контроля: увеличивается число связей между показателями, усиливается «сила» их взаимодействий (см. таблицу). Это позволяет расценивать сохранение одного и того же уровня функций почек ценой напряжения взаимоотношений функциональных систем организма в условиях ваготонии.

Анализ коагулограмм показал, что у больных

ГН с парасимпатикотоническим типом вегетативных регуляций в активной стадии заболевания имеют место тенденции к гиперкоагуляции крови, однако у представителей данной группы формируется менее плотный сгусток крови, чем в контроле ( $p < 0,01$ ). Такие данные можно расценивать как благоприятный факт для функций почек, поскольку этот показатель в значительной степени обуславливает состояние микроциркуляции.

Межсистемные взаимоотношения показателей функционального состояния почек и гемокоагуляции определяют 8 корреляций, из которых 2 – сильные и 6 – средней силы. Параметры, характеризующие функцию почек, связаны в этом блоке корреляциями средней силы (см. таблицу).

У больных ГН с ваготонией общее число связей между показателями изученных функциональных систем равно 195 (в 1,1 раза больше контроля). Из них 66 (33,8%) – сильные, 102 (52,3%) – средней силы, 27 (13,8%) – слабые. «Жесткость» взаимодействия функциональных параметров равна 0,64 (в 1,8 раза выше контроля).

Таким образом, у больных гломерулонефритом с парасимпатикотонией общее число сильных корреляционных связей равно 66, что в 2 раза больше, чем в контроле. Общее число внутрисистемных сильных корреляций в этом блоке равно 22 (в 1,5 раз выше контроля), из них 11 (50%) – прямые, 11 (50%) – обратные, что практически не отличается от контроля. Общее число межсистемных сильных корреляций – 44 (в 2,6 раз выше контроля), из которых 20 (45,4%) – прямые (в 1,8 раз ниже контроля), 24 (54,5%) – обратные (в 3 раза выше контроля).

Анализ характеристик связей разного уровня функциональных блоков у больных ГН с ваготонией и нормотонией выявил их трансформацию при сравнении с нормотонией: часть связей сохраняется, часть исчезает, часть формируется вновь.

У больных с парасимпатикотоническим типом вегетативных регуляций клинико-лабораторная ремиссия наступает через 50 дней от начала заболевания, осложнений в течении ГН не наблюдалось, при 3-летнем наблюдении рецидив отмечен у одного больного.

Таким образом, у детей, больных гломерулонефритом с парасимпатикотоническим типом вегетативных регуляций отмечены полипараметрические взаимодействия функциональных параметров мочеобразовательной, гемопозитической, иммунной и гемокоагуляционной систем, отличные от таковых при нормотонии. Эти отличия обусловлены изменением «плотности», «жесткости» и направленности взаимодействия, а также качественными

изменениями характера корреляционных связей. Механизмы взаимодействий функциональных систем характеризуются напряжением между ними, что может быть предпосылкой дезадаптации в условиях заболевания и обусловить неблагоприятное течение и исход болезни.

### ОБСУЖДЕНИЕ

У 46 детей, больных гломерулонефритом, изучены системные механизмы организации деятельности функциональных систем организма (регуляторной, кардиогемодинамической, мочеобразовательной, иммунной, гемопозитической, гемокоагуляционной) с учетом многокомпонентности внутри- и межсистемного взаимодействия эффекторов функциональных систем организма.

Использован метод комплексного системно-количественного исследования иерархической организации, структуры, закономерностей и механизмов внутри- и межсистемного взаимодействия гомеостатических функциональных систем [6, 8, 9, 11, 22, 23] на модели гломерулонефрита у детей школьного возраста.

У всех больных гломерулонефрит, независимо от клинического синдрома (нефритический, нефротический, смешанный) в активной стадии болезни протекал без нарушений состояния гомеостаза. Вопросы формирования системных механизмов регуляции функций почек и взаимоотношений важнейших функциональных систем, участвующих в развитии заболевания (гемопозитической, иммунной, гемокоагуляционной), определяющие индивидуально-типологические особенности сохранения гомеостаза при гломерулонефрите у детей школьного возраста при отсутствии ОПН и ХПН, изучены нами впервые.

Установлено, что индивидуально-типологические различия в обеспечении почечного гомеостаза различны в разных типах вегетативного регулирования и кардиогемодинамики. Они определяются характером полипараметрического взаимодействия эффекторов функциональных систем. Эти взаимодействия зависят от структуры организации корреляционных связей, характера иерархических взаимодействий функциональных систем, механизмов внутри- и межсистемного взаимодействия эффекторов функциональных систем, роли доминирующих структур в организации такого взаимодействия.

Эти данные являются новыми и дополняют представления о типологических различиях функциональных систем организма у детей, установленные ранее [6, 7, 16, 22].

При анализе типологических закономерностей полипараметрического взаимодействия совокупно-

сти эффекторов изученных функциональных систем у больных гломерулонефритом проявилась неравнозначность типов вегетативных регуляций. Внутри- и межсистемные отношения оптимально распределены у больных с нормотоническим типом вегетативных регуляций, обеспечивая максимальную консолидацию эффекторов почек. «Плотность» всех корреляционных связей у больных гломерулонефритом с нормотонией минимальная, преобладают корреляции средней силы и слабые над сильными. «Жесткость» взаимодействия параметров функциональных систем равна 0,35. При гломерулонефрите с парасимпатикотонией «плотность» связей функциональных параметров увеличивается незначительно (в 1,1 раза), как и в контроле, в их структуре преобладают корреляции средней силы и слабые, а удельный вес сильных связей увеличивается в 1,2 раза, показатель «жесткости» возрастает в 1,8 раза. При гломерулонефрите с симпатикотонией «плотность» корреляционных связей наибольшая, что в 1,28 раза выше контроля. Удельный вес корреляций средней силы и слабых в 1,3 раза ниже, чем в контроле, сильных – в 1,35 выше. Показатель «жесткости» составляет 0,85, что в 2,4 раза выше контроля. Усиление «плотности» и «жесткости» взаимосвязей функциональных систем позволяет говорить о напряжении в обеспечении механизмов их взаимодействия, которые максимально выражены при симпатикотонии и могут приводить к дезадаптации и срыву регуляции.

Общее число сильных внутри- и межсистемных связей у больных ГН с нормотонией равно 32, при этом доминирующими в их структуре являются прямые корреляции (внутрисистемные – 8–53,3%, межсистемные – 14–82,3%), обратные составляют 31,2%.

При парасимпатикотонии общее число сильных связей увеличивается в 2 раза по сравнению с нормотонией. В их структуре прямые и обратные корреляции уравновешены (прямые – 46,9%, обратные – 53%). При этом удельный вес прямых внутрисистемных корреляций по сравнению с контролем практически не меняется (50%), а межсистемных (45,4%) снижается в 1,8 раза. У пациентов с симпатикотонией общее число сильных связей по сравнению с контролем увеличивается в 2,6 раза. Они представлены преимущественно обратными связями. При этом удельный вес прямых внутрисистемных корреляций снижается в 1,5 раза, а прямых межсистемных – в 1,6 раза. Трансформация направления связей между функциональными параметрами и преобладание отрицательных корреляций как внутри-, так и на межсистемном

уровне взаимоотношений функциональных систем является характеристикой симпатикотонического типа вегетативных регуляций. В литературе есть данные, что значительное увеличение числа существенных связей в структуре гомеостатического взаимодействия отражает наличие стресса. В то же время увеличение отрицательных корреляционных связей в структуре эффекторного взаимодействия говорит о недостаточной устойчивости функциональной организации данного процесса [17].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С позиций теории системогенеза взаимосвязи регуляторной, кардиогемодинамической, иммунной, гемопоэтической, гемокоагуляционной систем у детей школьного возраста, больных гломерулонефритом, проявляются созданием иерархических взаимоотношений эффекторов функциональных систем. Вклад тех или других механизмов в структуру гомеостатического взаимодействия различен. Каждый тип вегетативной регуляции имеет специфические функциональные основы, отличия которых определяются формами взаимодействия параметров гомеостаза. Установленные особенности взаимоотношений функциональных систем позволяют выделить парасимпатикотонический и, особенно, симпатикотонический типы вегетативных регуляций, как типы с напряжением механизмов обеспечения физиологического уровня гомеостаза при гломерулонефрите. Это целесообразно учитывать при лечении и реабилитации больных, пролонгируя сроки диспансеризации.

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Баевский РМ, Кириллов ОИ, Клецкин СЗ. Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе. Наука, М., 1984; 1 – 220
2. Рябов СИ, Рабухина ВА. В: Рябов СИ, ред. *Гломерулонефрит*. Л., 1980; 110-124
3. Сергеева КМ. Особенности течения гломерулонефрита у подростков. *Нефрология* 2000; 4 (2): 79-80
4. Тареев ЕМ. В: Тареев ЕМ, ред. *Клиническая нефрология*. М., 1983, Т.2; 5- 98.
5. Тареева ИЕ. Механизмы прогрессирования гломерулонефрита. *Тер Арх* 1997 (6): 5-10.
6. Котова ТГ. *Исходы диффузного гломерулонефрита в зависимости от особенностей его течения* Автореф. дис. ... канд. мед.наук. М., 1969; 1-16
7. Культепина ОС. *Клиника и отдаленный прогноз острого диффузного гломерулонефрита у детей*. Автореф. дис. ... д-ра мед.наук. М., 1971; 1 – 46
8. Серов ВВ. В: Тареева ИЕ, ред. *Нефрология*. М, 1995, Т.1; 130-135.
9. Шилов ЕМ. Иммунологические механизмы развития нефритов. В: Тареева ИЕ. *Нефрология: Руководство для врачей*. Медицина, М., 1989, Т.1; 125-143
10. Гавриков КВ, Глазачев ОС. Типы организации гемодинамики как критерии донозологической диагностики здоровья младших школьников. *Вопр охр мат дет* 1991; (7): 73-74
11. Гавриков КВ, Глазачев ОС. Индивидуальные особенности кардиогемодинамики детей и устойчивости к школьному эмоциональному напряжению. *Педиатрия* 1993; (4): 44-47.
12. Глазачев ОС. *Физиологический анализ эмоционального напряжения и адаптации ребенка шести лет к обучению в школе*. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Волгоград, 1988; 1-16
13. Глазачев ОС. *Закономерности мультипараметрического взаимодействия функциональных систем у детей в радиэкологически неблагоприятной среде*. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1997; 1-43
14. Игнатова МС, Вельтищев ЮЕ. *Детская нефрология: Руководство для врачей*. Изд. 2-е. Медицина, Л., 1989; 205-210.
15. Лемешев АГ, Бардин ЕВ. Изменения центральной гемодинамики у больных гипертонической формой хронического гломерулонефрита при физической нагрузке. *Здравоохранение Белоруссии* 1986 (2): 30-35.
16. Мовчан ЕА, Валентик МФ, Сидорова ЛД, Тов ИЛ. Исходы и прогнозирование течения острого гломерулонефрита. *Тер Арх* 1990; 62 (6): 18-22
17. Глазачев ОС. *Закономерности мультипараметрического взаимодействия функциональных систем у детей в радиэкологически неблагоприятной среде*. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1997; 1-43
18. Никитин СА. *Закономерности системной организации механизмов гомеостаза и их роль в обеспечении кровообращения*. Автореф. дис. ... д-ра мед.наук. М., 1991; 1-45
19. Сергеева КМ. Особенности течения гломерулонефрита у подростков. *Нефрология* 2000 4 (2): 79-80.
20. Осадшая ЛБ. *Системные механизмы оптимизации и адаптации кардиогемодинамики человека*. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Волгоград, 1997; 1- 39
21. Ратнер МЯ, Федорова НД. Прогностическое значение морфологического типа хронического гломерулонефрита и тубулоинтерстициальных изменений в зависимости от клинического типа заболевания. *Тер Арх* 1997; (6): 10-13.
22. Румянцев АШ. Особенности обмена белков у больных с хроническим гломерулонефритом. *Нефрология* 2001; 5(1): 7-18
23. Шулутко БИ. *Патология почек: Клинико-морфологическое исследование*. Л., 1983; 67-86

Поступила в редакцию 16.09.2002 г.

© Е.Ю.Бонитенко, Р.В.Бабахянян, А.М.Есяян, 2003  
УДК [66.062.52-099:66.062.5].001.5

*Е.Ю. Бонитенко, Р.В. Бабахянян, А.М. Есяян*

## ВЛИЯНИЕ ИНГИБИТОРОВ АЛКОГОЛЬДЕГИДРОГЕНАЗЫ НА БИОХИМИЧЕСКИЕ И ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ОТРАВЛЕНИЯХ ЭТИЛЕНГЛИКОЛЕМ И ЕГО ЭФИРАМИ

*E.Yu.Bonitenko, R.V.Babakhanyan, A.M.Essaian*

## EFFECTS OF ALCOHOL DEHYDROGENASE INHIBITORS ON BIOCHEMICAL AND HISTOLOGICAL CHANGES IN EXPERIMENTAL POISONINGS WITH ETHYLENE GLYCOL AND ITS ETHERS

Кафедра судебной медицины и правоведения, курс клинической нефрологии и диализа Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Россия

### РЕФЕРАТ

**ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ** – изучение влияния ингибиторов алкогольдегидрогеназы (АДГ), амида изовалериановой кислоты (АИК) и этанола на основные биохимические показатели и гистологические изменения при острых пероральных отравлениях этиленгликолем (ЭГ) и его метиловым и этиловым эфирами. **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.** Работа выполнена на 240 беспородных белых крысах-самцах массой 140 - 180 г разводки питомника Рапполово. ЭГ и его монометиловый (метилцеллозольв; МЦ) и моноэтиловый (этилцеллозольв; ЭЦ) эфиры вводились однократно внутривентрикулярно в дозе, равной 1,0 LD<sub>50</sub> (6928 ± 352, 1761 ± 204, 2643 ± 316 мг/кг соответственно). В качестве ингибиторов АДГ применяли бесконкурентный ингибитор АИК, а для субстратного ингибирования – этиловый спирт. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Было установлено, что при интоксикациях этими веществами биохимические изменения носят схожий характер и отличаются не качественно, а количественно. Наиболее выраженными они были при интоксикациях ЭГ, а ведущими среди них являлись изменения, характеризующие поражение почек (повышение концентрации азотистых шлаков) и печени (увеличение активности аминотрансфераз, щелочной фосфатазы и концентрации билирубина). Гистологические изменения при отравлениях ЭГ и его эфирами также носили сходный характер и были более выражены при интоксикациях гликолем. Применение этанола и АИК значительно уменьшало выраженность как биохимических, так и гистологических изменений, вызываемых ЭГ и его эфирами. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Полученные нами данные позволяют говорить о том, что перспективным направлением совершенствования антидотной терапии этих интоксикаций является использование специфических ингибиторов АДГ.

**Ключевые слова:** острые отравления, этиленгликоль, эфиры этиленгликоля, метилцеллозольв, этилцеллозольв, ингибиторы алкогольдегидрогеназы, этанол, амид изовалериановой кислоты.

### ABSTRACT

**THE AIM** of the work was to investigate the effects of alcohol dehydrogenase (ADG) inhibitors, isovaleric acid amid (IAA) and ethanol on main biochemical indices and histological alterations in acute peroral poisonings with ethylene glycol (EG) and its methyl and ethyl ethers. **MATERIAL AND METHODS.** The work was fulfilled in 240 white male rats (body mass 140- 180 g) got from animal nursery Rappolovo. EG and its monomethyl (methyl cellosolv) and monoethyl (ethyl cellosolv) ethers were given as a single intragastric dose equal to 1.0 LD<sub>50</sub> (6928±352, 11761±204, 2643±316 mg/mg respectively). A noncompetitive inhibitor of IAA was used as ADG inhibitors, and ethyl alcohol - for the substrate inhibition. **RESULTS.** It was found that intoxications with these substances result in biochemical changes of a similar character and differ not qualitatively but quantitatively. They were more pronounced in EG intoxications, the leading among them being changes showing lesion of the kidneys (higher concentration of nitrogenous metabolites) and liver (increased activity of aminotransferases, alkaline phosphatase and concentration of bilirubin). The histological alterations caused by poisonings with EG and its ethers were of a similar character and were more pronounced in intoxications with glycol. The administration of ethanol and IAA considerably decreased the degree of both biochemical and histological changes caused by EG and its ethers. **CONCLUSION.** The data obtained suggest that using specific ADG inhibitors is a perspective direction of the improvement of antidotal therapy of such intoxications.

**Key words:** acute poisonings, ethylene glycol, ethylene glycol ethers, methyl cellosolv, ethyl cellosolv, alcohol dehydrogenase inhibitors, ethanol, isovaleric acid amid.

### ВВЕДЕНИЕ

Исследованию патогенеза интоксикации этиленгликолем (ЭГ) посвящено значительное количество работ, благодаря которым многие аспекты данного вопроса изучены достаточно подробно. ЭГ

считается протоплазматическим и сосудистым ядом, вызывающим поражение нервной системы, паренхиматозных органов (особенно почек) и желудочно-кишечного тракта [1, 2].

Механизм токсического действия ЭГ достаточ-

но сложен. В нем принято выделять эффекты, обусловленные действием неизменной молекулы яда и продуктами его биотрансформации. С действием неизменной молекулы связаны наркотические свойства, а также высокая осмотическая активность яда и, по-видимому, его метаболитов, что способствует перераспределению жидкости по осмотическому градиенту с развитием гидropической дегенерации клеток [3, 4].

Однако токсические свойства ЭГ в основном определяются продуктами его биотрансформации [5]. Известно, что большая часть поступающего в организм ЭГ подвергается биотрансформации преимущественно в печени. На первом этапе ЭГ метаболизируется НАД-зависимой алкогольдегидрогеназой в гликолевый альдегид. Дальнейший распад ЭГ происходит под влиянием альдегидоксидазы или альдегиддегидрогеназы (АльДГ), которая трансформирует гликолевый альдегид в гликолевую кислоту, а последняя при участии ЛДГ превращается в глиоксильную кислоту и т.д. [5–7].

Токсичность основных продуктов биотрансформации ЭГ распределяется следующим образом: глиоксильная кислота > гликолевый альдегид > оксалат > гликолевая кислота. Все указанные вещества, кроме самого ЭГ, способны угнетать дыхание, окислительное фосфорилирование и синтез белка [8–10]. Определенное значение в токсичности ЭГ играет щавелевая кислота, которая обнаруживается в виде кристаллов оксалата кальция в моче, ткани почек, головного мозга [11,2]. Некоторые авторы даже объясняют ОПН у отравленных ЭГ механической блокадой этими кристаллами извитых канальцев [2,12].

Изучение механизмов токсического действия эфиров ЭГ (целлозольвов) находится в стадии разработки. Так, если в отношении ЭГ токсификация этого соединения в организме признается практически всеми авторами, то для эфиров ЭГ эта закономерность однозначно не декларируется. Однако большинство исследований, посвященных токсикологии целлозольвов, в той или иной мере затрагивает вопрос об их биотрансформации и связи ее с токсичностью. Основным путем биотрансформации целлозольвов на сегодняшний день считается окисление спиртовой группы с образованием соответствующих альдегидов и кислот [13–16].

В связи с тем, что ЭГ и, вероятно, его эфиры подвергаются в организме токсификации (образованию в процессе биотрансформации более токсичных продуктов, чем исходное вещество), является обоснованным использование в качестве антидотов при этих интоксикациях ингибиторов

метаболизма спиртов [5, 17]. В настоящее время в качестве антидота при отравлениях ЭГ используется этанол, конкурирующий с ядом за АДГ. Однако, как известно из литературы, высокие дозы этанола также могут оказывать выраженное токсическое воздействие. Поэтому обоснованным является изучение других веществ, способных тормозить токсификацию ЭГ и его эфиров и лишенных недостатков этанола [18]. К подобным соединениям относятся ингибиторы АДГ – главного фермента, отвечающего за первый этап биотрансформации ЭГ и его эфиров. В качестве ингибитора АДГ нами был выбран амид изовалериановой кислоты (АИК), обладающий низкой собственной токсичностью.

Целью данной работы являлось изучение морфологических и биохимических изменений при острых пероральных отравлениях ЭГ и его эфирами, а также влияние на них ингибиторов АДГ в условиях эксперимента.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Работа выполнена на 240 беспородных белых крысах – самцах массой 140–180 г. разводки питомника Рапполово. ЭГ и его монометильный (метилцеллозольв; МЦ) и моноэтиловый (этилцеллозольв; ЭЦ) эфиры вводились однократно внутривентрикулярно в дозе, равной  $1,0 \text{ ЛД}_{50}$  ( $6928 \pm 352$ ,  $1761 \pm 204$ ,  $2643 \pm 316$  мг/кг соответственно).

В качестве ингибиторов АДГ применяли бесконкурентный ингибитор АИК, а для субстратного ингибирования – этиловый спирт. Ингибиторы вводили внутривентрикулярно через 1 час после затравки в течение суток: АИК в разовой дозе 250 мг/кг через каждые 6 часов; этанол – в виде 30% раствора по схеме, позволяющей поддерживать его концентрацию в крови не ниже 28,2 – 30,4 ммоль/л.

В предварительных экспериментах было установлено, что применение ингибиторов АДГ приводило к увеличению  $\text{ЛД}_{50}$  всех изучавшихся веществ. При этом введение АИК было более эффективным, чем этанола – индекс терапевтической эффективности составлял 1,42; 1,66; 1,68 и 1,23; 1,23; 1,31 для ЭГ, МЦ и ЭЦ соответственно.

Забор материала для биохимических и морфологических исследований осуществлялся у наркотизированных гексеналом (125 мг/кг) лабораторных животных на 1, 3, 7-е сутки интоксикации.

Для проведения биохимических исследований кровь забиралась из брюшной аорты. Исследования проводили на приборе фирмы Technicon Instruments Corporation. Изучалась активность аспарат- (АсАТ) и аланинаминотрансферазы (АлАТ), щелочной фос-

**Биохимические показатели при интоксикациях этиленгликолем в дозе 1,0ЛД<sub>50</sub>  
и применении ингибиторов АДГ ( $\bar{X} \pm m$ )**

Показатели	Норм. величины	Используемые ингибиторы								
		контроль			этанол			АИК		
		время с момента введения ЭГ (в сутках)								
	1	3	7	1	3	7	1	3	7	
АсАТ(ммоль ч <sup>-1</sup> л <sup>-1</sup> )	1,46± 0,04	1,27*± 0,03	2,85*± 0,04	1,76*± 0,08	2,04*± 0,14	3,58*± 0,17	3,05*± 0,18	1,21± 0,16	2,85*± 0,10	2,61*± 0,13
АлАТ(ммоль ч <sup>-1</sup> л <sup>-1</sup> )	0,92± 0,09	0,45*± 0,23	3,41*± 0,44	2,66*± 0,49	14,53*± 1,24	12,11*± 1,04	7,97*± 0,61	3,06*± 0,93	2,11*± 0,51	0,73± 0,24
Общий билирубин (мкмоль/л)	1,32± 0,44	3,96*± 0,22	6,16*± 0,22	3,52*± 0,24	5,50*± 0,01	7,92*± 0,89	5,83*± 0,81	3,96*± 0,24	4,40*± 0,11	3,80*± 0,05
Креатинин (ммоль/л)	0,060± 0,001	0,088*± 0,004	0,196*± 0,002	0,126*± 0,008	0,150*± 0,006	0,083*± 0,005	0,102*± 0,008	0,096*± 0,009	0,088*± 0,004	0,074*± 0,004
Азот мочевины (ммоль/л)	6,56± 0,37	15,44* 2,23	23,44*± 2,92	18,72*± 0,92	27,04*± 0,25	16,08*± 1,65	12,52*± 1,61	15,12*± 2,23	10,64*± 2,92	8,32± 0,92
Глюкоза (ммоль/л)	5,91± 0,18	2,29*± 0,21	5,79± 0,21	5,29± 0,06	2,50*± 0,42	6,46± 0,20	5,36± 0,24	3,60*± 0,48	8,42*± 0,28	5,85± 0,29
Калий (ммоль/л)	5,2± 0,1	7,9*± 0,3	7,8*± 0,3	6,4*± 0,2	8,2*± 0,1	7,6*± 0,2	7,5*± 0,5	6,8*± 0,2	5,2± 0,3	5,3± 0,6
Натрий (ммоль/л)	149,2± 0,7	155,2*± 0,4	136,6*± 0,6	142,6± 3,4	157,4*± 1,3	142,4*± 0,7	141,3*± 0,5	152,2± 3,2	146,2± 0,9	155,8*± 1,1

\* - различие с нормой достоверно (p < 0,05).

фатазы (ЩФ), а также содержание общего билирубина, глюкозы, креатинина, азота мочевины, калия и натрия в сыворотке крови.

Объектом для гистологических исследований являлись: печень, почки, головной мозг экспериментальных животных. Органы животных фиксировались в 10% растворе нейтрального формалина в течение 10 дней. Затем препараты окрашивались гематоксилин-эозином.

Статистическая обработка результатов проводилась – по t – критерию Стьюдента, корреляцион-

ный анализ осуществлялся с помощью коэффициента Пирсона.

### РЕЗУЛЬТАТЫ

При изучении биохимических показателей сыворотки крови животных, отравленных ЭГ, установлено, что интоксикация сопровождается повышением активности аминотрансфераз, концентрации билирубина, нарастанием уровня азотистых шлаков (креатинина, азота мочевины), гиперкалиемией, а в первые сутки после введения яда и гипогликемией (табл.1).

Таблица 2

**Биохимические показатели при интоксикациях метилцеллозольвом в дозе 1,0ЛД<sub>50</sub>  
и применении ингибиторов АДГ ( $\bar{X} \pm m$ )**

Показатели	Норм. величины	Используемые ингибиторы								
		контроль			этанол			АИК		
		время с момента введения МЦ (в сутках)								
	1	3	7	1	3	7	1	3	7	
АсАТ(ммоль ч <sup>-1</sup> л <sup>-1</sup> )	1,46± 0,04	1,94± 0,19	0,80*± 0,05	3,00*± 0,01	4,03*± 0,52	0,90*± 0,16	1,61± 0,84	1,76*± 0,09	1,59± 0,12	3,49*± 0,09
АлАТ(ммоль ч <sup>-1</sup> л <sup>-1</sup> )	0,92± 0,09	2,17*± 0,45	0,43*± 0,14	3,14*± 0,31	25,81*± 3,00	5,51*± 1,25	4,05*± 0,61	3,79*± 0,28	4,98*± 0,91	2,19*± 0,14
Общий билирубин (мкмоль/л)	1,32± 0,44	2,64*± 0,47	3,74*± 0,22	4,62*± 0,47	3,08*± 0,70	4,40*± 1,18	6,84*± 0,81	2,86*± 0,47	3,30*± 0,11	3,74*± 0,22
Креатинин (ммоль/л)	0,060± 0,001	0,108*± 0,004	0,062± 0,002	0,086*± 0,002	0,122*± 0,011	0,084*± 0,004	0,104*± 0,027	0,122*± 0,006	0,068± 0,006	0,008*± 0,002
Азот мочевины (ммоль/л)	6,56± 0,37	11,92* 3,26	6,88± 0,60	12,64*± 1,89	26,32*± 6,30	11,52*± 1,29	8,56± 1,48	7,36± 1,03	12,64*± 4,20	12,60*± 7,20
Глюкоза (ммоль/л)	5,91± 0,18	3,75*± 0,27	5,05± 0,53	2,88± 0,39	5,52± 0,32	6,31± 0,23	6,79± 0,55	3,89*± 0,46	5,46± 0,43	4,76*± 0,10
Калий (ммоль/л)	5,2± 0,1	5,3± 0,1	4,4*± 0,1	6,1*± 0,3	6,1*± 0,3	6,0± 0,5	6,4*± 0,3	5,5± 0,2	4,8± 0,2	6,0± 0,3
Натрий (ммоль/л)	149,2± 0,7	131,1*± 1,3	143,4*± 0,9	145,0± 0,6	139,2*± 0,9	137,0*± 1,1	135,1*± 2,2	133,1*± 1,3	143,4± 0,9	153,8*± 1,1

\* - различие с нормой достоверно (p < 0,05).

**Биохимические показатели при интоксикациях этилцеллозольвом в дозе 1,0ЛД<sub>50</sub> и применении ингибиторов АДГ и АльДГ (X±m)**

Показатели	Норм. величины	Используемые ингибиторы								
		контроль			этанол			АИК		
		время с момента введения ЭЦ (в сутках)								
		1	3	7	1	3	7	1	3	7
АсАТ(ммоль ч <sup>-1</sup> л <sup>-1</sup> )	1,46± 0,04	2,58*± 0,22	1,15± 0,12	1,55± 0,09	6,48*± 0,31	0,95*± 0,21	1,55± 0,16	1,75± 0,09	1,34± 0,09	1,75± 0,16
АлАТ(ммоль ч <sup>-1</sup> л <sup>-1</sup> )	0,92± 0,09	3,65*± 0,57	3,60*± 1,30	3,23*± 0,29	3,94*± 1,0	6,09*± 1,30	2,75*± 1,25	4,11*± 1,25	1,39± 0,29	2,67± 0,70
Общий билирубин (мкмоль/л)	1,32± 0,44	5,28*± 0,32	1,98± 0,34	3,52*± 0,44	2,64*± 0,24	5,75*± 0,66	2,86*± 0,66	4,40*± 0,99	1,76± 0,23	3,96*± 0,69
Креатинин (ммоль/л)	0,060± 0,001	0,096*± 0,014	0,090*± 0,013	0,072± 0,002	0,120*± 0,009	0,090*± 0,009	0,100*± 0,013	0,072± 0,007	0,068± 0,004	0,084*± 0,002
Азот мочевины (ммоль/л)	6,56± 0,37	32,16* 5,57	20,00*± 6,16	8,80± 1,12	33,92*± 3,260	16,48*± 2,40	5,28± 0,69	7,68± 0,32	9,28*± 0,64	9,76*± 0,27
Глюкоза (ммоль/л)	5,91± 0,18	9,64± 2,49	6,26± 0,09	4,13± 0,27	4,62± 0,25	6,02± 0,59	7,84*± 0,40	4,39± 0,36	6,55± 0,25	3,48± 0,09
Калий (ммоль/л)	5,2± 0,1	5,7± 0,3	5,1± 0,4	8,8*± 0,5	5,6± 0,7	5,9± 0,7	6,6± 0,8	4,7± 0,5	6,2± 0,7	9,4*± 0,1
Натрий (ммоль/л)	149,2± 0,7	135,8*± 1,0	143,8± 1,4	143,6*± 0,8	141,0*± 0,8	140,0*± 0,3	136,8*± 0,4	136,4*± 2,7	146,2± 1,1	155,2± 1,0

\* - различие с нормой достоверно (p < 0,05).

При введении этанола сдвиги показателей, характеризующих функцию печени (аминотрансферазы, билирубин) несколько более выражены, а отражающих состояние почек (азот мочевины, креатинин) – менее значительны, чем в предыду-

щей группе животных. Применение этанола не устраняет гиперкалиемию и раннюю гипогликемию.

При введении экспериментальным животным АИК сдвиги АсАТ несколько более выражены, а активность АлАТ нормализуется быстрее, чем в контроле. Заметно менее отчетливы изменения уровня азотистых шлаков, концентрации калия в крови, начальная гипогликемия.

Изменение биохимических показателей крови при отравлениях целлозольвами (табл. 2 и 3) в целом сходны с таковыми у животных с интоксикациями ЭГ, но значительно менее выражены. Исключение составляют показатели АлАТ при отравлениях ЭЦ. При этой интоксикации в 1-е сутки отмечена также отчетливая гипергликемия.

Применение этанола и при отравлениях целлозольвами вызывает несколько более выраженную гиперферментемию и гипербилирубинемию; кроме того, отмечается тенденция к увеличению уровня креатинина сыворотки. Несколько более высокая, чем в контроле, регистрируется активность АлАТ при использовании АИК, а показатели креатинина крови после применения АИК практически не отличаются от величин контрольной группы.

Таким образом, тяжелые отравления ЭГ и его эфирами сопровождаются отклонениями от нормального уровня ряда биохимических показателей сыворотки крови, свидетельствующих, главным образом, о гепато- и нефротропном действии этих веществ. Подобные свойства, судя по биохимическим сдвигам, более выражены у ЭГ.

При изучении морфологических изменений при

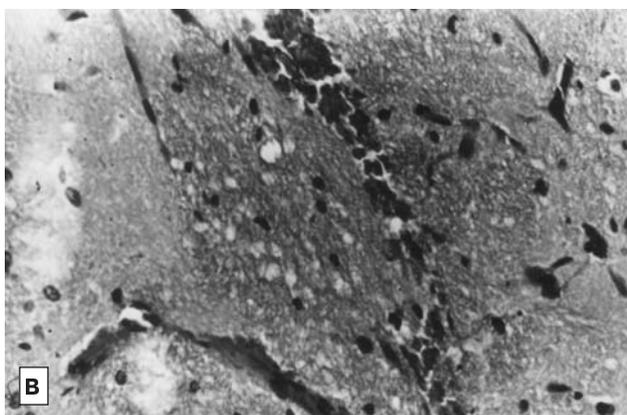
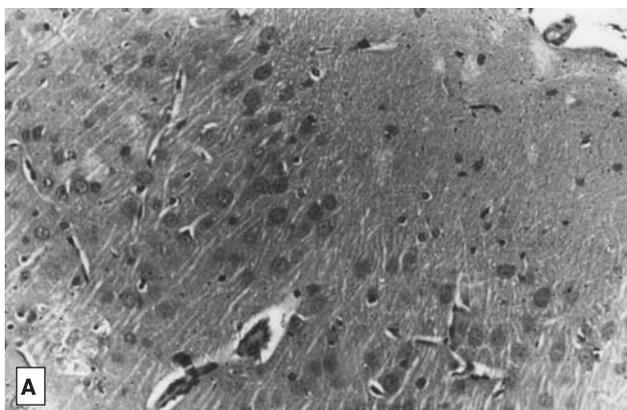


Рис. 1. Отравление этиленгликолем (3-и сутки). Головной мозг: А – увеличение 450; полнокровие сосудов коры и мягких мозговых оболочек, умеренно выраженный периваскулярный и перичеселлюлярный отек. В - увеличение 600; очаговое кровоизлияние.

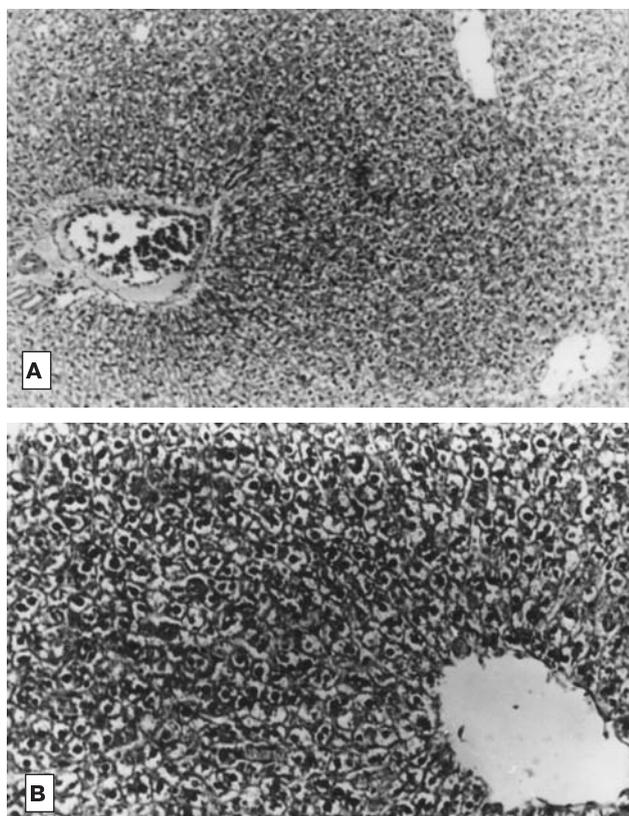


Рис. 2. Отравление этиленгликолем (3-и сутки). Печень: А – увеличение – 200; выраженное расширение центральных вен и их опустошение, полнокровие вен триад. В – увеличение 500; дисконкомплексация балочного строения, центрилабулярный некроз, выраженная (гидропическая) вакуольная дистрофия гепатоцитов.

интоксикациях ЭГ и его эфирами было установлено, что наиболее значительными они были при отравлении этиленгликолем. Через сутки после введения яда отмечается умеренное полнокровие сосудов головного мозга, центральных вен печени, в почках наблюдается незначительное набухание нефроцитов. Выраженные морфологические изменения отмечаются через 3 суток. Так, в головном мозге определяется полнокровие мозговых оболочек и коры, умеренный периваскулярный отек и очаговые кровоизлияния (рис.1). В печени констатируется расширение центральных вен, часть из которых полнокровна, в то время как другая часть не содержит эритроцитов, вены триад полнокровны, полная дисконкомплексация балочного строения, отдельные центрилобулярные некрозы (рис.2). В почках полнокровие капилляров клубочков, расширение и полнокровие сосудов преимущественно коркового вещества, зернистая дистрофия нефроцитов, некробиоз канальцев, множественные кристаллы оксалата кальция в их просвете (рис.3).

Применение АИК оказывает отчетливое нормализующее влияние на гистологическую картину органов. Так, в ткани мозга констатируется умеренное полнокровие. Полнокровие отмечается

в печени, других изменений в ткани органа не наблюдается. В почках явления дистрофии и некробиоза канальцев выражены значительно меньше, а кристаллы оксалатов встречаются в единичных полях зрения.

Морфологические изменения тканей животных, отравленных целлозольвами, менее выражены, чем при отравлениях ЭГ. Так, через сутки отмечается полнокровие вен печени, картина других органов не изменена. Через 3 суток гистологические изменения наиболее выражены. В эти сроки отмечаются периваскулярный отек головного мозга, резкое полнокровие центральных вен печени, отек пространства Диссе, зернистая (белковая) дистрофия гепатоцитов, выраженное полнокровие сосудов коркового и мозгового вещества почек, набухание и зернистая дистрофия нефроцитов. Через 7 суток происходит частичное восстановление гистологической картины.

Как и при интоксикациях ЭГ, введение целлозольвов экспериментальным животным АИК положительно сказывается на морфологии органов, однако это влияние не столь отчетливо и проявля-

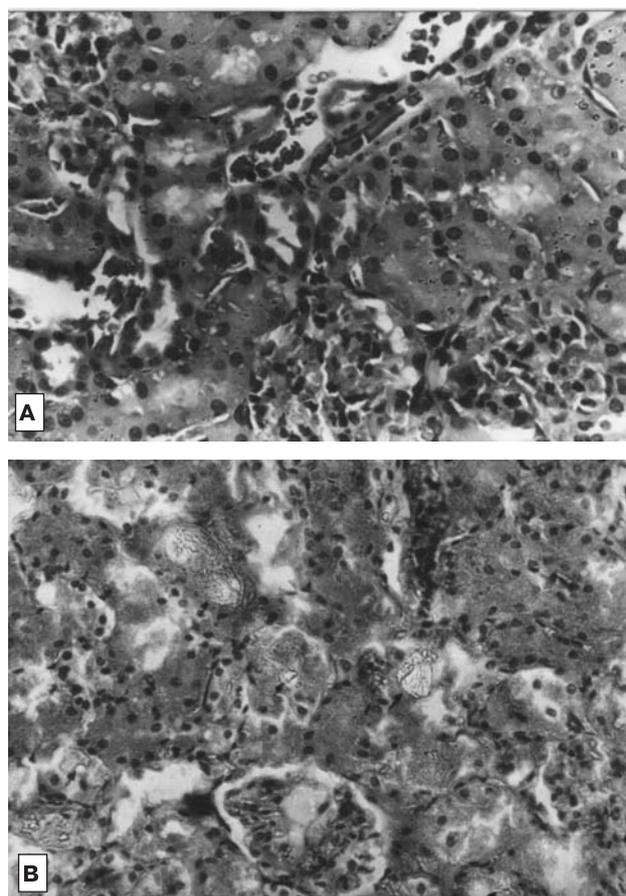


Рис. 3. Отравление этиленгликолем (3-и сутки). Почка: А – увеличение 600; полнокровие капилляров клубочков, расширение и полнокровие сосудов преимущественно коркового вещества, зернистая дистрофия нефроцитов. В – увеличение – 250; канальцевый некроз, кристаллы оксалата кальция.

ется, в основном, снижением степени полнокровия тканей и выраженности дистрофических изменений гепатоцитов и клеток почек.

### ОБСУЖДЕНИЕ

Известно что клиническая картина отравлений ЭГ характеризуется проявлениями токсической энцефалопатии, поражениями желудочно-кишечного тракта, метаболического ацидоза, а позднее – токсической нефро- или гепатонефропатии с острой почечной или почечно-печеночной недостаточностью, при тяжелых интоксикациях возможно развитие дистрофии миокарда, экзотоксического шока, отека легких и т.д. [19–21]. При гибели пострадавших в 1 – 2-е сутки интоксикации наиболее выражены сосудистые расстройства, особенно в ткани головного мозга – венозное полнокровие, ангиоспастическая ишемия, кровоизлияния, а также выраженный отек; могут обнаруживаться кристаллы оксалата кальция. Также характерны дистрофические изменения нервных клеток и клеток паренхиматозных органов [19, 21]. Позднее наиболее выраженные морфологические изменения обнаруживаются в печени и почках. Характерный признак отравлений ЭГ – двухсторонние субтотальные или тотальные корковые некрозы. При гистологическом исследовании печени – гидрорическая дистрофия и центрилобулярные некрозы гепатоцитов [21, 22].

Проявления интоксикации целлозольвами, судя по немногочисленным данным литературы, связаны с поражениями головного мозга, паренхиматозных органов (печени, почек), желудочно-кишечного тракта и метаболическим ацидозом.

Сопоставление полученных нами данных с литературными позволяет считать адекватной выбранную нами экспериментальную модель – по топику и характеру морфологических изменений, сдвигам биохимических показателей она близка к тяжелым отравлениям человека ЭГ и его эфирами.

Известно, что первый этап биотрансформации ЭГ в организме человека осуществляется АДГ. Аналогичная точка зрения высказывается и в отношении эфиров ЭГ [23–26]. Тесно связан с этим процессом и патогенез интоксикации, обусловленной более токсичными, чем исходное соединение, метаболитами. Полученные нами данные на экспериментальной модели подтверждают эту точку зрения – введение экспериментальным животным этанола и АИК приводит к снижению летальности, менее выраженным морфологическим и биохимическим изменениям.

Различия между этанолом и АИК состоят в характере и спектре ингибирующего действия. Так,

этанол конкурирует с другими спиртами за АДГ и другие алкогольметаболизирующие ферменты (каталазу, ксантинооксидазу и микросомальную систему) – его ингибирующий эффект зависит от сродства энзима и соотношения концентраций конкурирующих спиртов. В отличие от этанола АИК не конкурирует с субстратом за активный центр фермента, эффект его меньше зависит от концентрации и сродства субстрата. Кроме того, АИК подавляет только АДГ, не влияя существенно на способность других ферментов метаболизировать спирты.

Учитывая изложенное, можно полагать, что метаболическая активация ЭГ и его эфиров не зависит существенно от деятельности других энзимов, способных метаболизировать алкоholes и определяется в основном АДГ. Кроме того, ингибирующее действие АИК более выраженное и стойкое, чем у использованных нами доз этанола.

Влиянию ингибиторов метаболизма ЭГ и его эфиров на исследованные показатели внутренней среды организма трудно дать однозначную оценку, поскольку характер сдвигов различен в зависимости от использованного ингибитора и токсического агента. Кроме того, как было показано ранее, сами ингибиторы способны вызывать определенные биохимические изменения у интактных животных. При интерпретации результатов нельзя не учитывать и еще одно обстоятельство – более высокую летальность в контрольной группе, значительная часть животных которой погибает в течение 3 суток. У животных, получавших ингибиторы, выживаемость значительно выше. Следовательно, выявленные биохимические сдвиги нельзя рассматривать изолированно, в отрыве от влияния изучавшихся препаратов на показатели летальности. В то же время необходимо отметить, что в целом при сравнении различных ингибиторов более значительные отклонения биохимических показателей наблюдались в случае применения этанола, что, по-видимому, связано с его собственной высокой токсичностью.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. При экспериментальных отравлениях этиленгликолем, его метиловым и этиловым эфирами развиваются выраженные дистрофические и некробиотические изменения в ткани головного мозга, печени и почек, а также сдвиги биохимических показателей, отражающих в основном нарушения функции паренхиматозных органов.

2. Введение экспериментальным животным этанола и амида изовалериановой кислоты вызывает уменьшение морфологических и биохимичес-

ких изменений, а также увеличение выживаемости; наиболее выраженный лечебный эффект оказывает амид изовалериановой кислоты.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Ботиненко ЕЮ, Бабаханян РВ, Бородавко ВК и др. Отравления этиленгликолем и его эфирами. СПб, 2003
2. Nylander B, Karlsson K, Person H et al. Death and chronic renal failure (CFR) in severe ethylene glycol (EG) intoxication. *Kidney Int* 1989; 35(1): 228.
3. Гембицкий ЕВ, Козлечков ЮА, Кутулин ВП. Сроки проведения и повышение эффективности раннего гемодиализа при отравлениях этиленгликолем. *Воен Мед Журн* 1985; 2: 35-38
4. Ammar KA, Heckerling PS. Ethylene glycol poisoning with a normal anion gap caused by concurrent ethanol ingestion: importance of the osmolal gap. *Am J Kidney Dis* 1996; 27 (1): 130-133
5. Dial SM, Thrall MAH, Harmar DW. Efficacy of 4-methylpyrazole or treatment of ethylene glycol intoxication of dogs. *Am J Vet Res* 1994; 55(12): 1762-1770
6. Jacobsen D, Hewlett TP, Webb R, et al. Ethylene glycol intoxication: Evaluation of kinetics and crystalluria. *Am J Med* 1988; 84(1): 145- 152
7. Price CJ, Kimmell CA, Tyl RW, et al. The developmental toxicity of ethylene glycol in rats and mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 1985; 81(1):113-127
8. Moreau CL, Keerns W, Tomaszewski CA et al. Glycolate kinetics and hemodialysis clearance in ethylene glycol poisoning *J Clin Toxicol* 1998; 36(7): 659-666
9. Grauer GF, Thrall MA, Henre BA et al. Comparison of the effects of ethanol and 4-methylpyrazole on the pharmacokinetics and toxicity of ethylene glycol in the dog. *Toxicol Lett.* 1987; 35(2-3):307-314
10. Hewlett TP, Jacobsen D, Collins TD et al. Ethylene glycol and glycolate kinetics in rats and dogs. *Veterinary and Human Toxicology* 1989; 31(2): 116-120
11. Godolphin W, Meagher EP, Sanders HD et al. Unusual calcium oxalate crystals in ethylene glycol poisoning. *Clin Toxicol* 1980; 16(4): 479-486
12. Khan SR, Shevock PN, Hackett RL. Magnesium oxide administration and prevention of calcium oxalate nephrolithiasis. *J Urol* 1993; 149: 412-416
13. Groeseneken D, Veulemans H, Masschelein R. Urinary excretion of ethoxyacetic acid in experimental human exposure to ethylene glycol monomethyl ether. *Brit J Ind Med* 1986; 43(3): 615-619
14. Groeseneken D, Veulemans H, Masschelein R. Ethoxyacetic acid a metabolite of ethylene glycol monoethyl ether acetate in man. *Brit J Ind Med* 1987; 44(7): 488-493
15. Medinsky MA, Saugh G, Bechtold JA, Bound JA. Disposition of three glycol ethers administered in drinking water to male F 344/N rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1990; 102(3): 443-455
16. Veulemans H, Groeseneken D, Masschelein R, Van Vlem E. Field study of the urinary excretion of ethoxyacetic acid during repeated daily exposure to the ethyl ether of ethylene glycol and the ethyl ether of ethylene glycol acetate. *Scand J Work Environ Health* 1987;13(3):239-42
17. Brent J. Should 4-methylpyrazole (Fomepizol) now replace ethanol in the treatment of methanol and ethylene glycol poisoning? EACCPT, Oslo, Norway, 1997: 70
18. McMartin KE, Burna M. Kinetics of Fomepizol (4-methylpyrazole) in poisoned patients EACCPT, Oslo, Norway, 1997:70
19. Clay KL, Murphy RC. On the metabolic acidosis of ethylene glycol intoxication. *Toxicol Appl Pharmacol* 1977; 39: 39-49
20. Hewlett TP, McMartin KE, Lauro AJ et al. Ethylene glycol poisoning: The value of glycolic acid determinations for diagnosis and treatment. *J Toxicol Clin Toxicol* 1986; 24(5): 389-402
21. McChesney EW, Goldberg L. Reappraisal of the toxicology of ethylene glycol. The metabolism of labeled glycolic and glyoxylic acid in the Rhesus monkey. *Food Cosmet Toxicol* 1972; 10(4): 655-670
22. Siew S, Matta RK, Johnson M. Investigation of «crystallosis» in ethylene glycol toxicity. *Scanning Electron Microscopy* 1975; 8: 555-562
23. Ghanayem BI, Burka LT, Sanders YM. Metabolism and disposition of ethylene glycol monobutyl ether (2-butoxyethanol) in rats. *Drug Metab Dispos* 1987; 15(4): 478-484
24. Ghanayem BI, Burka J, Matthews HR. Methabolic basis of ethylene glycol monobutyl ether (2-butoxyethanol) toxicity: role of alcohol and aldehyde dehydrogenases. *J Pharmacol Exp Ther.*1987; 242(1): 222-228
25. Green CE, Gordon GR, Lin E, Cohen PM. Comparative metabolism of glycol ethers in rat and human hepatocytes. *Toxicology* 1989; 9(1): 239-241
26. Groeseneken D, Veulemans H, Masschelein R. Comparative urinary excretion of ethoxyacetic acid in man and rat after single low doses ethylene glycol monomethyl ether. *Toxicol Lett* 1988; 41(1): 57-68

Поступила в редакцию 20.01.2003 г.

© Т.В.Абрамова, Е.Г.Рыбакина, И.Г.Каюков, 2003  
УДК [616.61-002.17:54-128.4].001.5

*Т.В. Абрамова, Е.Г. Рыбакина, И.Г. Каюков*

## КОЛИЧЕСТВА КАТИОННЫХ БЕЛКОВ НЕЙТРОФИЛОВ И ЭКСПРЕССИИ КОМПЛЕМЕНТАРНЫХ И Fc $\gamma$ -РЕЦЕПТОРОВ НА ИХ МЕМБРАНЕ ПРИ IgA-НЕФРОПАТИИ

*T.V.Abramova, E.G.Rybakina, I.G.Kayukov*

## THE NUMBER OF NEUTROPHIL CATIONIC PROTEINS AND EXPRESSION OF COMPLEMENTARY AND Fc $\gamma$ -RECEPTORS ON THEIR MEMBRANE IN IgA-NEPHROPATHY

Отдел общей патологии и патофизиологии Научно-исследовательского института экспериментальной медицины РАМН, Научно-исследовательский институт нефрологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова, Россия.

### РЕФЕРАТ

**ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ** – изучить корреляции количественных и функциональных показателей нейтрофильно-гранулоцитарных клеток при IgA-нефропатии у человека с функциональным состоянием почек и биохимическим составом крови. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Исследование проведено на 15 больных IgA-нефропатией. В качестве контроля была взята группа больных не-IgA мезангиально-пролиферативным гломерулонефритом (МезПГН), состоящая из 21 человека. Количество катионных белков нейтрофилов изучалось с помощью лизосомально-катионного теста. На мембране нейтрофилов исследовалась экспрессия эритроцитарных, комплементарных и Fc $\gamma$ -рецепторов. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Выявлены корреляции интенсивности экспрессии комплементарных и Fc $\gamma$ -рецепторов на мембране нейтрофилов с уровнем протеинурии. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Полученные нами данные позволяют предполагать, что одним из механизмов развития нарушения гломерулярного фильтра при IgA-нефропатии может быть механизм, опосредованный повышенным экзоцитозом катионных белков НГ. Возможно, C3b- и Fc $\gamma$ -рецепторы мембраны НГ также участвуют в повреждении гломерулярного фильтра при IgA-нефропатии. Механизмы повреждения почечной ткани НГ при IgA-нефропатии отличаются от механизмов при МезПГН.

**Ключевые слова:** IgA-нефропатией, нейтрофил, катионные белки, C3b-рецептор, Fc $\gamma$ -рецептор.

### ABSTRACT

**THE AIM** of the investigation was to study the correlations of the quantitative and functional indices of the state of neutrophilic-granulocytic cells at IgA-nephropathy with the functional state of the kidneys and the biochemical composition of blood. **PATIENTS AND METHODS.** The investigation was performed in 15 IgA-nephropathy patients. The control group consisted of 21 patients with non-IgA mesangial-proliferative glomerulonephritis (Mes-PGN). The number of neutrophil cationic proteins was studied by the lysosomic-cationic test. Expression of erythrocytic, complementary and Fc $\gamma$ -receptors was investigated on the neutrophil membrane. **RESULTS.** The correlation of intensity of expression of the complementary and Fc $\gamma$ -receptors on the neutrophil membrane with the level of proteinuria was detected. **CONCLUSION.** The data obtained allow a suggestion that one of the mechanisms of the development of the glomerular filter in IgA-nephropathy might be a mechanism mediated by elevated exocytosis of cationic proteins of NG. C3b- and Fc $\gamma$ -receptors of NG might also be involved in injuring the glomerular filter in IgA-nephropathy. The mechanisms of injury of the renal tissue with NG in IgA-nephropathy differ from the mechanisms in Mes-PGN.

**Key words:** IgA-nephropathy, neutrophil, cationic proteins, C3b-receptor, Fc $\gamma$ -receptor.

### ВВЕДЕНИЕ

IgA-нефропатия – самая распространенная форма первичного хронического гломерулонефрита, характеризующаяся мезангиальной пролиферацией, сегментарным склерозом клубочков и преимущественно гранулярными мезангиальными отложениями IgA, иногда сопровождаемыми отложениями IgG, C3c и фибриногена в ткани почки [1].

IgA-нефропатия была выделена в особую форму гломерулонефрита в 1968 году, но до сих пор этиология этого заболевания остается неизвестной [2]. Показано наличие структурной аберрации мо-

лекулы IgA при IgA-нефропатии [3]. Результаты исследования, проведенного Т. Sano и соавт., продемонстрировали, что IgA, выделенный из крови больных IgA-нефропатией, является молекулой О-гликозилированной в шарнирной области и обладает так называемыми гломерулофильными свойствами [1]. Нарушения в строении молекулы IgA приводят к повышенному отложению иммунных комплексов с IgA в клубочках, за которым следует инфильтрация почечной ткани нейтрофильными гранулоцитами (НГ). На наличие гломерулярной нейтрофильно/моноцитарной инфильтрации

в период обострения IgA-нефропатии указывают многие авторы [4,5], хотя имеются данные, что при IgA-нефропатии лейкоцитарная инфильтрация в клубочках в основном представлена моноцитами/макрофагами [6]. Предполагается, что эти клетки участвуют в повреждении клубочков.

В литературе уделяется большое внимание оксидантным механизмам деструкции почечной ткани при IgA-нефропатии. Имеются данные о высокой продукции активных форм кислорода нейтрофилами периферической крови, приводящей к выраженным гистологическим повреждениям почечной ткани при IgA-нефропатии [7]. Считают, что повышение активности НГ при IgA-нефропатии связано с особой формой IgA. Этот измененный иммуноглобулин вызывает мобилизацию кальция и продукцию свободно-радикального кислорода НГ [8]. Кроме того, продукция перекиси водорода НГ после стимуляции агрегированным IgG или зимозаном выше у больных IgA-нефропатией [4]. Н.С. Chen и соавт. исследовали воздействие нейтрофилов, активированных N-формил-метионил-лейцил-фенилаланином, на выживаемость мезангиоцитов, продукцию эндотелина-1 и экспрессию мРНК эндотелина-1 мезангиальными клетками почечных клубочков крыс при их совместном культивировании. Показано, что НГ больных IgA-нефропатией повышали продукцию эндотелина-1 в значительно большей степени по сравнению с нейтрофилами больных мезангиально-пролиферативным гломерулонефритом (МезПГН) и здоровых доноров. Интенсивность экспрессия мРНК эндотелина-1 соответствовала степени повышения уровня эндотелина-1. Продемонстрирована гибель значительного количества мезангиальных клеток после инкубации с активированными нейтрофилами. Активированные N-формил-метионил-лейцил-фенилаланин нейтрофилы больных IgA-нефропатией продуцируют больше супероксида, чем нейтрофилы больных МезПГН и здоровых доноров. Авторы сделали вывод, что активированные N-формил-метионил-лейцил-фенилаланином нейтрофилы больных IgA-нефропатией повышают клеточную гибель и продукцию эндотелина-1 гломерулярными мезангиальными клетками через высвобождение супероксида [9].

Более точные механизмы и динамика развития повреждения почечной ткани активными формами кислорода не известны.

Нейтрофилы, по-видимому, также могут участвовать в повреждении почечной ткани при IgA-нефропатии, реализуя свои неоксидантные механизмы. Нейтрофильные гранулы содержат много гидролитических ферментов и антимикроб-

ных полипептидов, которые могут вызывать повреждение стенок сосудов. Например, катионные белки, выделенные из лизосомальных гранул нейтрофилов, повышают сосудистую проницаемость *in vivo*. Протеазы разрушают базальную мембрану сосудов *in vivo* и *in vitro* и выделенная из нейтрофилов гепараназа быстро разрушает гепаран сульфат субэндотелиального вещества *in vitro* [10].

К.Н. Lai считает, что терапевтические попытки снизить повреждение почечной ткани при данном заболевании должны быть нацелены на предотвращение появления мезангиальных IgA-отложений и восстановление повреждений, вызванных инфильтрирующими нейтрофилами и высвободившимися цитокинами [3]. Таким образом, можно заключить, что НГ принимают активное участие в развитии IgA-нефропатии, но их механизмы в патогенезе данного заболевания недостаточно ясны.

Цель настоящей работы заключается в изучении корреляций количественных и функциональных показателей нейтрофильно-гранулоцитарных клеток при IgA-нефропатии у человека с функциональным состоянием почек и биохимическим составом крови.

#### ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на 15 больных IgA-нефропатией. В качестве контроля была взята группа больных не-IgA МезПГН, состоящая из 21 человека. Все пациенты проходили обследование и лечение в нефрологических отделениях №1 и №2 клиники пропедевтики внутренних болезней Санкт-Петербургского государственного медицинского университета (СПбГМУ) им. акад. И.П. Павлова. У всех обследованных больных функция почек была сохранена. Обследование проведено до начала патогенетической терапии. Всем пациентам для установления диагноза хронического гломерулонефрита была проведена прижизненная нефробиопсия. Морфологическое исследование ткани нефробиоптата выполняли с помощью световой и иммунофлюоресцентной микроскопий. Диагноз IgA-нефропатии был поставлен на основании наличия отложений IgA,  $\lambda$ - и  $\kappa$ -легких цепей иммуноглобулинов в свежемороженых срезах почечного биоптата. У больных МезПГН отложения IgA в почечной ткани при иммунофлюоресцентном исследовании не были выявлены. Иммунофлюоресцентное исследование нефробиоптата было проведено нами в лаборатории клинической иммунологии и морфологии СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова НИИ нефрологии. Анализ срезов ткани почки на световом уровне выполняла

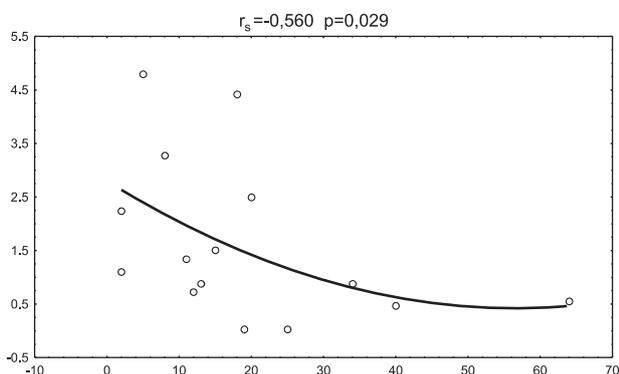


Рис. 1. Корреляция интенсивности экспрессии С3b-рецепторов на мембране НГ с уровнем суточной протеинурии у больных IgA-нефропатией (ось ординат – суточная протеинурия, г/сут; ось абсцисс – НГС3b.%).

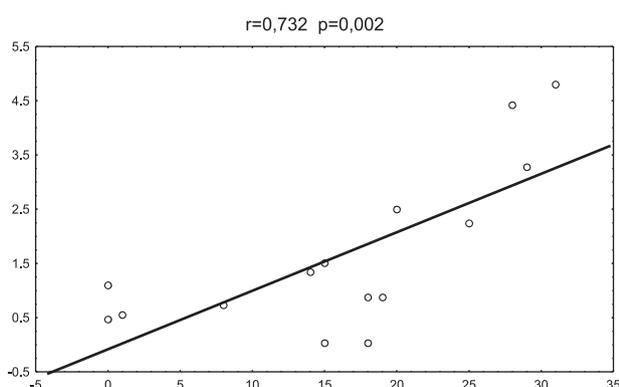


Рис. 2. Корреляция интенсивности экспрессии Fcγ-рецепторов на мембране НГ с уровнем суточной протеинурии у больных IgA-нефропатией (ось ординат – суточная протеинурия, г/сут; ось абсцисс – НГ Fcγ %).

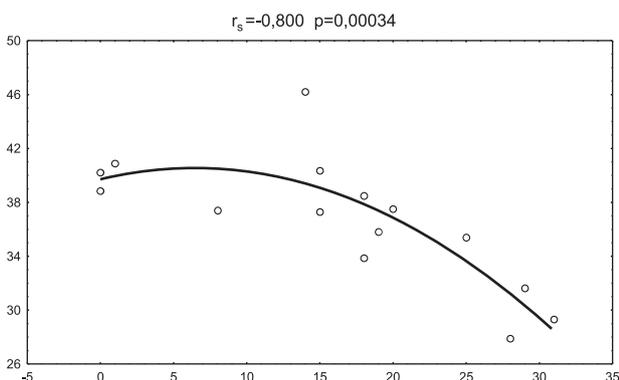


Рис. 3. Корреляция интенсивности экспрессии Fcγ-рецепторов на мембране НГ с концентрацией сывороточного альбумина – у больных IgA-нефропатией (ось ординат – альбумин, г/л; ось абсцисс – НГ Fcγ %).

с.н.с. И.К. Клемина. Изучение НГ было осуществлено на базе Отдела общей патологии и патофизиологии Научно-исследовательского института экспериментальной медицины РАМН. Забор крови для исследования НГ производили из локтевой вены в стандартных условиях (утром, натощак). Суммарное содержание катионных белков в НГ периферической крови определяли по методу В.Е. Пигаревского Лизосомально-катионным тестом

(ЛКТ) с последующим вычислением цитохимического показателя [11]. Изучение экспрессии рецепторов на мембране НГ проводили методом розеткообразования. НГ выделяли из гепаринизированной периферической крови в желатиновом градиенте. Для определения уровня экспрессии рецепторов к эритроцитам барана (Е) на мембране НГ использовали бараньи эритроциты, сохранявшиеся в консерванте Олсвера при  $t = 4^{\circ}\text{C}$  до 10 дней, после трехкратного отмывания 0,9% NaCl и разведенных средой 199 до 0,5% концентрации. Для определения комплементарных (С3b) рецепторов на мембране НГ использовали метод розеткообразования с эритроцитами барана, сенсibilизированными антителами в присутствии мышинового комплемента. В качестве гемолитической сыворотки использовали сыворотку кроликов, иммунизированных эритроцитами барана [12]. Для выявления Fcγ-рецепторов на мембране НГ использовали человеческие эритроциты резус-отрицательной АВ (4) группы крови, фиксированные в 6% растворе формалина и обработанные IgG-антителами [13]. Подсчитывали процент клеток, образующих розетки по отношению к общему количеству лейкоцитов.

У обследованных пациентов выполняли исследование общего анализа мочи с определением уровня эритроцитурии и протеинурии. Кроме того, у этих же больных определяли суточную экскрецию белка с мочой (суточная протеинурия – СП). В целях определения функций почек исследовали скорость клубочковой фильтрации (СКФ), которая оценивалась по клиренсу эндогенного креатинина. В сыворотке крови измеряли концентрацию общего белка (ОБС), альбумина, мочевины и холестерина. Все эти исследования проводились дважды, в день забора крови на изучение состояния НГ и спустя 7–10 дней.

При статистической обработке данных вычисляли коэффициенты линейной корреляции Пирсона ( $r$ ) и непараметрические коэффициенты Спирмена ( $r_s$ ). За достоверные принимались значения  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В обеих группах значение цитохимического коэффициента ЛКТ и относительного содержания НГ, экспрессирующих на своей мембране эритроцитарные, Fcγ- и С3b-рецепторы, коррелировали с данными лабораторных исследований, полученными спустя 7–10 дней после анализа функций НГ периферической крови с большей достоверностью, чем с этими же данными, полученными в день исследования функций НГ.

У пациентов IgA-нефропатией величина ЛКТ коррелировала только с уровнем эритроцитурии

( $r = -0,570$ ;  $p = 0,026$ ). У больных МезПГН такой взаимосвязи не выявлено.

Обнаружена отрицательная непараметрическая корреляция уровня экспрессии эритроцитарных рецепторов на мембране НГ со скоростью клубочковой фильтрации у пациентов с IgA-нефропатией ( $r_s = -0,567$ ;  $p = 0,027$ ). Тогда как при не-IgA МезПГН выявлена прямолинейная положительная корреляция между уровнем экспрессии эритроцитарных рецепторов на мембране НГ и СКФ ( $r=0,481$ ,  $p=0,027$ ).

У пациентов с IgA-нефропатией относительное количество НГ, несущих на своей мембране C3b-рецепторы, корреляционно связано с концентрацией белка в моче ( $r_s = -0,545$ ,  $p=0,0357$ ) и, как и следовало ожидать, с суточной протеинурией, причем с более высокой степенью достоверности (рис.1). Однако ОБС и концентрация альбумина в сыворотке крови не коррелировали с уровнем экспрессии комплементарных рецепторов на мембране НГ периферической крови.

Интенсивность экспрессии Fcγ-рецепторов на НГ при IgA-нефропатии коррелировала с концентрацией белка в моче ( $r=0,633$ ,  $p=0,011$ ) и соответственно с большей степенью достоверности, с СП (рис. 2). Относительное содержание НГ с Fcγ-рецепторами на своей мембране непараметрически связано с ОБС ( $r_s = -0,672$ ,  $p=0,0061$ ) и с концентрацией альбумина в сыворотке крови (рис.3). У больных МезПГН таких взаимосвязей не выявлено. Следует подчеркнуть, что у этих пациентов интенсивность экспрессии Fcγ-рецепторов на НГ коррелирует с количеством эритроцитов в моче ( $r=0,596$ ,  $p=0,006$ ).

Корреляций изученных нами показателей функций НГ с уровнем лейкоцитурии, содержанием мочевины и холестерина в сыворотке крови выявлено не было.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Высокая степень корреляции изменений показателей ЛКТ и выраженности эритроцитурии при IgA-нефропатии, вероятно, может быть связано с выходом катионных белков из НГ, которые могут повреждать гломерулярный фильтр. Это предположение косвенно подтверждает результаты исследований В.И. Наумовой и соавт., выявившие повышение трипсиноподобной протеазной активности и химотрипсиноподобной протеазной активности крови и мочи у детей, больных IgA-нефропатией [14]. Повышение трипсиноподобной протеазной активности может быть обусловлено присутствием в крови и моче нейтрофильного катепсина G, а химотрипсиноподобной – присутствием нейтро-

фильной эластазы. Эти данные, по мнению авторов, могли бы быть основанием для включения некоторых ингибиторов протеаз в комплексную терапию IgA-нефропатии.

Известно, что поражение почечной ткани при хроническом гломерулонефрите проявляется протеинурией. В 1997 году J.B. Lefkowitz были опубликованы данные, полученные на модели экспериментального гломерулонефрита. Показано, что миграция НГ в почечную ткань является комплементзависимой и опосредуется активацией β2-интегина [15]. При IgA-нефропатии нами выявлено, что концентрация белка в моче и уровень СП отрицательно коррелируют с относительным количеством в периферическом русле НГ, несущих C3b-рецепторы, которые соответствуют CD11b/CD18 и принадлежат классу β2-интегинов. Интерпретировать полученные данные, не изучая количество НГ, экспрессирующих C3b-рецепторы, в почке необходимо с большой осторожностью. Не исключено, что при низком уровне этих клеток в крови их количество в почечной ткани может быть увеличено. В этом случае, возможно, это связано с миграцией НГ, несущих C3b-рецептор, в почечную ткань и их повреждающим действием на гломерулярный фильтр. Т. Tang и соавт. (1997) на экспериментальной модели гломерулонефрита доказали усиление повреждения почечной ткани НГ активированными иммунными комплексами, адгезия которых была обусловлена поддерживающим эффектом C3b-рецептора. В этой же работе Т. Tang и соавт. указывают на функциональное взаимодействие Mac1 с Fcγ-рецепторами на мембране НГ [16]. Это объясняет полученные нами данные, касающиеся корреляции концентрации белка в моче, СП и интенсивности экспрессии Fcγ-рецепторов на мембране НГ.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные нами данные позволяют предполагать, что одним из механизмов развития нарушения гломерулярного фильтра при IgA-нефропатии может быть механизм, опосредованный повышенным экзоцитозом катионных белков НГ. Возможно, C3b- и Fcγ-рецепторы мембраны НГ также участвуют в повреждении гломерулярного фильтра при IgA-нефропатии. Механизмы повреждения почечной ткани НГ при IgA-нефропатии отличаются от механизмов при МезПГН.

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Sano T, Hiki Y, Kokubo T et al. Enzymatically deglycosylated human IgA1 molecules accumulate and induce inflammatory cell reaction in rat glomeruli. *Nephrol Dial*

*Transplant* 2002; 17 (1): 50 –56

2. Berger J, Hinglais N Les depots intercapillaries d'IgA-IgG. *J Urol Nephrol* 1968; 74: 694-695

3. Lai KN. Future directions in the treatment of IgA nephropathy. *Nephron* 2002; 92 (2): 263-270

4. Chen HC, Tomino Y, Yaguchi Y et al. Oxidative metabolism of polymorphonuclear leukocytes (PMN) in patients with IgA nephropathy. *J Clin Lab Anal* 1992; 6 (1): 35-39

5. Kincaid-Smith P, Nicholls K, Birchall I. Polymorphs infiltrate glomeruli in mesangial IgA glomerulonephritis. *Kidney Int* 1989; 36(6): 1108-1111

6. Soma J, Saito T, Ootaka T, Sato H, Abe K Differences in glomerular leukocyte infiltration between IgA nephropathy and membranoproliferative glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 608-616

7. Ventura MT, Gesualdo L, Capobianco V et al. Effects of in vitro nutrient supplementation on polymorphonuclear cell respiratory burst in primary IgA nephropathy. *Clin Nephrol* 1995; 43 (1): 14-19

8. Lai KN, Leung JC. Heat-aggregated IgA prepared from patients with IgA nephropathy increases calcium mobilization and superoxide production of human neutrophils in vitro. *Nephron* 1993; 64 (1): 129-135

9. Chen HC, Guh JY, Chang JM, Lai Y.H. Differential effects of FMLP-activated neutrophils from patients with IgA nephropathy enhanced endothelin 1 production of glomerular mesangial cells. *Nephron* 2001; 89 (3): 274-279

10. Matzner Y, Bar NM, Yahalom J et al. Degradation of

heparan sulfate in the subendothelial extracellular matrix by a readily released heparanase from human neutrophils: Possible role in invasion through basement membranes. *J Clin Invest* 1985; 76: 1306-1313

11. Лизосомально-катионный тест. В: Пигаревский ВЕ (ред.) *Клиническая морфология нейтрофильных гранулоцитов*. Л. 1988: 87-102

12. Петрова ИВ, Шкурко ВИ, Арапова ОЮ, Васильева ЛП. Определение розеткообразующих клеток, комплемента и комплементфиксирующих антител в клинике аутоиммунных и иммунодефицитных заболеваний. Методические рекомендации. НИИ травматологии и искусственных органов МЗ СССР. М., 1980

13. Новиков Д.Н. *Справочник по клинической иммунологии и аллергологии*. Минск: Беларусь; 1987

14. Наумова ВИ, Михайлова ЗМ, Панченко ЕЛ и др. Течение и исход IgA-гломерулонефрита. *Тер архив* 1996; 6: 82-84

15. Lefkowitz J.B. Leukocyte migration in immune complex glomerulonephritis: role of adhesion receptors. *Kidney Int* 1997; 51(5): 1469-1475

16. Tang T, Rosenkrantz A, Assmann KZM et al. A role for Mac-1 (CD11b/CD18) in immune complex-stimulated neutrophil function in vivo: Mac-1 deficiency abrogates sustained Fcγ - receptor-dependent neutrophil adhesion and complement-dependent proteinuria in acute glomerulonephritis. *J Exp Med* 1997; 186 (11): 1853-1863

Поступила в редакцию 17.06.2003 г.

© Е.Ю.Калинина, Р.В.Бабаханян, О.Д.Ягмуров, 2003  
УДК [614.824-036.88:616.612].001.5

*Е.Ю. Калинина, Р.В. Бабаханян, О.Д. Ягмуров*

## ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ МОРФОЛОГИЯ ПРОКСИМАЛЬНЫХ И ДИСТАЛЬНЫХ КАНАЛЬЦЕВ ПОЧЕК ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ОСТРОГО СМЕРТЕЛЬНОГО ОТРАВЛЕНИЯ БЫТОВЫМ ГАЗОМ

*E.Yu.Kalinina, R.V.Babakhanyan, O.D.Yagmourov*

## FUNCTIONAL MORPHOLOGY OF THE PROXIMAL AND DISTAL CHANNELS OF THE KIDNEYS IN MODELING ACUTE LETHAL POISONING WITH GAS

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

### РЕФЕРАТ

**ЦЕЛЬЮ ИССЛЕДОВАНИЯ** явилось изучение гистологических и гистохимических изменений почек при моделировании отравлений бытовым газом в эксперименте. **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.** Изменение активности НАД-Н<sub>2</sub>-дегидрогеназы, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), сукцинатдегидрогеназы (СДГ) и щелочной фосфатазы (ЩФ) оценено в проксимальных и дистальных канальцах почек белых беспородных крыс при моделировании отравлений бытовым газом. Активность ферментов оценивалась количественным цитоспектрофотометрическим способом в перинуклеарных участках цитоплазмы клеток нефротелия. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Гистохимическое исследование эпителия извитых канальцев почек экспериментальных животных позволило обнаружить существенные изменения метаболизма клеток, которые характеризовались нарушением энергетического обмена тканевого дыхания и транспортных процессов. Гистоэнзимологический анализ показал, что при токсическом воздействии газом наблюдается достоверное снижение активности ЛДГ по сравнению с контролем. Активность СДГ меняется также, однако по сравнению с ЛДГ она достоверно повышается. Активность НАД-Н<sub>2</sub>-дегидрогеназы достоверно увеличивается по сравнению с активностью данного фермента в группе контрольных животных. Отравление газом вызвало повышение активности ЩФ по сравнению с активностью фермента, зарегистрированной у контрольной группы крыс. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Процесс интоксикации бытовым газом сопровождается морфофункциональными изменениями почек, которые могут приводить к развитию почечной недостаточности.

**Ключевые слова:** бытовой газ, отравления, почки.

### ABSTRACT

**THE AIM** of the work was to study histological and histochemical alterations to the kidneys in modeling poisonings with domestic gas in experiment. **MATERIAL AND METHODS.** Changes in activity of NAD-H<sub>2</sub>-dehydrogenase, lactate dehydrogenase (LDG), succinic dehydrogenase (SDG) and alkaline phosphatase (APh) were estimated in the proximal and distal channels of the kidneys of white rats in modeling poisoning with domestic gas. Activity of the enzymes was estimated by quantitative cytospectrophotometric method in perinuclear parts of nephrotelium cell cytoplasm. **RESULTS.** The histochemical investigation of the epithelium of convoluted channels of the kidneys of experimental animals allowed to detect substantial changes of metabolism of cells characterized by impaired energy metabolism of tissue ventilation and transportation processes. A histoenzymological analysis has shown that toxic exposure to the gas resulted in a reliable reduction of LDG activity as compared with the control. Activity of SDG was also changed, but was considerably higher as compared with LDG. Activity of NAD-H<sub>2</sub>-dehydrogenase was considerably increased as compared with activity of this enzyme in the group of control animals. Poisoning with the gas resulted in higher activity of APh as compared with activity of the enzyme registered in control rats. **CONCLUSION.** The process of intoxication with domestic gas was followed by morphofunctional alterations of the kidneys which can lead to the development of renal failure.

**Key words:** domestic gas, poisoning, kidneys.

### ВВЕДЕНИЕ

Интерес к изучению влияния бытового газа на организм человека в силу распространенности самого вещества и возрастания количества острых отравлений при попадании в организм является весьма закономерным.

Клинические проявления отравлений бытовым газом очень разнообразны. В первую очередь это различные расстройства центральной нервной системы (ЦНС) – головная боль, головокружение,

ощущение тошноты, потеря сознания [1,2]. Кроме этого отмечается выраженное поражение системы кровообращения [3].

Установлено, что при вдыхании этого газа возникают значительные изменения в слизистой оболочке дыхательных путей – дистрофические, атрофические, гиперпластические процессы, сопровождающиеся воспалительными проявлениями [4].

Хотя сами по себе компоненты бытового газа – пропан, бутан, этан, метан – рассматриваются

как сравнительно мало токсичные [5], некоторые исследователи отмечают под их влиянием нарушение активности аденозинтрифосфатаз [6].

Целью настоящей работы явилось изучение гистологических и гистохимических изменений почек при моделировании отравлений бытовым газом в эксперименте.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В качестве отравляющего вещества использовался бытовой газ (ГОСТа 15860-84) для газовых плит, который через редуктор под низким давлением подавался в затравочную камеру, где размещались экспериментальные животные (беспородные белые крысы, массой 250–280 г) в течение 10–15 мин. Контрольные животные находились в обычной воздушной среде.

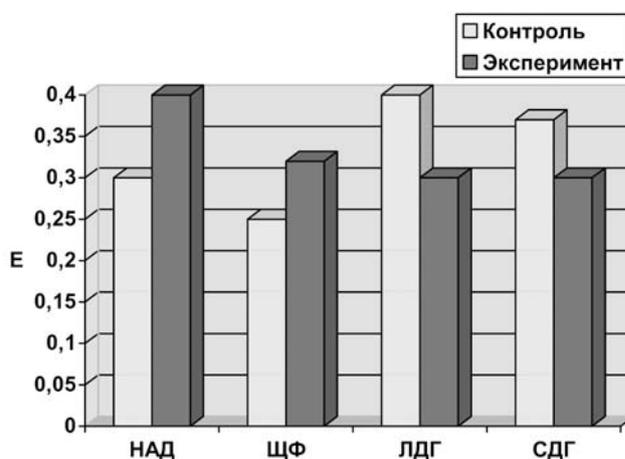
Для гистологического и гистохимического исследований забирались кусочки внутренних органов – печени, почек, легких, головного мозга.

Парафиновые срезы толщиной 5 мкм окрашивались гематоксилин-эозином, пикрофуксином по Ван Гизон и фуксилином на эластические волокна. Для постановки гистохимических реакций приготавливали 10 мкм криостатные срезы. Определяли активность НАД-Н<sub>2</sub>-дегидрогеназы, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), сукцинатдегидрогеназы (СДГ) и щелочной фосфатазы (ЩФ). Активность ферментов оценивалась количественным цитоспектрофотометрическим способом в перинуклеарных участках цитоплазмы клеток нефротелия. На каждом препарате проводилось измерение активности 50 точек.

Статистическая обработка данных проводилась по программе «Statgraph». Сравнение средних проводили с помощью критерия Стьюдента.

### РЕЗУЛЬТАТЫ

При микроскопическом исследовании почек экспериментальных животных отмечалось значительное увеличение кровенаполнения сосудистых клубочков коркового слоя и расширение сосудистой сети мозгового вещества. Со стороны канальцевого аппарата наблюдалась белковая дистрофия, при этом мозаичность структурных изменений отмечалась в эпителии как проксимальных, так и дистальных канальцев. В некоторых случаях она носила выраженный характер и сопровождалась альтерацией апикальных отделов цитоплазмы клеток. Местами мутное набухание клеток было представлено вакуольной и баллонной дистрофией, которая в эпителии извитых канальцев сопровождалась разрушением внутриклеточных структур, некрозом ядер и десквамацией эпителия в просвет трубочек. В таких участках выявлялись туболо-



Активность ферментов НАД-Н<sub>2</sub>-дегидрогеназы, ЩФ, ЛДГ, СДГ в клетках эпителия проксимальных и дистальных канальцев почек. По оси ординат – условные единицы оптической плотности. По оси абсцисс – ферменты.

рексис, отек и мелкоочаговые кровоизлияния межканальцевой интерстициальной ткани. При этом параваскулярные кровоизлияния сопровождалось отеком и разволокнением околотубулярных пространств.

Гистохимическое исследование эпителия извитых канальцев почек экспериментальных животных позволило обнаружить существенные изменения метаболизма клеток, которые характеризовались нарушением энергетического обмена тканевого дыхания и транспортных процессов (рисунк). Гистоэнзимологический анализ показал, что при токсическом воздействии газом наблюдается достоверное снижение активности ЛДГ по сравнению с контролем. Активность СДГ меняется также, однако по сравнению с ЛДГ, она достоверно повышается. Активность НАД-Н<sub>2</sub>-дегидрогеназы достоверно увеличивается по сравнению с активностью данного фермента в группе контрольных животных. Отравление газом вызвало повышение активности ЩФ по сравнению с активностью фермента, зарегистрированной у контрольной группы крыс.

### ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследований свидетельствуют о наличии выраженных морфологических изменений в гистогематическом барьере (ГГБ) почек, вызванных воздействием бытового газа. При этом быстро развивающиеся процессы деструкции различных структур нефрона полиморфны и носят характер мозаичности. Изменения ферментных систем подтверждают влияние токсиканта не только на митохондриальные, но и на цитоплазматические окислительно-восстановительные процессы почек, связанные с циклом Кребса, пентозо-фосфатным шунтом и системой анаэробного гликоли-

за. При этом если учитывать, что цикл Кребса через фумаровую кислоту связан с циклом синтеза мочевины, можно предположить, что повышение активности СДГ носит компенсаторный характер. Увеличение реабсорбции в этом случае приводит к снижению внутриканальцевого давления, облегчая клубочковую фильтрацию. Энергообеспечение транспортных процессов при этих условиях может идти по иному пути утилизации глюкозы, а именно по пути гликолиза, ключевым ферментом которого является ЛДГ.

Обнаруженная активация НАД-Н<sub>2</sub>-дегидрогеназы может свидетельствовать об увеличении энергетических потребностей клеток, направленных в условиях токсического воздействия на осуществление процессов синтеза веществ. Однако повышение ее активности может отражать и мозаичность повреждения, особенно при повышении транспорта через апикальные мембраны канальцев, маркируемого ферментом ЩФ.

Таким образом, проведенное исследование показало, что при данной модели отравления возникает тяжелое необратимое поражение почек, сопровождающееся декомпенсированным ацидозом с преобладанием метаболического компонента. Ацидотический сдвиг при этом является результатом, по-видимому, развивающейся тяжелой циркуляторной гипоксии, вызванной токсическим воздействием газа.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты позволяют считать, что интоксикация бытовым газом или его компонентами вызывает глубокие структурно-метаболические поражения почек, которые в дальнейшем могут приводить к развитию почечной недостаточности.

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Бучин ВН, Селезнев СБ. Особенности формирования и клиническая структура начальных форм пограничных нервно-психических расстройств у работников крупного газоперерабатывающего производства. *Тезисы докладов научно-практической конференции. «Экология и здоровье»*. ЧП, Пенза, 1993; 70-71
2. Сетко НП. Гигиена труда при переработке сероводородсодержащего природного газоконденсата и особенности его биологического действия на организм. *Автореф. дисс.... докт. мед. наук*. М., 1990; 45с
3. Гилев В.Г. К патоморфологии хронической интоксикации крекинг-газом (экспериментальное исследование). Уфа, 1971; 32с
4. Могош Г. Острые отравления. Диагноз и лечение. Медицинское издательство, Бухарест, 1984; 580с.
5. Томилин ВВ., Бережной РВ, Сергеев СН. О значении некоторых лечебных мероприятий для судебно-медицинской экспертизы острых отравлений этиленгликолем. *Судебно-медицинская экспертиза* 1980; (3): 51-53
6. Kandas J, Jappinen P, Sovolainen H. Exposure to hydrogen sulfide, mercaptans and sulfur dioxide in pulp industry. *Am Ind Hyg Assoc J* 1984; 45 (12): 787-790

Поступила в редакцию 18.03.2003 г.

© Н.Д.Савенкова, Ж.Г.Левиашвилли, К.А.Папаян, О.А.Семёнова, С.Ю.Куликова, Т.В.Карпова, И.В.Батракова, 2003  
УДК [616.631.11+616.5-003.829+616.28-008.1]-053.1

*Н.Д. Савенкова, Ж.Г. Левиашвилли, К.А. Папаян, О.А. Семёнова,  
С.Ю. Куликова, Т.В. Карпова, И.В. Батракова*

## ВРОЖДЕННЫЙ НЕФРОГЕННЫЙ НЕСАХАРНЫЙ ДИАБЕТ, ВИТИЛИГО, НЕЙРОСЕНСОРНАЯ ТУГОУХОСТЬ У МАТЕРИ И СЫНА: ВАРИАНТ VOGT-KOYANAGI-HARADA ИЛИ НОВЫЙ СИНДРОМ?

*N.D.Savenkova, Zh.G.Leviashvilli, K.A.Papayan, O.A.Semenova, S.Yu.Kulikova,  
T.V.Karpova, I.V.Batrakova*

## CONGENITAL NEPHROGENIC DIABETES INSIPIDUS, VITILIGO, NEUROSENSORY BRADYACUASIA IN SON AND HIS MOTHER: IS IT A VARIANT OF VOGHT-KOYANAGI-HARADA OR A NEW SYNDROME?

Кафедра факультетской педиатрии Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии, Россия.

**Ключевые слова:** нефрогенный несахарный диабет, витилиго, нейросенсорная тугоухость, синдром Vogt-Koyanagi-Harada.  
**Key words:** congenital nephrogenic diabetes insipidus, vitiligo, neurosensory bradyacuasia, Voght-Kayanagi-Harada syndrome.

Нефрогенный несахарный диабет (ННД) – наследственное заболевание, характеризующееся полиурией, полидипсией, гипостенурией, в основе классического ННД, передающегося Х-сцепленно – рецессивно, лежит нечувствительность  $V_2$  рецепторов, расположенных на базолатеральной мембране главных клеток собирательных трубок почек, к антидиуретическому гормону. Мутации в гене, картированном на длинном плече Х-хромосомы в регионе 28(Xq 28) и кодирующим  $V_2$  рецептор, приводят к развитию классического ННД [1-3]. Существует Х-сцепленный – доминантный тип ННД [4].

В основе ННД, передающегося аутосомно-рецессивно и аутосомно-доминантно, лежат мутации гена, картированного на аутосоме 12q 13 и кодирующего аквапорин-2 канал – aquaporin-2 water channel (AQP2), расположенный на апикальной мембране главных клеток собирательных трубок почек [4–7].

ННД у детей как самостоятельное наследственное заболевание протекает симптомокомплексом полиурии, полидипсии (от 3 до 17 литров в сутки), гипостенурии с серьёзными осложнениями (гидронефроз, мегауретер, мегацистис без признаков анатомической обструкции, хроническая почечная недостаточность) и как синдром встречается в структуре наследственных заболеваний.

В практике лечения ННД у детей применяют:

1) гипотиазид 2-3 мг/кг/сут ежедневно или через день, обязательно с препаратами калия [3];

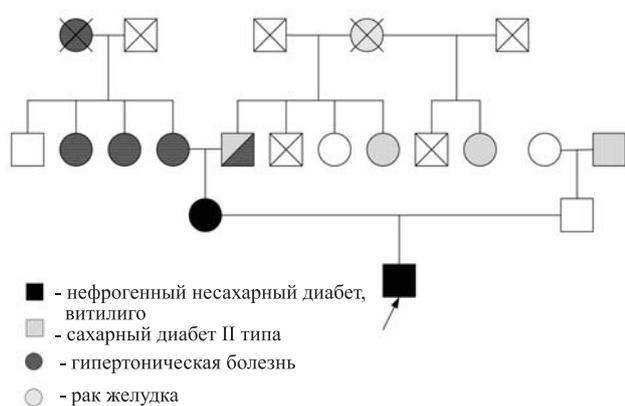
2) комбинацию гипотиазид 2 мг/кг и индометацина 2 мг/кг [8, 9];

3) комбинацию гипотиазид 3мг/кг и амилорида 0,3 мг/кг [3, 10–12].

D.Morin, C.Barbis (2000) обсуждают возможность терапевтического вмешательства при ННД, обусловленным аномалией  $V_2$  рецепторов, посредством непептидных антагонистов рецепторов  $V_2$  вазопрессина [4, 13].

Витилиго – дисмеланоз кожи, характеризующийся исчезновением эпидермальных и/или фолликулярных меланоцитов [14]. Установлены аутосомно-доминантное с неполной пенетрантностью или аутосомно-рецессивное наследование и мультифакториальный типы наследования витилиго. Витилиго проявляется депигментированными пятнами на коже различной величины, с четкими границами. Поражения участков кожи могут локализоваться на местах «привычной» травматизации, периорально с возможным переходом на слизистые оболочки, вокруг пигментных невусов, часто симметрично. В 40% случаев витилиго сочетается с патологией глаз, встречается изолированно или в структуре синдрома Vogt-Koyanagi-Harada [14–16]. Комплексное лечение витилиго включает: антиоксиданты – токоферолы (Вит Е), химиотерапия – УФВ в сочетании с фурукумаринами [17].

В литературе нам не встретились публикации, посвященные описанию врожденного ННД в ассоциации с витилиго. Приводим наблюдение семьи



Фрагмент родословной семьи М.

М., в которой у сына и матери диагностированы ННД в ассоциации с витилиго и нейросенсорной тугоухостью.

*Пациенты:* Мальчик А., 1985 г.р., родился от шестой беременности, первых срочных родов путем кесарева сечения, с массой тела 3800, длиной 50 см. С раннего возраста у ребенка отмечены необъяснимые подъемы температуры тела, беспокойство, полиурия, полидипсия, гипостенурия. ННД диагностирован в 2 года. В 9 лет у мальчика констатированы полиурия, полидипсия – (9 = 10 л), гипостенурия 1000-1002, снижение осмоляльности мочи до 100 мосм/кг H<sub>2</sub>O. Начато лечение гипотиазидом 3 мг/кг/сут, амилоридом 0,3 мг/кг/сут в виде препарата мочегоника. В результате лечения количество выпиваемой и выделяемой жидкости уменьшилось в 2 раза (до 4–4,5 л.). В 12 лет у мальчика выявлена патология глаз (стабильная миопия справа, прогрессирующая миопия слева средней степени, сложный миопический прямой астигматизм с обеих сторон). В 14 лет появились депигментированные пятна различной величины, преимущественно локализующиеся вокруг невусов (пятна Сеттона), выявлена двухсторонняя нейросенсорная тугоухость I-II ст.

У матери Т., 1954 г.р., с раннего возраста проявления полиурии, полидипсии, гипостенурии, с 6 лет – витилиго. При обследовании в клинике в возрасте 40 лет констатированы полиурия, полидипсия до 5-6 л, гипостенурия 1000-1002, снижение осмоляльности мочи, нейросенсорная тугоухость. Проба с адияуретином не привела к уменьшению количества выпиваемой и выделяемой жидкости, повышению осмоляльности и относительной плотности мочи. На коже лица, шеи, туловища и конечностей депиг-

ментированные пятна размером 8x10 см в диаметре, с четкими границами. Проводимое лечение мочегоником в 1/2 от стандартной дозы дало положительный эффект.

Анализ родословной семьи М. в 3 поколениях не показал аналогичных проявлений заболевания.

Мы представили наблюдение семьи, в которой у матери и сына диагностированы врожденный ННД, витилиго, тугоухость.

Особенностью данного случая является постепенное развитие симптомов врожденного ННД у женщины и ребенка с грудного возраста, витилиго у матери с 5 лет, у мальчика с 14 лет, нейросенсорной тугоухости у матери после 40 лет, у мальчика с 14 лет. Кроме того, у мальчика с 12 лет выявлена патология глаз.

У матери и сына можно предположить врожденный аутосомно-доминантный ННД с мутацией гена, картированного на 12 аутосоме и кодирующего аквапорин-2 канал или X-сцепленный ПНД – рецессивный с мутацией гена, кодирующего V<sub>2</sub>-рецептор. Для подтверждения требуется проведение молекулярно-генетического анализа.

Витилиго часто сочетается с патологией глаз, встречается в структуре синдромов Vogt-Koyanagi-Harada и Alezzandrini.

Синдром Vogt-Koyanagi-Harada, описанный A.Vogt (1906) и V.Koyanagi-Harada (1929) проявляется вначале повышением температуры тела, менингеальными симптомами, острым и хроническим увеитом, затем тугоухостью, облысением, поседением волос, витилиго [15, 16].

Синдром Alezzandrini отличается клиника очагового витилиго, ассоциированного с увеитом или снижением остроты зрения на той стороне [16,18].

Описаны ассоциации витилиго, алопеции, синдрома Дауна [19], синдрома Vogt-Koyanagi-Harada с гипотиреозом и сахарным диабетом [20], увеита с витилиго [21].

В таблице представлены синдромы, протекающие с витилиго.

Как видно из таблицы, поражение почек в виде врожденного ННД при данных синдромах не встречается. У наблюдаемых пациентов отсутствуют алопеция, увеит, характерные для синдрома Vogt-Koyanagi-Harada.

### Синдромы, протекающие с витилиго

Синдром	Ведущие клинические симптомы	Авторы
Vogt-Koyanagi-Harada syndrome	Витилиго, увеит, деструкция меланоцитов сетчатой оболочки, преждевременное облысение, тугоухость	L.Barnes, 1988C.Lamerson, J.Nordlung, 2000Н.И Харитонов, 2002
Alezzandrini'ssyndrom	Очаговый витилиго, ассоциированный со снижением остроты зрения на той же стороне, тугоухость	C Lamerson, J Nordlung., 2000
Синдром с неуточнённым названием	Витилиго, алопеция, синдром Дауна	AC Brown at al., 1974
Синдром с неуточнённым названием	Витилиго, увеит, полиоз	TJ Kern at al., 1985
Синдром с неуточнённым названием	Vogt-Koyanagi-Harada syndrome, ассоциированный с гипотиреозом и сахарным диабетом	N Jaggarao at al., 1989
Синдром с неуточнённым названием	Витилиго, нефрогенный несахарный диабет, тугоухость у матери и сына, патология глаз у сына	Собственное наблюдение

Наблюдение семьи демонстрирует ассоциацию врожденного ННД, витилиго, нейросенсорной тугоухости у матери и сына, которая не совсем характерна для синдромов Vogt-Койанagi-Harada и Alezzandrini. Можно предположить впервые описываемый у пациентов вариант врожденного ННД в структуре синдрома Vogt-Койанagi-Harada или новый синдром, характеризующийся ННД, витилиго, нейросенсорной тугоухостью.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Вельтищев ЮЕ. Почечный несахарный диабет. В: Игнатова МС, Вельтищев ЮЕ. Детская нефрология. Л: Медицина; 1989: 270-271.
2. Ishikawa S. Nephrogenic diabetes insipidus. *Nippon Rinsho* 1996; 54(3):819-824.
3. Knoers N, Monnens LAH Nephrogenic diabetes insipidus: clinical symptoms, pathogenesis, genetics and treatment. *Pediatr Nephrol* 1992; 6: 476-482.
4. Morin D, Barbis C Genetique du diabete insipide nephrologique resepteur V2 de la vasopresine et aquaporine-2. *Actual med int Metab* 2000; 4 (6): 224-230.
5. Bichet DG, Birnbaumer M, Lonegran M, Arthus MF, Rosenthal W Nature and recurrence of AVPR2 mutations in X-linked nephrogenic diabetes insipidus. *Am J Hum Genet* 1994; 55: 278-286.
6. Bichet DG, Turner M, Morin D. Vasopressin receptor mutations causing nephrogenic diabetes insipidus. *Proc Assoc Am Physicians* 1998; 110(5): 387-394.
7. Hochberg Z, van Lieburg AF, Even L, Brenner B, Lanir N, van Oost BA, Knoers NV Autosomal recessive nephrogenic diabetes insipidus caused by an aquaporin-2 mutation. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82(2): 686-689.
8. Jakobsson B, Berg U Effect of hydrochlorothiazide and indomethacine treatment on renal function in nephrogenic diabetes insipidus. *Acta Paediatr* 1994; 83(5): 522-525.
9. Rascher W, Rosendahl W, Henrichs IA, Maier R, Seyberth HW Congenital nephrogenic diabetes insipidus - vasopressin and prostaglandins in respons to treatment with hydrochlorothiazide and indomethacin. *Pediatr Nephrol* 1987; 1(3): 485-90.
10. Папаян АВ, Савенкова НД, Врожденный нефрогенный несахарный диабет. В: Папаян АВ, Савенкова НД. Клиническая нефрология детского возраста. С-Пб: Сотис; 1997: 217-222.
11. Папаян КА., Савенкова НД. Особенности течения ренального несахарного диабета у детей при лечении гипотиазидом и амилоридом. В: Сборник трудов III нефрологического семинара. С-Пб; 1995: 303-304.
12. Kilchlechner V, Koller DY, Seidl R, Waldhauser F Treatment of nephrogenic diabetes insipidus with hydrochlorthiazide and amiloride. *Arch Dis Child* 1999; 80: 548-552.
13. Pfeiffer R, Kirsch J, Fahrenholz F Agonist and antagonist-dependent internalization of the human vasopressin V2 receptor. *Exp Cell Res* 1998; 10; 244 (1): 327-339.
14. Харитоновна НИ, Волнухин ВА, Гребенюк ВН, Михайлова АВ. О дифференциальной диагностике витилиго и других гипомеланозов кожи. *Вестн Дерматол и Венерол.* 2002; 3: 36-40.
15. Barnes L. Vitiligo and the Voght-Koyanagi-Harada syndrome. *Dermatol Clin* 1988; 6: 229-239.
16. Lamerson C, Nordlund J Vitiligo. In: Harper J, Oranjer A, Prose N Textbook of Pediatric Dermatology. In 2 vol. Oxford etc: Blackwell science; 2000: Vol. 1: 880-891, 951, Vol. 2: 952 – 1881.
17. Кошевенко ЮН. Фототерапия витилиго. *Рос журнал кож и вен бол* 2001; 3: 58-66.
18. Hoffman MD, Dudley C. Suspected Alezzandrini's syndrome in diabetic patient with unilateral retinal detachment and ipsilateral vitiligo and poliosis. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26: 496-497.
19. Brown AC, Olkowski ZL, McLaren JR, Kutner MH. Alopecia areata and vitiligo associated with Down's syndrome. *Arch Dermatol* 1977; 113: 1296.
20. Jaggarao N, Voth D, Jacobsen J. The Voght-Koyanagi-Harada syndrome: association with hypothyroidism and diabetes mellitus. *Postgrad Med J* 1989; 65: 587-588.
21. Kern TJ, Walton DK, Riis RC, Manning TO, Laratta LJ, Dziezyc J. Uveitis associated with poliosis and vitiligo in six dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1985; 187: 408-414.

Поступила в редакцию 14.05.2003 г.

© И.В.Мухин, Г.А.Игнатенко, В.Ю.Николенко, Э.А.Мухина, 2003  
УДК 616.61-007.41

*И.В. Мухин, Г.А. Игнатенко, В.Ю. Николенко, Э.А. Мухина*  
НЕФРОПТОЗ В ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ (ЛЕКЦИЯ)

*I.V.Mukhin, G.A.Ignatenko, V.Yu.Nikolenko, E.A.Mukhina*  
NEPHROPTOSIS IN THERAPEUTIC PRACTICE (LECTURE)

Кафедра пропедевтики внутренних болезней №2, кафедра профессиональных заболеваний и радиационной медицины Донецкого государственного медицинского университета им. М. Горького, Областная детская клиническая больница, г.Донецк, Украина.

**Ключевые слова:** нефроптоз, терапевтическая практика.

**Key words:** nephroptosis, therapeutic practice.

### ВВЕДЕНИЕ

Нефроптоз – опущение, смещение или патологическая подвижность почки. При этом почка может смещаться как вдоль вертикальной оси (вниз – вверх), так и ротироваться вокруг собственной [3]. Считается, что в норме почки не пальпируются и лишь у людей астенического телосложения на высоте глубокого вдоха удается пальпировать нижний полюс правой почки.

*Распространенность.* Точные цифры распространенности нефроптоза, особенно в начальных этапах неизвестны. Это обусловлено латентным (малосимптомным) течением нефроптоза в 1–2-й стадиях заболевания. Считается, что чаще встречается правосторонний нефроптоз. Нефроптоз чаще диагностируется у молодых женщин астенического телосложения, при наличии синдрома дисплазии соединительной ткани, после беременности или быстрого снижения массы тела, как в результате имеющегося заболевания, так и при намеренном исхудании [3]. У мужчин появление нефроптоза наряду с другими причинами обусловлено наличием врожденного дефекта связочного аппарата почек или длительным воздействием статических нагрузок. Диагностика нефроптоза, особенно на ранних стадиях, во многом зависит от владения врачом навыками пальпации почек. К сожалению, отсутствие таковых часто ведет к неправильной или запоздалой диагностике нефроптоза [3].

*Классификация.* Различают нефроптоз фиксированный, при котором почка постоянно опущена или ротирована, и динамический – при котором происходит изменение положения почки в зависимости от ряда факторов: положения тела, ходьбы, переноса тяжести, напряжения мышц брюшного пресса, сотрясения туловища.

Различают нефроптоз односторонний (чаще правосторонний) и двусторонний. Двусторонний (первичный) нефроптоз обычно не является самостоятельным заболеванием, а развивается на фоне висцероптоза, встречается у людей с неполноценно развитой структурой соединительной ткани связочного аппарата внутренних органов. Реже двусторонний нефроптоз развивается при быстром исхудании.

Гораздо реже (до 5,1%) [4] встречается односторонний вторичный нефроптоз, возникающий как следствие другого заболевания почки. Например, нефроптоз в результате увеличения массы почки при патологических процессах (при быстро растущей опухоли почки или быстро увеличивающейся кисте, гидронефрозе) [3].

На практике чаще пользуются классификацией нефроптоза, в основу которой положен стадийный принцип.

При нефроптозе 1-й стадии у больных отсутствуют жалобы, на вдохе пальпируется нижний полюс почки, на выдохе он смещается в подреберье. Нефроптоз 2-й стадии характеризуется жалобами на приходящие тупые или ноющие боли в поясничной области односторонней локализации. При этом отсутствуют анатомические или функциональные изменения в почке. В вертикальном положении вся почка выходит из подреберья и значительно ротируется вокруг сосудистой ножки, а в горизонтальном положении тела возвращается на исходную позицию. Нефроптоз 3-й стадии – это опущение почки с локализованными жалобами. При этом в почке уже развиваются морфологические и функциональные изменения. Почка полностью выходит из подреберья и смещается в полость таза. Возникает стойкий перегиб мочеточника, нарушаются кровообращение и уродинамика [3].

Причины развития нефроптоза [3, 6]:

1. Врожденная неполноценность связочного аппарата почки.

2. Повреждение связочного аппарата в результате травмы с полным или частичным разрывом или отрывом связок, фиксирующих почку (падение с высоты, сильное сотрясение туловища, сильный удар).

3. Значительное и довольно резкое похудание с редуцированием паранефральной клетчатки.

4. Ослабление тонуса или дряблость передней брюшной стенки со снижением внутрибрюшного давления после быстрого исхудания, после многократных беременностей или затяжных (патологических) родов.

Патофизиологические механизмы развития нефроптоза и его осложнений [2, 3].

Паравертебральные пространства у мужчин более глубокие, длинные, резко суживаются книзу, имеют коническую или воронкообразную форму, тогда как у женщин они мелкие, короткие, широко открывающиеся книзу или цилиндрические, что облегчает смещение и ротацию почки, особенно при ослаблении тонуса мышц передней брюшной стенки, или в условиях физических нагрузок, систематической переноски тяжестей. Как считают, именно по этой причине нефроптоз чаще развивается у женщин.

При смещении и/или ротации почки в связи с перегибом и натяжением артерии и вены могут развиваться нарушения почечного кровообращения. При динамическом нефроптозе развивается артериальное полнокровие за счет механического перегиба почечной вены (степень выраженности может быть различной), которая имеет более тонкую и податливую стенку, чем артерия. Развившееся полнокровие органа вызывает растяжение капсулы и увеличение почки в объеме, что клинически проявляется нарастающей болью распирающего характера, локализующейся в поясничной области или в соответствующем фланке живота. Появление болевого синдрома зачастую провоцируется поднятием или переноской тяжестей. При этом может развиваться микро- или макрогематурия [5]. В случае прекращения воздействия причины, вызвавшей смещение или ротацию почки и возвращения почки в исходное положение, уменьшения степени перегиба почечной вены (после отдыха, при переходе в горизонтальное положение), клинические проявления могут прекращаться и рецидивировать вновь при воздействии провоцирующего фактора.

Остро возникший перегиб почечной артерии чаще развивается при выраженном нефроптозе,

патологической подвижности («блуждающая почка») почки, либо в результате травмы с наличием разрыва связочного аппарата. Клинически данная ситуация проявляется быстро нарастающей интенсивной болью в зоне проекции почки, в ряде случаев может напоминать почечную колику.

Хронический перегиб почечной артерии чаще клинически не проявляется, либо вызывает появление тупой ноющей приходящей боли, исчезающей при смене положения тела (например, после отдыха, пребывания в горизонтальном положении) или при прекращении действия причины. Это наиболее коварный вариант течения заболевания, поскольку в этом случае больные зачастую не обращаются к врачу ввиду отсутствия постоянных жалоб. В то же время существование длительной ишемии органа приводит к постепенному развитию нефросклеротических процессов и нефрогенной гипертензии. В ряде случаев исходом такой ситуации является нефросклероз, тяжелая гипертензия или обнаружение «маленькой» почки при сонографии, что и является первым поводом обращения к врачу [5].

Нарушения уродинамики при нефроптозе наблюдаются во 2-й или 3-й стадиях заболевания. Вследствие перегиба или перекрута мочеточника развивается спаечный процесс, приводящий к нарушению уродинамики, повышению внутрипочечного давления, дилатации верхних мочевых путей, развитию инфекции верхних мочевыводящих путей и артериальной гипертензии [9]. При перекруте мочеточника, вследствие повышения внутрилоханочного давления, интенсифицируется лоханочно-почечный рефлюкс. Попадание инфицированной мочи в клетчатку почечного синуса приводит к ее инфильтрации и склерозированию [6].

*Клиника и диагностика.* Наиболее частым клиническим симптомом нефроптоза является появление боли при ходьбе, тряской езде, физических перенапряжениях [2, 3]. В положении больного сидя или стоя боли, как правило, утихают. Боль может быть различной по интенсивности, от тупой до приступообразной, напоминающей почечную колику. Наиболее непредсказуемым течением характеризуется динамический нефроптоз, при котором появление симптомов заболевания четко связано с пребыванием в вертикальном положении или другими физическими причинами [3]. Клинические симптомы нефроптоза нередко определяются степенью нарушения гемо- и уродинамики, а они в свою очередь зависят от степени патологической подвижности почки и факторов механического сдавления или перегиба компонентов почечной ножки.

При 1-й стадии заболевание годами протекает бессимптомно и диагностируется при случайном медицинском осмотре (профосмотре, осмотре призывников и пр.) или сонографическом исследовании, проведенном по поводу наличия другого заболевания. Реже, вначале диагностируется хронический пиелонефрит, а лишь затем нефроптоз, как причина поддержания инфекции мочевыводящих путей.

Пациенты со 2-й стадией заболевания длительно не обращаются за медицинской помощью ввиду быстрой обратимости симптомов болезни после прекращения физических нагрузок или после отдыха.

И лишь при наличии 3-й стадии пациенты обращаются к врачу скорой медицинской помощи, хирургу или урологу с приступом острой боли в поясничной области или брюшной полости. Частота и интенсивность болей в подреберье или соответствующем фланке живота, или поясничной области коррелирует со стадией выраженности процесса [4]. В подавляющем большинстве случаев появлению болевого синдрома предшествует поднятие или переноска тяжести, статическая физическая нагрузка, требующая напряжения мышц передней брюшной стенки, беременность, быстрое исхудание.

Зачастую пациенты, страдающие нефроптозом, предъявляют массу жалоб невротического или функционального характера: головокружения, обмороки, сердцебиения, неустойчивые цифры артериального давления, метеоризм, рвота, расстройства стула [3].

При появлении макрогематурии требуется проведение дифференциальной диагностики с другими возможными причинами (приступ почечной колики, конкремент мочеточника, опухоль почки, форникальное кровотечение).

Гематурия при нефроптозе носит негломерулярный характер и является ведущим симптомом осложненного нефроптоза. Она может варьировать от микро- до макрогематурии, носить перемежающийся характер, чаще возникать после длительного пребывания в ортостазе и/или после физических нагрузок [1]. Протеинурия обычно носит минимальный характер, а лейкоцитурия появляется при присоединении пиелонефрита.

Артериальная гипертензия развивается во 2–3-й стадиях нефроптоза. Вначале она может носить характер ортостатической (вследствие сужения просвета почечной артерии из-за опущения или ротации почки при переходе больного в ортостаз) или транзиторной (нормализуется при переходе в горизонтальное положение), а затем с течением

времени, по мере нарастания пролиферативных и склеротических изменений в паренхиме почки, а также при усугублении стадии нефроптоза, как правило, приобретает стойкий или злокачественный характер.

Определенную ценность в диагностике нефроптоза имеет ортостатическая проба. При этом исследуют два анализа мочи, собранных до (предпочтительно, чтобы больной выпускал мочу рано утром, после сна, в положении лежа) и через 2 часа после пребывания в вертикальном положении (желательно после интенсивной ходьбы, или другой физической нагрузки, например, приседаний или подъема по лестнице). Появление или усиление негломерулярной гематурии во втором анализе в сравнении с первым является доводом в пользу нефроптоза [5].

Наиболее простым и доступным методом для диагностики нефроптоза является ультразвуковой, однако он в ряде случаев оказывается недостаточно информативным, особенно если исследование проводится только в положении лежа, поскольку стандартная укладка больного не позволяет оценить подвижность почки. Вместе с тем, сонографическое исследование, проведенное в положении больного лежа, а затем стоя, дает довольно ориентировочные данные относительно степени смещения органа и соответственно стадии нефроптоза.

Наиболее информативным методом диагностики нефроптоза был и остается рентгенологический. Экскреторная уронефрография должна быть выполнена в вертикальном и горизонтальном положениях, поскольку на пиелограммах, выполненных в положении лежа, зачастую не удается обнаружить отклонения от нормы [8]. Исследование в двух проекциях позволяет оценить не только смещение почки и уточнить стадию нефроптоза относительно поясничных позвонков, но и определить наличие ротации вокруг сагиттальной и горизонтальной осей. При выраженном нефроптозе определяются признаки стаза контрастного вещества в лоханке и чашечках, перегибы и перекрыты мочеточника с расширением его диаметра в проксимальном отделе [4].

При обследовании лиц призывного возраста, проведении трудовой экспертизы, в сложных диагностических случаях, при неясном болевом синдроме, следует выполнять экскреторную урографию с обязательным снимком стоя, которая способна наглядно продемонстрировать степень смещения почки вниз и/или, ее ротацию вокруг своей оси, а также визуализировать перегибы мочеточников, которые не определяются при ультразвуковом исследовании.

*Осложнения нефроптоза* [2, 3]. Осложнения нефроптоза обычно принято подразделять на «сосудистые», вызванные нарушением кровообращения в почке, и обусловленные нарушением уродинамики. К сосудистым осложнениям относят:

1. Артериальную гипертонию.
2. Гематурию.
3. Форникальное кровотечение.
4. Одностороннее варикоцеле.

Осложнения, возникающие вследствие нарушения уродинамики:

1. Уролитиаз.
2. Пиелонефрит.
3. Пиелонефритически сморщенная почка.
4. Гидронефроз.

*Терапевтические аспекты лечения нефроптоза* [3, 5, 7, 8]. Еще пару десятков лет назад нефроптоз считали неопасным для жизни заболеванием. Вместе с тем нередко оперативное вмешательство во 2-й и 3-й стадиях является одним из основных методов лечения, поскольку не проведенная вовремя нефропексия грозит сморщиванием почки, присоединением пиелонефрита и развитием нефрогенной гипертензии.

Лечение нефроптоза зависит от его длительности, стадии заболевания и наличия осложнений. При 1–2-й стадиях чаще оправдана консервативная тактика, направленная на устранение причины, вызвавшей нефроптоз, а именно: увеличение массы тела, ограничение тяжелых физических нагрузок статического характера, занятия физическими упражнениями, направленными на укрепление мышц брюшной стенки. В этих случаях допускается переноска тяжестей, не превышающих 3–5 кг. Считаются противопоказанными физические упражнения (бег, прыжки) или работа, связанная с тряской или сотрясением туловища.

Ношение почечного бандажа в холодное время года (летом пациенты стараются избегать его ношение ввиду перегрева и по эстетическим соображениям) не утратило своего значения.

При нефроптозе, осложнившимся пиелонефритом и артериальной гипертонией, проводится соответствующая антигипертензивная и антибактериальная терапия.

Рекомендации врачам общей практики:

1. У всех больных с наличием патологии почек (особенно в сложных клинических ситуациях, при неясном болевом синдроме, эпизодах микро- и макрогематурии и пр.) необходимо осуществлять пальпацию почек в вертикальном и горизонтальном положении.

2. При выявлении нефроптоза показана консультация врача-уролога.

3. Акцентировать внимание на связи появления приступов болей или гематурии с ортостатическим положением тела больного.

4. В ходе сбора анамнеза заболевания уточнять сведения, касающиеся эпизодов травмы, падения с высоты, тяжелой статической нагрузки на мышцы брюшного пресса, переноски тяжестей, быстрого исхудания (особенно у молодых женщин).

5. Выполнять сонографическое и/или рентгенологическое исследование почек в вертикальном и горизонтальном положениях, поскольку только при использовании такой методики можно выявить нефроптоз, определить его степень выраженности, диагностировать признаки уростаза и перегибы мочеточника.

6. При негломерулярной микрогематурии выполнить ортостатическую пробу – исследовать утреннюю порцию мочи, собранную в горизонтальном положении не вставая с постели, и порцию мочи после двух часов пребывания в вертикальном положении, либо после провоцирующей физической нагрузки.

7. Измерять артериальное давление пациента в положении лежа и сидя, поскольку наличие диастолической гипертензии в вертикальном положении туловища может указывать на признаки почечной ишемии и развитие гипертензии.

8. При выявлении нефроптоза любой стадии необходимо проводить профилактику, а при необходимости и лечение пиелонефрита.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Тареева И.Е. (ред.) Нефрология. Руководство для врачей. М: Медицина; 2000: 444-447.
2. Пыгель ЮА, Золотарев ИИ Ошибки и осложнения при рентгенологическом исследовании почек и мочевых путей. М: Медицина; 1987: 207-210.
3. Соловьев АА, Тетьев ИГ, Подкаменев ВВ, Урусов ВА Нефроптоз у детей. И: изд Иркутск универ; 1997.
4. Кульдагова СХ, Фокичева НХ, Ажигоева МР, и др. Нефроптоз и его осложнения. Вестн Кабард-Балкар гос университета 1994; 1: 44-46.
5. Дядык АИ, Хоменко МВ, Щукина ЕВ Клинические аспекты изучения мочевого синдрома. Врачебная практика 2000; 2: 4-12.
6. Липшульц Л, Клайман И (ред.) Руководство по урологии. СПб: Питер; 2000: 53-79.
7. Неймарк АИ, Сибуль ИЭ, Таранина ТС. Морфологические изменения и нарушения гемостаза как проявление мезенхимальной дисплазии у больных нефроптозом. Урология и нефрология 1998; 1: 29-31.
8. Iglesias J, Levine J S. Albuminuria and renal injury – beware of proteins bearing gifts. Nephrol Dial Transplant 2001; 16: 215-218.

Поступила в редакцию 12.11.2002 г.

© А.В.Смирнов, С.В.Рыжков, А.Ш.Румянцев, 2003  
УДК 616.61-008.64-036.12-085.38(09)

*А.В. Смирнов, С.В. Рыжков, А.Ш. Румянцев*

## ОСНОВНЫЕ ЭТАПЫ РАЗВИТИЯ ГЕМОДИАЛИЗНОЙ СЛУЖБЫ В СЕВЕРО-ЗАПАДНОМ РЕГИОНЕ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*A.V.Smirnov, S.V.Ryzhkov, A.Sh.Rumyantsev*

## MAIN STAGES OF THE DEVELOPMENT OF HEMODIALYSIS SERVICE IN THE NORTHWEST REGION OF THE RUSSIAN FEDERATION

Кафедра пропедевтики внутренних болезней Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Российская военно-медицинская академия, Санкт-Петербург, Россия.

**Ключевые слова:** гемодиализ, история.

**Key words:** hemodialysis, history.

Вначале было Слово. И Слово это было – Диализ, которое ввел в практику шотландский химик Томас Грэхэм в 1854 г. Однако, более 100 лет потребовалось для того, чтобы преодолеть расстояние от появления этого термина до широкого внедрения в практику одной из самых удивительных медицинских технологий, ежедневно помогающей спасать человеческие жизни. Имена Джона Джейкоба Абеля, Георга Хааса, Виллема Кольфа, Белдинга Скрибнера, Альберта Бэбба, Чарльза Миона, Ричарда Стюарта хорошо известны. О них написаны статьи и монографии. Интерес к истории отечественного гемодиализа (ГД) возродился относительно недавно. Своеобразным катализатором послужило проведение в 1997 г. в Москве на базе 24-й городской больницы конференции, посвященной 30-летию хронического ГД в России. После этого стали появляться отдельные статьи, а в монографиях по ГД появились разделы, посвященные отечественным ученым-энтузиастам, активно способствовавшим развитию этого метода лечения у нас в стране [1–4].

Особенно большой интерес к проблеме лечения почечной недостаточности, появившийся в 50–60-е годы XX века, с одной стороны был связан с быстрым внедрением в повседневную жизнь человека бытовой химии, применением антибиотиков аминокликозидного ряда и сульфаниламидов, использованием ядохимикатов в сельском хозяйстве, а также во время вооруженных конфликтов. С другой стороны к этому времени сформировалась необходимая техническая база. Было начато промышленное производство гепарина, эффективных купрофановых мембран, герметичных диализаторов с большой площадью поверхности, тонкостенных тefлоновых шунтов.

Однако период «холодной войны» способствовал тому, что первые статьи о применении «искусственной почки» по материалам зарубежной литературы появились лишь в 1955 г. Тогда же по инициативе нового президента АМН СССР академика А.Н.Бакулева начались переговоры о закупке искусственных почек для СССР. Параллельно велась активная работа по созданию нормативно-правовой базы для нового направления в отечественной медицине.

В 1958 г. с большими трудностями были наконец закуплены 2 «искусственные почки» Rosenak–Saltzman с площадью поверхности диализатора 1,2 м<sup>2</sup>. Одна из них была передана профессору А.Я. Пытелю, возглавлявшему урологическую клинику II Московского медицинского института на базе 1-й Московской городской клинической больницы имени Н. И. Пирогова. Он и провел на ней в 1958 г. первый ГД в СССР.

Второй аппарат (рис. 1) был передан во вновь созданную научную лабораторию «Искусственная почка» в Ленинград. Лаборатория была создана в клинике факультетской (ныне – абдоминальной) хирургии им. С.П. Федорова Военно-Медицинской Академии (ВМА) под руководством генерал-лейтенанта медицинской службы академика В.Н. Шамова.

В.Н. Шамов (рис. 2) заслуженно занимает почетное место в истории отечественной медицины. Во время Великой Отечественной войны был заместителем главного хирурга Красной Армии, активно пропагандировал методику переливания трупной крови, спасшей многие жизни в условиях военных действий. Ему неоднократно приходилось сталкиваться с ОПН, поэтому неудивительно, что «искусственную почку» передали именно ему.

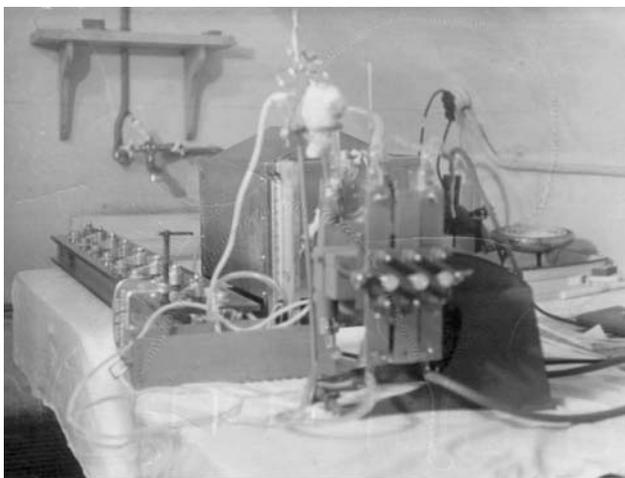


Рис. 1. Первая в Ленинграде «искусственная почка» Rosenak-Saltzman.



Рис. 3. Коллектив первой в Ленинграде лаборатории «Искусственная почка» (ВМА).

Организовать лабораторию (рис.3) и наладить ее работу поручили полковнику медицинской службы профессору С.В.Рыжкову. Он возглавил группу из 7 человек и приступил к работе. Поскольку учиться диализу было негде, решили отработать методику на экспериментальных животных – нефрэктомизированных собаках. Очень быстро выявилось конструктивное несовершенство аппарата Rosenak-Saltzman. Вероятно, в связи с наличием большого количества переходников у собак развивался гемолиз, отчего они и погибали. Профессор С.В.Рыжков связался с директором производственного объединения медицинской аппаратуры «Красногвардеец» И.Я. Гуревичем. И тут выяснилось, что на заводе начаты работы по налаживанию серийного выпуска первой отечественной «искусственной почки» – НИИЭХАИ (рис. 4). Почки были удобнее в управлении, экономичней, не имели в кровотоке вращающихся деталей, единственный насос вызывал минимальный гемолиз эритроцитов. Все это позволяло снизить потребность в гемотрансфузиях.



Рис. 2. Академик В.Н.Шамов.

Первая процедура острого ГД была проведена 8 апреля 1961 г. рабочему завода «Красногвардеец», который по неосторожности выпил смесь дихлорэтана и четыреххлористого углерода. После нескольких сеансов ГД функция почек восстановилась, и он был выписан из стационара.

В течение последующих 9 лет аппараты «искусственная почка» появились в 1963 г. в клинике



Рис. 4. Первая отечественная «искусственная почка» НИИЭХАИ.



Рис. 5. Профессор А.Я.Ярошевский.

общей хирургии Ленинградского санитарно-гигиенического медицинского института (М.О. Стернин), в 1963 г. – в НИИ акушерства и гинекологии им. Отта (А.С. Певзнер), в 1964 г. – в городской больнице №10 (М.А. Михальчук).

В 1965 г. М.О. Стерниным в клинике хирургии усовершенствования врачей №1 ВМА была предпринята попытка лечения больного с хронической почечной недостаточностью.

Однако, если говорить о нефрологии, то необ-



Рис. 6. Профессор С.И.Рябов.

ходимо вспомнить профессора А.Я. Ярошевского (рис. 5). В 1946 г. он пришел аспирантом на кафедру пропедевтики внутренних болезней, которой руководил видный отечественный терапевт академик М.Д.Тушинский. Глубокий интерес к проблемам регуляции кроветворения и артериальной гипертензии не мог не привести А.Я.Ярошевского, этого яркого ученого, в нефрологию. Его учителя, академики М.Д.Тушинский и В.Н.Черниговский, развили присущие ему качества талантливого ученого.

В 1962 г. по инициативе А.Я. Ярошевского было открыто первое в СССР нефрологическое отделе-



Рис. 7. Посещение министром здравоохранения СССР акад. Б.В.Петровским отделения хронического ГД в I ЛМИ.



Рис. 8. Профессор Г.Д.Шостка.

ние в больнице им. М.С. Урицкого в Ленинграде (зав. отделением Е.М. Арьева). В 1963 г. А.Я. Ярошевский был избран заведующим кафедрой пропедевтики внутренних болезней Первого Ленинградского медицинского института им. акад. И.П. Павлова (1-й ЛМИ). Под его руководством в клиническую практику были введены инфузионная пиелография, изотопная ренография. Им был поставлен вопрос о необходимости использования пункционной нефробиопсии, которая начала проводиться в Ленинграде с 1963 г урологом А.Н. Шпигелем. Морфологическую диагностику осуществляла И.К. Клемина. Исследование в клинике скорости клубочковой фильтрации, почечного кровотока, канальцевой секреции и реабсорбции, осмотической концентрации мочи позволило получить представление не только о функциональном состоянии почки в целом, но и отдельных частей нефрона у больных гломерулонефритом, пиелонефритом и гипертонической болезнью. В 1965 г впервые в мировой практике им был организован Городской нефрологический диспансер, положивший начало нефрологической службе Ленинграда.

По причинам технического характера в это время невозможно было проводить лечение больным с ХПН хроническим ГД. Поэтому в 1968 г. впервые в СССР на базе нефрологического отделения больницы им. Урицкого было начато лечение перитонеальным диализом. Было пролечено около 50 больных. Использовали установку НИИЭХАи, а также аппарат, созданный в 1967 г. совместно с НИИ физиологии АН СССР. Вся аппаратура выпускалась ПО «Красногвардеец». Проводили диализ по интермиттирующей схеме 2–3 раза в неделю по 3–24 часа. В качестве доступа использовалась тефлоновая или полиэтиленовая фистула-проводник, разработанная Е.Б. Горбовицким в начале 60-х годов. Максимальный срок лечения больных составлял около 9 месяцев. Широкому применению метода мешала большая частота инфекционных осложнений, обусловленная несовершенством оборудования и отсутствием достаточно эффективных и малотоксичных антибиотиков. Так, пластиковая фистула требовала замены через 1,5–2 месяца вследствие ее отторжения с образованием грануляционного вала в месте имплантации. Появление в этот период возможности ГД-лечения привело к тому, что о перитонеальном диализе на время забыли. Новый толчок для развития ПД дало появление в 90-е годы XX века эффективной аппаратуры. Для Санкт-Петербурга «урожайным» в этом смысле выдался 1995 г., когда в Городском центре передовых медицинских технологий, Городском центре гемокоррекции и СПбГМУ было на-

чато лечение больных с ХПН при помощи перитонеального диализа.

Но вернемся в 60-е годы. А.Я. Ярошевский приложил все усилия для открытия отделения хронического ГД по образцу того, которое было организовано академиком Е.М.Тареевым. Была начата подготовка к расширению сети нефрологических отделений, строительству отдельного нефрологического корпуса в 1-м ЛМИ. Но увидеть результаты своих трудов А.Я. Ярошевскому не удалось, он умер в расцвете лет полный замечательных идей.

Осуществление его замыслов продолжил профессор С.И.Рябов (рис. 6). Заручившись поддержкой ректора 1-го ЛМИ – профессора В.А. Миняева, он добился разрешения на создание лаборатории «Искусственная почка». Она была открыта 9.11.1972 г. И эту дату мы считаем днем рождения ГД как службы вспоможения больным с ХПН. Это весьма заметное событие вызвало большой общественный резонанс. В частности, лабораторию посетил министр здравоохранения СССР, академик Б.В.Петровский (рис. 7).

Заведующим лабораторией был назначен профессор Б.Б. Бондаренко. Затем его сменил ст. н. с. В.Н. Спиридонов. Лаборатория была оснащена отечественным аппаратом АИП-60. 22 декабря 1972 г. был проведен первый ГД больному Виленчику И.Г. с туберкулезом почек. В связи с этим хочется сказать слова благодарности зав. лабораторией «Искусственная почка» ВМА М.О. Стернину, который помогал провести этот диализ.

Для того чтобы успешно решать задачу длительного лечения больных ГД, необходимо было справиться в первую очередь с двумя проблемами. Первая из них была связана с конструктивным несовершенством АИП-60, а именно – наличие 12 пластин из оргстекла в составе диализатора, что часто вело к разрыву мембраны. Ее частично удалось разрешить после получения новых аппаратов АИП-140.

Вторая проблема – тромбирование артериовенозного шунта. Ее помогали решать хирурги СПбГМУ – сначала профессор В.Н. Вавилов, затем профессор А. А. Протасов и д.м.н. А.Б. Кабаков, которые овладели техникой наложения артериовенозной фистулы. С 1974 г. все больные подключались к АИП с помощью фистулы.

Работу отделения ГД курировали с 1972 по 1975 г. профессор Б.Б. Бондаренко, в 1975–1976 гг. к.м.н. Р.Б.Минкин, а с 1976 по 1986 гг. – профессор Г.Д.Шостка.

В 1976 г. был закуплен аппарат «Sacsco» (США) на 8 диализных мест, который из водопроводной

воды и ацетатного концентрата готовил диализирующий раствор на всех больных, подогревал его и подавал на каждый пульт управления. Ультрафильтрация регулировалась градиентом гидростатического давления на полупроницаемой мембране диализатора. В связи с этим появилась возможность отказаться от применения глюкозы в составе диализирующего раствора в качестве осмотически активного компонента. Диализатор типа Kiil площадью 1 м<sup>2</sup> состоял из трех полиуретановых пластин, которые не повреждали лучшую по своим свойствам по сравнению с целлофаном купрофановую мембрану. Сборка диализаторов на всю смену, контроль на герметичность, заполнение стерилизующим раствором диоксида занимали 1,5–2 часа и выполнялись одним санитаром. Благодаря этому отделение смогло перейти на двухсменную работу с одновременным ведением 28 больных. Сеанс ГД продолжался 10 часов. Вторая смена проводилась, естественно, ночью. Больные спали, а медперсонал работал. Через 3 месяца такой работы стало ясно, что ночной диализ вести чрезвычайно трудно и в дальнейшем к такой схеме не возвращались.

Закупка новой аппаратуры и выделение для нее специально спроектированного и оборудованного помещения (а это было помещение администрации клиник), были бы невозможны без активной поддержки ректора СПбГМУ – профессора В.А. Миняева.

В феврале 1976 г. в клинике общей хирургии СПбГМУ профессорами А.Д. Сутыко, А.М. Грановым, А.А. Протасовым и А.Е. Борисовым была выполнена первая в Ленинграде аллотрансплантация трупной почки. Трансплантат функционировал 24 дня, больной умер во время ГД через 103 дня после операции.

Весной 1983 г. была создана отборочная комиссия, которую возглавил профессор Г.Д.Шостка (рис. 8). В комиссию входили все заведующие отделениями ГД города. Именно комиссия решала, кому из больных при уровне креатининемии 0,5–0,6 ммоль/л необходимо начинать ГД и в каком именно отделении. В дальнейшем формировалась артериовенозная фистула на руке и начинали проводить процедуры ГД.

К 1978 г. в связи с накоплением достаточного опыта клинике пропедевтики внутренних болезней СПбГМУ (зав. кафедрой профессор С.И.Рябов) была доверена апробация отечественной мембраны «ОБ» и отечественного сорбента «СКН», которые успешно использовались у больных с ХПН.

Энтузиастами внедрения гемо- и энтеросорбции были профессор Г.Д.Шостка и Б.Г.Лукичев.

Первым пациентом стал Н. Миргородский, к этому моменту в течение года получавший хронический ГД. Гемосорбция была назначена ему в связи с развившимся вялым тетрапарезом. К удивлению медперсонала уже после первой процедуры у пациента значительно увеличился объем движений верхних конечностей, а спустя 5 сеансов он смог полностью сам себя обслуживать, а еще через месяц продемонстрировал езду на велосипеде.

В конце 1983 г. на отделение был переведен из ВМА больной А.И. Бабаев с ХПН III ст. Генерал-полковник авиации, командующий ВВС Ленинградского военного округа, член Бюро Ленинградского обкома КПСС, А.И.Бабаев много сделал для развития ГД службы. Интенсивно стал строиться законсервированный до этого нефрокорпус, была закуплена аппаратура для проведения бикарбонатного диализа и гемо- и плазмафильтрации. Благодаря этой новейшей в то время аппаратуре в отделении был накоплен первый в СССР опыт проведения бикарбонатного ГД и гемофильтрации.

С переездом отделения в новый нефрологический корпус в 1986 г. все больные стали получать бикарбонатный ГД на растворе из особо чистой воды (Аппарат для очистки воды Millipore-1500) и очищенных солях. Именно это явилось основной причиной увеличения среднего срока жизни больных на отделении с 3 до 12 лет.

С 1988 г. началось тесное научно-практическое сотрудничество между СПбГМУ и санаторием «Сестрорецкий курорт», когда на основе договора между ними в санатории было развернуто нефрологическое отделение на 50 коек, предназначенное для реабилитации больных с патологией почек. В 1994 г. впервые в мировой практике был создан кабинет для проведения психологической и физической адаптации больных с ХПН, получающих ГД. Инициаторами его создания были профессор А.В. Смирнов и А.Н. Васильев, при активном содействии главного врача санатория профессора В.А. Филиппова. Санаторию был предоставлен аппарат АК-10 и реверсивные мембраны для водочистки.

Как известно, серьезным осложнением диализной терапии является анемия. Огромную роль в ее коррекции сыграло участие клиники пропедевтики внутренних болезней 1-го Ленинградского медицинского института в апробации рекомбинантного человеческого эритропоэтина – Рекормона (фирма Boeringer–Mannheim, Австрия). Препарат был получен в 1989 г., руководство проектом в Ленинграде осуществляли профессор С.И. Рябов и Г.Д. Шостка, а непосредственная работа проводилась на отделении ГД под руководством зав. отделени-

Таблица 1

**Развитие службы ГД в Санкт-Петербурге**

Больница	Год открытия
СПбГМУ (1 ЛМИ)	1972
СПбГМА (ЛСГМИ)	1973
им. Крупской ДГБ №1	1974/1976
№26	1977
№31	1991
№37	1994
Сестрорецкий курорт	1994
Центр гемокоррекции	1995
№15	1996

Таблица 2

**Развитие службы ГД в Северо-Западном регионе РФ**

Год открытия	Город
1978	Вологодская областная больница №1
	Мурманская областная больница
1983	Архангельская гор. больница №1
	Петрозаводская республиканская больница (Республика Карелия)
	Новгородская областная больница
1985	Псковская областная больница
1986	Череповецкая ЦРБ (Вологодская область)
1987	Великолукская ЦРБ (Псковская область)
1989	ЛОКБ
1990	Сыктывкарская ЦРБ (Республика Коми)
1993	Кировская ЦРБ (Мурманская область)
1994	Котласская ЦРБ (Архангельская область)
	Ухтинская ЦРБ (Республика Коми)
1997	Воркутинская ЦРБ (Республика Коми)
1998	Тихвинская ЦРБ (Ленинградская область)
1999	Калининград
1992	

ем А.Н. Васильева. Это было практически одно из первых в мировой практике исследований, доказывающих возможность подкожного использования малых доз препарата, что имело не только большой практический (меньше побочных реакций), но и значительный экономический эффект.

С 1992 г. в Санкт-Петербурге начато использование вакцины против гепатита В. В результате практически исчезли случаи этого заболевания среди медперсонала и существенно снизилась их частота у диализных пациентов. Это было особенно важно в связи с тем, что одновременно было начато использование аппаратуры для отмывки диализаторов.

В 1995 г. в трех центрах города – Городском центре передовых медицинских технологий, Городском центре гемокоррекции и СПбГМУ возобновлено лечение больных с ХПН при помощи ПД.

Нарушения белкового обмена у диализных больных приводят к весьма серьезным послед-

ствиям, снижению продолжительности жизни. Регулярное использование аминокислотных смесей довольно проблематично по финансовым соображениям. Поэтому с 1996 г. под руководством профессора А.Г.Кучера было начато лечение соевым изолятом Supro-760 фирмы Protein Technologies. На его основе был выпущен целый ряд продуктов – сосиски, сметана, хлеб.

Нарушения минерального обмена (кальцификация мягких тканей, в том числе и сосудов) пытались лечить по-разному. Использовали препараты кальция, паратиреоидэктомия, витамин D<sub>3</sub>. Однако результаты оказались противоречивыми. Поэтому с 1998 г. начато проведение низкокальциевого (концентрация кальция 1,25 ммоль/л) диализа для больных с костной патологией. Несомненного улучшения удалось достигнуть у больных с наличием кальцификатов в мягких тканях и гиперкальциемией.

В табл. 1 представлена динамика развития ГД службы в Санкт-Петербурге. В настоящее время в городе действуют 9 ГД центров. Из них 1 детский, 1 курортного типа. Центр в больнице №15 является примером удивительного спонсорства германской православной церкви.

В табл. 2 показана динамика развития ГД службы в Северо-Западном регионе РФ. На сегодняшний день функционируют 16 отделений ГД в Архангельской, Новгородской, Ленинградской, Вологодской, Псковской, Мурманской, Калининградской областях, Республике Карелия и Республике Коми.

История, как известно, наука развивающаяся. Поэтому если в статье были какие-то неточности, особенно хронологического порядка, то просим нас извинить. К сожалению, мы не были очевидцами некоторых событий, ряд документов утерян, ушли из жизни замечательные люди. Будем признательны за любые уточнения и дополнения, любые материалы, воспоминания.

**БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК**

1. Тареева ИЕ, ред. *Нефрология: Руководство для врачей*. Медицина М., 2000, 2-е изд., перераб. и доп.; 1-688
2. Пытель АЯ, Голигорский СД, Джавад-Заде МД, Лопаткин НА. *Искусственная почка и ее клиническое применение*. Пытель АЯ, ред. Медгиз, М., 1961; 1-292
3. Стецюк ЕА. *Современный диализ*. МИА, М., 1998; 1-208
4. Чупрасов ВБ. *Программный гемодиализ*. Фолиант, СПб, 2001; 1-256

Поступила в редакцию 16.01.2003 г.

© А.Ш.Румянцев, 2003  
УДК 616.61-002+616-085.38(063)

## ВСЕРОССИЙСКАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «НЕФРОЛОГИЯ И ДИАЛИЗ»

### THE ALL-RUSSIA SCIENTIFIC-PRACTICAL CONFERENCE «NEPHROLOGY AND DIALYSIS»

С 27 по 29 января 2003 на берегу Финского залива в санатории «Сестрорецкий курорт» недалеко от Санкт-Петербурга проходила всероссийская научно-практическая конференция «Нефрология и диализ», посвященная 30-летию службы гемодиализа в Северо-Западном регионе России. В конференции приняли участие представители нефрологических и диализных отделений из 53 городов нашей страны. Среди зарубежных гостей присутствовали представители Украины, Германии и Италии.

На открытии конференции выступили председатель оргкомитета, ректор СПбГМУ, член-корр. РАМН Н.А.Яицкий, председатель комитета по науке и высшей школе Администрации Санкт-Петербурга профессор А.Д.Викторов, заместитель председателя комитета по здравоохранению Ленинградской области М.М.Фомин, почетный председатель конференции академик РАМН Н.А.Мухин, академик РАН, Ю.В.Наточин, главный специалист по нефрологии МЗ РФ Н.Н.Хасабов, председатель научного общества нефрологов России профессор В.М.Ермоленко, генеральный директор санатория «Сестрорецкий курорт» Л.Н.Никифорова.

Об основных этапах становления диализной службы на Северо-Западе России доложил А.Ш. Румянцев. Затем председатель оргкомитета член-корр. РАМН Н.А.Яицкий вручил памятные медали организаторам диализной службы: профессору В.А.Миняеву, профессору С.И.Рябову, ст.н.с В.Н.Спиридонову, профессору Г.Д.Шостке, профессору В.Л.Эмануэлю, профессору Б.Г.Лукичеву, медсестре Н.И.Никифоровой, медсестре М.В.Зубковой, к.м.н. В.Б.Чупрасову, к.м.н. А.Н.Васильеву, доценту М.О.Стернину, профессору С.В.Рыжкову. Посмертно медали были вручены близким А.П. Гнипова и д.м.н. А.Б.Кабакова.

Большим интересом специалистов пользовалась выставка, в которой принимали участие 12 фирм, производящих продукцию, используемую в нефрологии.

Научная программа конференции была весьма насыщенной. Серьезное внимание присутствующих было уделено лекциям отечественных и зарубежных специалистов. Академик РАН Ю.В.Наточин остановился на необходимости физиологического подхода к анализу синдромов и симптомов в нефрологии. Он призвал к более строгому отношению к понятиям «симптом» и «синдром», а также к унификации основных синдромов в нефрологии.

Академик РАМН Н.А.Мухин подробно рассказал о факторах и механизмах прогрессирования заболеваний почек. Особенное внимание он уделил разумному сочетанию малобелковой диеты и ингибиторов АПФ, а также напомнил о важной роли курения в прогрессировании заболеваний почек.

А.В.Смирнов и соавторы доложили о специфических факторах риска ИБС у больных, получающих лечение гемодиализом. Их подразделили на неатерогенные (гипертрофия левого желудочка, артериосклероз, анемия, артериовенозная фистула, гипергидратация, гипоальбуминемия, гипокальциемия) и атерогенные (окислительный стресс, хронический воспалительный стресс, дислипотеидемия, гипергомоцистеинемия, эндотелиальная дисфункция, коагулопатия). Первая группа факторов встречалась у 25%, вторая – у 75% больных.

В докладе В.А.Добронравова и соавторов на примере 86 человек было показано снижение распространенности E3 аллеля гена Apo E у больных с ишемической болезнью сердца на диализе. Концентрация Apo B, триглицеридов, липопротеидов очень низкой плотности, гомоцистеина достоверно увеличивается у пациентов, имеющих T-аллель гена MTHFR в сочетании с аллелями E2 и E4 гена Apo E. DD генотип FCT независимо влиял на выраженность гипертрофии левого желудочка.

К.Я.Гуревич ярко и убедительно продемонстрировал преимущества и недостатки двух основных методов заместительной терапии при ХПН – гемодиализа и перитонеального диализа. Докладчик показал возможности рационального использования различных схем ведения больных.

В.Ю.Шило и соавторы выявили значимую кальцификацию в структурах сердца у 45 из наблюдавшихся 147 пациентов. Среди факторов риска развития внутрисердечного кальциноза были выявлены характерные для общей популяции (возраст, мужской пол), а также специфические для уремии (общий стаж хронической почечной недостаточности, длительность пребывания на диализе, высокое значение произведения CaP, высокий уровень паратгормона).

Д.В.Куншиков и соавторы сообщили о неэффективности монотерапии гипотензивными препаратами у больных на гемодиализе. Наиболее предпочтительной оказалась комбинация моксинидина и эпросартана, на фоне которой удавалось добиться успеха более, чем у 60% больных.

Подробную характеристику различных вариантов острого криза отторжения нефротрансплантата и возможностей их лечения дал Ф.Клим (Германия).

Н.А.Томилина и соавт. сообщили о патогенетических механизмах развития хронической посттрансплантационной нефропатии у 175 больных. Авторы обнаружили, что основную роль в ее прогрессировании играют неспецифические механизмы. Для ее торможения были с успехом использованы ингибиторы АПФ, чей эффект в значительной степени связан с их гипотензивным действием.

Э.Квельхорст (Германия) подробно рассказал об истории развития и возможностях метода гемодиализа в лечении терминальной ХПН.

Е.М.Шилов и соавторы изучали активность топоизомераз в нефробиоптатах 177 больных хроническим гломерулонефритом. Было выявлено, что высокая активность этих ферментов (ТОП I ТОП IIa) соответствует более агрессивному пролиферативному фенотипу клеток. Показана взаимосвязь данного показателя с развитием резистентности к патогенетической терапии.

А.М.Есян и соавт. сообщили о необходимости учета степени ночного снижения артериального давления у больных с ХПН. У больных с недостаточным снижением АД в ночное время обнаружены высокие уровни альдостерона и ренина в плазме крови.

Оживленную дискуссию вызвал доклад А.В.Смирнова и соавт., присоединившихся к мнению группы экспертов Национального Почечного Фонда США, о необходимости использования термина «хроническая болезнь почек». Ее классификация подразумевает 5 стадий. Отдельной строкой выделены факторы риска и прогрессирования ХПН.

И.М.Кутырина и соавт. обобщили собственные данные и результаты многоцентровых исследова-

ний AIPPAI, REIN, RENAAL и пришли к выводу о том, что при регулярном приеме ингибиторов АПФ торможения прогрессирования ХПН удастся достичь в 55–75% случаев. Нефропротективный эффект терапии зависит не от стадии ХПН, а от длительности приема препаратов. Как правило, лечение не сопровождается побочными эффектами. Исключение составляют больные старше 60 лет с выраженным атеросклерозом, застойной СН, получающие нестероидные противовоспалительные средства, диуретики, низкосолевою диету.

И.Г.Каюков и соавт. тщательно изучили влияние соевого изолята Supro-760 на функцию почек здоровых лиц и больных с патологией почек. Установлена существенно меньшая степень потенциальной гиперфльтрации при применении соевого изолята по сравнению с мясом. Это дает основания рекомендовать его в качестве пищевой добавки в малобелковые рационы пациентов при снижении СКФ ниже 60 мл/мин.

Л.В.Козловская и соавт. изучали экскрецию с мочой маркеров активации и/или повреждения сосудистого эндотелия, высвобождаемых преимущественно из его клеток. Подобная информация важна для понимания особенностей течения реакции воспаления при гломерулонефрите и находит практическое применение в оценке активности и обосновании рациональной схемы его терапии.

С.А.Мартынов и соавт. выявили, что частота диперов с сохранной и нарушенной функцией почек не различается и составляет около 30%. В целом синдром артериальной гипертензии характеризуется увеличением не только средних значений артериального давления, но и индекса времени, а также нарушением его суточного ритма. Подбор терапии должен осуществляться с учетом всех перечисленных особенностей.

В.М.Ермоленко и соавт. сообщили о нарушениях фосфорно-кальциевого обмена при ХПН. Так, адинамическая болезнь по своим морфологическим проявлениям идентична картине первичного остеопороза любого типа. Нарушение эндокринной оси кальцитриол-паратгормон у этих больных связано со снижением чувствительности парацинто-видных желез и концентрации кальция в крови.

П.В.Гавриленков и соавт. доложили о частоте встречаемости костных нарушений у больных, получающих хронический гемодиализ. Обсуждены основные методы их коррекции. Применение низкокальциевого диализа (концентрация кальция в диализате 1,25 ммоль/л) оказалось весьма эффективным при гиперкальциемии.

В.П.Суслов и соавт. поделились опытом успешного хирургического лечения гиперпаратирео-

за у больных с ХПН. Показаниями к оперативному лечению считали: гиперкальциемию более 2,6 моль/л, прогрессивное нарастание активности щелочной фосфатазы, увеличение результата произведения Ca<sup>2+</sup>P, уровень ПТГ более 600 пмоль/л, рентгенологические признаки поражения костной ткани. Послеоперационная гипокальциемия длительностью от 1 до 24 месяцев чаще встречалась при аденоматозных изменениях паращитовидных желез. Почечная остеодистрофия смешанного генеза со снижением костной минеральной массы более, чем на 30% от должной величины являлась противопоказанием к операции.

А.Г.Кучер изложил современные представления о причинах белково-энергетической недостаточности у больных, получающих хронический гемодиализ, и методах ее диагностики. Подробно были описаны пищевые потребности данной группы пациентов. Среди методов профилактики и коррекции недостаточности питания особую роль играет использование соевого изолята и изготовленных на его основе продуктов.

Г.Д.Шостка и соавт. апробировали использование «Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья» на 196 больных, получавших перитонеальный диализ. Они считают, что классификация – удобный инструмент, позволяющий проводить оценку выраженности и анализ ограничений жизнедеятельности на разных уровнях функционирования пациентов.

В.Б.Чупрасов проанализировал используемые в настоящее время подходы к оценке адекватности гемодиализа. Докладчик считает, что разработанная им трехпуловая модель распределения и выведения потенциальных уремиических токсинов в комплексе с соматическим индексом позволит грамотно составлять диализное расписание.

Е.А.Стецюк и соавт. провели аналогичный анализ. Они доказывают, что использование математических подходов к оценке адекватности гемодиализа необходимо. Однако, учитывая собственные и литературные данные, они пришли к выводу, что логика создания моделей должна быть направлена не в сторону усложнения (одно, двух, трехпуловая), а в сторону упрощения. В качестве удобного инструмента рассмотрен индекс Б.Скрибнера.

А.Н.Шишкин высказал сомнения в удачности термина «уремическая кардиомиопатия». Докладчик считает, что развитие этого синдрома обусловлено не столько специфическими «уремическими» токсинами, сколько такими факторами, как анемия, гипергидратация и артериаль-

ная гипертензия. Это подчеркивает важность не только их выявления, но и активной коррекции на додиализном этапе лечения.

Б.И.Шулутко и С.В.Макаренко поделились своей точкой зрения на проблему гепаторенальных соотношений. Они признают случаи развития гломерулонефрита «вирусной» этиологии первичными хроническими генетически детерминированными. Рост частоты вирусных заболеваний печени у больных с ХПН рассматривается в рамках нарушений иммунитета и «всплеска» на этом фоне предсуществующей на правах комменсала инфекции.

В.Я.Плоткин и соавт. обсудили механизмы развития протеинурии у подземных горнорабочих. Выявлено, что особенности их профессиональной деятельности способствуют морфологическому повреждению почек, в большей степени – проксимальных канальцев, а также гемодинамическими факторами, нарушением клеточного и гуморального иммунитета со склонностью к аутоиммунным реакциям.

А.М.Игнашов и соавт. рассказали о результатах реваскуляризации почки в коррекции ишемической нефропатии. Смертность составила около 30%. Умершими были пациенты старших возрастных групп, имевших в анамнезе эпизоды острого инфаркта миокарда и острого нарушения мозгового кровообращения. Основной причиной смерти в этой группе являлся развившийся в послеоперационном периоде острый инфаркт миокарда. У остальных пациентов отмечено улучшение функции почек, снижение артериального давления.

Н.Л.Козловская и соавт. рассмотрели нефропатию, ассоциированную с антифосфолипидным синдромом, как новую форму поражения сосудов почек. В качестве одного из методов ее коррекции с успехом использовали низкомолекулярные гепарины.

Отдельное заседание было посвящено организационным вопросам нефрологической службы. С докладами выступили Н.Н.Хасабов, В.А.Добронравов и соавт., М.С.Команденко.

В заключительном слове почетный председатель конференции академик РАМН Н.А.Мухин дал высокую оценку работы оргкомитета и высказал пожелание о том, чтобы встречи специалистов в области нефрологии и диализа проходили на регулярной основе.

*А.Ш.Румянцев,  
Санкт-Петербург, Россия*

Поступила в редакцию 18.04.2003 г.

© Е.А. Стецюк, 2003  
УДК 546.33:66.064

*Е.А. Стецюк*

## НАТРИЙ В ДИАЛИЗАТЕ – К ВОПРОСУ О МОНИТОРИНГЕ СОСТАВА ДИАЛИЗИРУЮЩИХ РАСТВОРОВ: ОДНОЗНАЧНОГО СООТВЕТСТВИЯ ЭЛЕКТРОПРОВОДНОСТИ И КОНЦЕНТРАЦИИ ИОНОВ НАТРИЯ НЕ СУЩЕСТВУЕТ!

*Е.А. Stetsyuk*

## SODIUM IN DIALYSATE - ON THE QUESTION OF MONITORING THE COMPOSITION OF THE DIALYZING SOLUTIONS: THERE EXISTS NO SIMPLE CONFORMITY OF ELECTRIC CONDUCTION AND CONCENTRATION OF SODIUM IONS

Медицинский центр Центрального Банка России, Москва

Пребывая в полном восхищении от прочтения статьи Е.Д. Суглобовой и соавт. «К вопросу о мониторинге состава диализирующих растворов...» [1] и полагая, что авторы достаточно глубоко исследовали проблему определения натрия в диализате, мы хотели бы сразу заявить, что с выводами статьи вполне согласны. Однако просим авторов разъяснить, влияет ли содержание буфера в диализате на точность определения натрия ионоселективным методом. Ведь калибровочные растворы в ионоселективном приборе никакого буфера и уксусной кислоты не содержат.

И ещё! Конечно, однозначной зависимости проводимости диализата и уровня натрия нет. Но при постоянной концентрации буфера эта зависимость явно линейная (рис. 1). В качестве доказательства приводим график, который мы отсканировали из статьи F. Locatelly и соавт. [2]. На рисунке приведен базовый концентрат.

Мы взяли искусственную почку АК 200 Ultra (фирма Gambro) и её родной гамбровский концентрат №204 следующего состава:

Натрий	139 ммоль/л
Калий	2,0 ммоль/л
Кальций	1,75 ммоль/л
Магний	0,5 ммоль/л
Бикарбонат	32 ммоль/л
Ацетат	3,0 ммоль/л

Затем стали изменять концентрацию натрия в диализате при различной концентрации бикарбонатного буфера и смотреть, как при этом изменяется проводимость диализата (рис. 2).

Получилось, что при постоянной концентрации буфера зависимость проводимости от уровня натрия

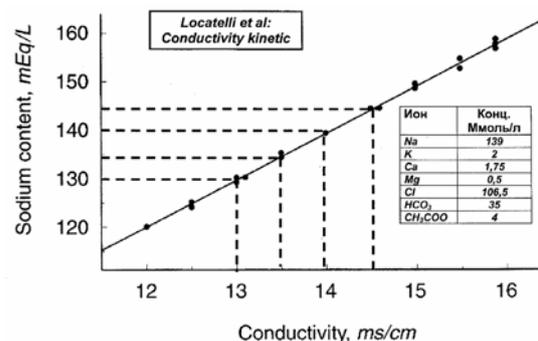


Рис. 1. Зависимость концентрации натрия от проводимости диализата по данным F. Locatelly и соавт. [2].



Рис. 2. Взаимосвязь концентрации натрия в диализате и проводимости диализата при различной концентрации бикарбонатного буфера.

линейная, но не однозначная. При проведении бикарбонатного диализа график на рис. 2 представляется мне наиболее реальным для практического применения. В данном исследовании есть только одна неясность. Уровень бикарбоната мы брали по данным аппарата, который делал буфер из порошка ViCart. Фактически проверить уровень бикарбоната, к сожалению, возможности не было. Думаю, что и в Санкт-Петербурге уровень бикарбоната не определяли. В этом один из основных недостатков бикарбонатного диализа: никогда точно не знаешь, какова концентрация бикарбоната! Очевидно, что, определяя концентрацию натрия по кондуктивности, надо точно знать уровень бикарбоната. С ацетатным буфером всё гораздо проще.

Итак, если во время гемодиализа, да ещё с ультрафильтрацией, у больного повышается артериальное давление, чаще всего это значит: больному в циркуляцию поступает натрий. Причем, очевидно, что при концентрации натрия в диализате 138-140 ммоль/л большой долей быстро накапливает натрий в крови и возникает гипертензия, несмотря на ультрафильтрацию. Какой же должна быть концентрация натрия в диализате, чтобы натрий в кровь не поступал? Иными словами, как получить изонатриевый диализ?

Беда в том, что мы не знаем точно, какая часть натрия связана с белками, сколь прочна эта связь, как эта связь изменяется в ходе гемодиализа и какие факторы влияют на связь натрия с белками. Ведь известно, например, что при алкалозе кальций начинает в

большей степени связываться с белками.

Ионоселективный метод определяет только свободный натрий. А общий натрий определяет только пламенная фотометрия.

Мне представляется, что средняя оптимальная концентрация натрия в диализате должна быть примерно 132–135 ммоль/л. Это позволяет элиминировать накопленный в междиализном периоде натрий и не допустить гипонатриемии. Многие клиницисты, не вдаваясь в дебри, рекомендуют подбирать концентрацию натрия в диализате индивидуально. Пожалуй, верно! Конечно, интрадиализная гипертензия может быть обусловлена не только избытком натрия и воды. Артериальное давление повышается при симпатoadреналовом кризе по типу панической атаки или иногда при низком натрии в диализате, когда в циркуляцию происходит выброс вазопрессоров.

Итак, с натрием не всё так просто. Хотелось бы узнать мнение теоретиков из Санкт-Петербурга по данной проблеме.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Суглобова Е.Д., Борисов Ю.А., Васильев А.Н. и др. К вопросу о мониторинге состава диализирующих растворов: однозначного соответствия электропроводности и концентрации ионов натрия не существует! *Нефрология* 2002; 6 (2): 67-72.

2. Locatelli F, Filippa SD, Manzoni C. Relevance of the conductivity kinetic model in the control of sodium pool. *Kidney Int* 2000; 58 [Suppl 76]: S89-95.

Поступила в редакцию 16.03.2002 г.

*Е.Д. Суглобова*

## КОММЕНТАРИЙ

*E.D. Suglobova*

## COMMENTARY

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

*Глубокоуважаемый Евгений Александрович!*

Большое спасибо за высокую оценку нашей работы. Очень приятно услышать доброе слово интереса и поддержки от коллег.

Попытаемся ответить на поставленные в Вашем письме вопросы.

По порядку: сначала то, что касается состояния иона натрия в водных растворах.

*Вопрос 1.* Влияет ли содержание буфера в диализате на точность определения натрия ион-селективным методом?

Ни одна фирма точно не сообщает, какая именно по составу ион-селективная мембрана встроена в дат-

чик. Это – ноу-хау. Fresenius – не исключение. Можно лишь сказать, что, если Na-селективный электрод стеклянный, то  $K_{Na-H}$  (коэффициент селективности) составляет примерно  $10^3$ . Это означает, что для того, чтобы ионы водорода не оказывали влияние на Na-электрод, pH должен быть примерно на 4 единицы выше, чем pNa [1]. У нас  $pNa = -\lg(0,14) \cong 0,8$ , а  $pH \cong 7$ , так что условие соблюдено, и мы можем верить иономеру, определяющему концентрацию иона Na на фоне буфера. Если же мембрана электрода полимерная (поливинилхлоридная, с пластификатором и нейтральным комплексоном), то коэффициент селективности будет значительно выше в пользу  $Na^+$ ,

и тогда протоны при определении последнего и вовсе не страшны.

*Вопрос 2.* Как относиться к неоднозначной, но однозначно линейной зависимости между содержанием натрия в диализирующем растворе и проводимостью?

Видимо, относиться нужно как к хорошему (и надежнейшему – раз сделано собственными руками) экспериментальному подспорью. Понижение электропроводности при увеличении концентрации бикарбоната, в общем, вполне объяснимо: чем выше pH, тем меньше ионов водорода в растворе, а поскольку подвижность последних велика, то и их вклад в общий процесс переноса электричества весьма значителен. Больше настораживает точная линейность: все выводы электрохимических теорий говорят о том, что при суммарных концентрациях электролитов, превышающих 0,1, ионы в водном растворе взаимодействуют интенсивно (т.е. коэффициенты их активности сильно отличаются от 1) [2], и линейный прирост электропроводности при увеличении концентрации даже основного иона сомнителен. Возможно, дело здесь в погрешности в определениях концентраций компонентов раствора? Действительно ли концентрация иона  $\text{Ca}^{2+}$ , например, остается равной в растворе 1,75 мМ при концентрации иона бикарбоната 36 мМ? Абсолютно согласны с Вами в том, что прямое определение бикарбоната просто необходимо! Самое обидное, что химиками СПбГУ при нашем участии разработана методика прямого определения бикарбоната в диализирующих растворах [3], но, как всегда, нет средств для полной реализации идеи.

Что же касается графика, представленного в работе F. Locatelli et al. [4], то обсуждать его достаточно сложно: нет описания условий эксперимента, в которых эта зависимость была получена. Подпись под рисунком категорически противоречит его содержанию: «Корреляция между содержанием натрия (Nad) и проводимостью (Cd) диализирующего раствора следующего состава (ммоль/л): Na 139, K 2, Ca 1,75, Mg 0,5, Cl 106,5,  $\text{HCO}_3$  35 и  $\text{CHCO}$  4». В редакции *Kidney International*, видимо, не было корректора-химика, и химическая опечатка не исправлена, и не подчеркнута столь необходимое здесь различие между составом и концентрацией. И как понять, что делал экспериментатор? На определенном (то, что в физической химии называется «постоянным») фоне менял концентрацию (активность) иона Na? Или наоборот, менял соотношение между подаваемыми прямо в узел смешивания в аппарате объемами концентратов A и B, подгоняя состав к определенной концентрации? В общем, прокомментировать не беремся.

Теперь третий вопрос, для нас самый важный: как получить изонатриевый диализ?

Скорее всего, придется согласиться с теми докторами, которые ратуют за индивидуальный подбор концентрации иона натрия в диализирующем растворе. При моделировании любой системы с большим количеством границ раздела мы сталкиваемся с кинетическими ограничениями транспорта через них различных веществ. Скорости транспорта (т.е. скорости пассивной диффузии, облегченной диффузии, активного транспорта) индивидуальны и, более того, генетически детерминированы. При ультрафильтрации из сосудистого русла теряется вода, вместе с нею сопряженно уходит часть ионов. Количество перенесенного иона определяется числом его переноса, градиентами электрохимического потенциала, возникающими на границах плазма крови – мембрана диализатора и мембрана диализатора – диализирующий раствор в каждый следующий момент времени. Но кроме этого границ фаз при переносе ионов очень много: между интерстицией и плазмой крови, между плазмой и клетками крови и самой сосудистой выстилки. Получается, что, если «водный refeeding» слабый, вполне возможен вариант, когда при интенсивной ультрафильтрации и относительно невысокой концентрации  $\text{Na}^+$  в диализирующем растворе последидиализная его концентрация в крови пациента будет весьма высока. Целая система процессов ассоциации-диссоциации также принимает участие в регуляции ионных равновесий. Это ведь только считается, что в среднем (!) NaCl диссоциирован в крови на 75% [5], а так ли это на самом деле в конкретном состоянии у конкретного больного? Конечно, проще и честнее оперировать макроуровневыми понятиями: объемами внеклеточной и внутриклеточной жидкости, концентрациями свободных (т.е. отдиссоциированных) ионов. Тем более, что эти величины поддаются прямому определению, что точно нельзя сказать о скоростях диффузии в такой сложной системе, как пациент – аппарат «искусственная почка».

Так что тысячу раз, правда, с натрием не все так просто.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Камман К. *Работа с ионселективными электродами*. Мир; М., 1980.
2. Физическая химия. Ч. 2. Электрохимия. Химическая кинетика и катализ. В: Краснов КС, ред. Высшая школа, М., 2001.
3. Legin A, Makarychev-Mikhailov S, Suglobova E et al. Analysis of bicarbonate in artificial kidney dialysis fluid by «electronic tongue» sensor system. *Proc. 9th Int. Conf. on Electroanalysis 2002*, June 9-13, Krakow, Poland: 221.
4. Locatelli F, Filippo SD, Manzoni C. Relevance of the conductivity kinetic model in the control of sodium pool. *Kidney Int 2000*; 58 [Suppl 76]: S89-95.
5. Rose BD. *Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders*. McGraw-Hill; N.Y., 1994.

Поступила в редакцию 9.07.2003 г.

© В.А.Добронравов, 2003  
УДК [616.379-008.64:547.96]:616.61

*В.А. Добронравов*

## ВЛИЯЕТ ЛИ УРОВЕНЬ ПОТРЕБЛЕНИЯ БЕЛКА БОЛЬНЫМИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ (СД) НА ТЕЧЕНИЕ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ

*V.A.Dobronravov*

## DOES THE LEVEL OF PROTEIN INTAKE BY DIABETES MELLITUS PATIENTS INFLUENCE THE COURSE OF DIABETIC NEPHROPATHY?

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

**Ключевые слова:** сахарный диабет, диабетическая нефропатия, лечебное питание.  
**Key words:** diabetes mellitus, diabetic nephropathy, dietotherapy.

### **Вопрос:**

Одним из наиболее частых вопросов, который задают практикующие нефрологи и эндокринологи, является количество белка, которое должен получать с пищей пациент с диабетической нефропатией. Как показывает опыт, в таких ситуациях наибольшие затруднения с выбором дозы протеина для конкретного больного обычно испытывают врачи-эндокринологи. Большинство из них воспитано в определенных традициях поэтому для выбора адекватного лечебного питания им приходится преодолевать и психологические барьеры. В любом случае проблема содержания белка в пище пациентов с диабетической нефропатией не из простых.

Полагаем, что нашим читателям будет интересно узнать мнение по этому вопросу одного из ведущих специалистов в данной области медицины.

### **Ответ:**

*Отвечает доктор медицинских наук, заместитель директора по научной работе Научно-исследовательского института нефрологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова В.А. Добронравов.*

Избыточное потребление белка с пищей обсуждается как один из факторов прогрессирования диабетической нефропатии (ДН). Существует ряд механизмов, которые могут приводить к повреждению почечной ткани на фоне повышенного потребления протеина. Речь идет о стимуляции гломерулярной гиперfiltrации, росте протеину-

рии, развитии липидных нарушений, нарушении баланса простагландинов, стимуляция факторов роста, ведущих к развитию гломерулосклероза [1]. Общеизвестно, что в ответ на введение протеина или аминокислот происходит повышение клубочковой фильтрации как у здоровых, так и у пациентов с почечной патологией. Есть данные, что действие белка на почку опосредовано изменениями гломерулярной гемодинамики – дилатацией афферентной артериолы за счет повышения образования оксида азота из L-аргинина [2]. Считают, что прирост скорости клубочковой фильтрации (СКФ) на фоне приема белка при ДН (так называемый функциональный резерв – ФР) отражает сохранение способности к ауторегуляции клубочкового кровотока, а снижение ФР по мере прогрессирования ДН связывают с прогрессированием гломерулярной гипертензии. Мы также проводили исследования динамики СКФ и экскреции мочевины, натрия, калия, хлора, кальция и неорганического фосфата на фоне острой нагрузки соевым белком у больных с ДН. Полученные данные позволили установить, что у части больных с ДН в протеинурической стадии ФР превышал 10% [3]. Это свидетельствует об относительной сохранности ауторегуляции кровотока и клубочковой фильтрации даже в далеко зашедшей стадии заболевания, что подтверждает наблюдения других авторов для недиабетических нефропатий [4, 5]. У другой части больных эта способность отсутствовала. Среди последних были значительно больше показатели СКФ, клиренсы, абсолютная экскреция электролитов и осмотически активных

веществ в донагрузочном периоде, что может быть обусловлено базальной гиперфилтацией на фоне нарушения механизма клубочково-канальцевой обратной связи. С другой стороны, в группе больных с высоким ФР увеличение СКФ в ходе острой нагрузки белком приводит к параллельному росту клиренсов и абсолютной экскреции всех изученных нами веществ, что при отсутствии изменений их фракционной экскреции может указывать и на развитие вторичной перегрузки канальцев на фоне активизации транспорта ионов при гломерулярной гиперфилтации. Данные об изменении функционирования канальцев при введении белка подтверждаются и другими наблюдениями, продемонстрировавшими увеличение выделения  $\beta_2$ -микроглобулина с мочой на фоне инфузии L-аргинина [6].

Потребление избыточных количеств белка, что составляет основу традиционной диеты диабетика, может усугублять нарушения внутриклубочковой гемодинамики, связанных с активацией ренин-ангиотензиновой системы при СД, хронической гиперфилтацией и прогрессированием ДН. Эти предположения, базирующиеся на основе экспериментальных данных, нашли подтверждения в клинических исследованиях – у больных СД обнаружена прямая зависимость экскреции альбумина от количества потребляемого белка [7]. Кроме того, показано, что инфузия L-аргинина приводит к росту микроальбуминурии (МАУ) даже у здоровых лиц [6]. В наших исследованиях мы обнаружили при ДН не только более высокие значения СКФ, но и повышение клиренсов большинства ионов в группе больных без ХПН с высоким потреблением белка. Эти сведения подтверждают предположения как о влиянии избыточного потребления протеина не только на развитие клубочковой гиперфилтации, но и на изменение канальцевых функций при ДН. Поэтому можно предполагать, что эффект коррекции пищевого потребления белка может определяться снижением гиперфилтационной перегрузки и клубочков, а также канальцев и интерстиция, изменения которых являются важным фактором прогрессирования почечной патологии [8, 9].

30-летний опыт использования низкобелковой диеты в целом свидетельствует о ее благоприятном влиянии на течение ДН, что подтверждают результаты метаанализа контролируемых исследований (Waugh NR, Robertson AM, Cochrane Review Abstracts и [10]). Эти данные позволяют сделать общее заключение, что ограничение потребления белка от 0,3 до 0,8 г/кг/сутки позволяет замедлять темпы прогрессирования ДН до терми-

нальной почечной недостаточности. В частности, впервые отчетливый положительный эффект ограничения потребления белка на скорость снижения почечной функции был продемонстрирован у больных ДН при СД 1 типа и начальной ХПН [11,12]. Суточное потребление белка в этих исследованиях ограничивали до 0,6 г/кг. Важно отметить, что эта степень ограничения белка в течение длительного времени (до 5 лет) при тщательном медицинском контроле не приводила ни к каким существенным побочным эффектам – нарушению пищевого баланса, изменению липидного профиля крови, качеству контроля гликемии. Положительный эффект данной диеты в отношении сохранения функции почек был продемонстрирован у больных с умеренными ее нарушениями (СКФ более 45 мл/мин).

Целый ряд вопросов, касающихся ограничения потребления белка при ДН, остается открытым. Один из них – нужно ли ждать развития почечной недостаточности для того, чтобы назначить МБД? Здесь стоит еще раз упомянуть полученные данные о прямой связи между потреблением белка и экскрецией альбумина у больных без явной ДН [7], а также данные об особенностях функционирования почек при высокобелковой диете [3]. Результаты этих исследований позволяют предполагать, что назначение диеты со сниженным количеством протеинов будет полезно и у больных ДН с без ХПН. Мы по крайней мере считаем целесообразным рекомендовать нормализацию потребления белка (1-1,2 г/кг/сутки) для больных СД с протеинурией в том случае, если эта цифра существенно выше. Последнее случается достаточно часто, поскольку пациенты с СД, по понятным причинам, исходно ориентированы на диету с высоким содержанием белка. Нередко суточное потребление белка у диабетика достигает 2-3 г/кг.

Другой вопрос – насколько все-таки следует ограничивать потребление белка при разных стадиях ДН? В подавляющем большинстве опубликованных исследований влияния МБД на течение ДН использовали целевое суточное потребление белка от 0,3 до 0,8 г/кг. Однако недавно были опубликованы данные о том, что и менее жесткое ограничение суточного потребления белка (0,89 г/кг/сутки против 1,02 г/кг/сутки в контрольной группе) достоверно снизило риск развития терминальной ХПН и смерти больных с СД 1 типа и ДН [13]. Возможно, что мягкое, но перманентное ограничение белка в пище может быть более полезно, поскольку риск развития нарушений нутриционного статуса при жесткой малобелковой диете все-таки остается. Так, в одном из проведенных исследований группы больных на диете, содержащей белок в количестве 0,6 г/кг/

сутки, снижение содержания преальбумина было отмечено через 9 месяцев, а альбумина через 12 месяцев. [14]. Для профилактики таких нарушений целесообразно применять добавки эссенциальных аминокислот, их кетоаналогов. Альтернативным (и значительно более дешевым!) вариантом может быть применение белков растительного происхождения с высокой биологической ценностью, к которым относится соевый белок и его изоляты [11]. С другой стороны, весьма важно и то, что в амбулаторных условиях соблюдение жесткой МБД в течение длительного времени не всегда реально, а фактически вскоре больные перестают ее придерживаться [15]. Поэтому в процессе адаптации больного к МБД желателен участие помимо диетолога и нефролога также и специалиста-диетолога.

Еще один вопрос – одинакова ли эффективность МБД при разных типах СД? Большинство из проведенных до настоящего времени исследований касалось больных с СД 1 типа и остается необходимым установить, влияет ли более низкое потребление белка на замедление прогрессирования нефропатии у инсулиннезависимых больных. Данные по СД 2 типа далеки от консенсуса. Эффективность малобелковой диеты (0.3-0.7 г белка/кг/сутки), с одной стороны, была показана у больных ИНЗСД с различной степенью ХПН [16]. С другой, более крупное исследование японских авторов (Okada T. et al, 2000) с применением МБД и потреблением белка 0.69 г/кг/сутки у инсулиннезависимых больных с почечной недостаточностью не выявило сколь-нибудь значимого ее влияния на темпы снижения СКФ при средних сроках наблюдения 23 месяца.

Таким образом, контроль потребления белка и применение МБД на фоне базовой медикаментозной терапии вполне оправдан у больных с ДН. По нашему мнению, коррекцию потребления белка (1-1.2 г/кг/сутки) следует начинать уже с относительно ранних стадий ДН. При развитии стойкой протеинурии, сопровождающейся начальным снижением СКФ (до 45 мл.мин), потребление белка целесообразно снизить до 0.8-0.9 г/кг/сутки. При более выраженных стадиях почечной недостаточности МБД (0.3-0.7 г белка /кг/массы) может несколько снизить темпы прогрессирования ДН.

В заключение следует подчеркнуть, что коррекция потребления белка является только одним из дополнительных компонентов ведения больных с ДН, которые обязательно должны получать базовую лекарственную терапию и находиться в состоянии оптимального метаболического контроля.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Heldand A., Sebekova K., Ling H. Effect of low-protein diets on renal disease: are non-haemodynamic factors involved? *Nephrol Dial Transplant* 1995;10: 1512-1514.
2. Baylis C., Bloch J. Nitric oxide (NO) in renal physiology and pathophysiology. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11: 1955-1957.
3. Добронравов ВА. *Диабетическая нефропатия: эпидемиология, диагностика, течение, особенности почечных функций, прогноз, подходы к терапии*. Автореф. дисс... докт., 2000
4. Bilo HJ, Schaap G, Blaak E et al. Effects of chronic and acute protein administration on renal function in patients with chronic renal insufficiency. *Nephron* 1989; 53: 181-187
5. De Santo NG, Anastasio P, Cirillo M et al. Sequential analysis of variation in glomerular filtration rate to calculate the haemodynamic response to a meat meal. *Nephrol Dial Transplant* 1995;10 (9): 1629-1636
6. Bello E, Caramelo C, Lopez M et al. Induction of microalbuminuria by L-arginine infusion in healthy individuals: an insight into the mechanisms of proteinuria. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 1018-1025
7. Toeller M, Buyken A, Heitkamp G et al. Protein intake and urinary albumin excretion rates in the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetologia* 1997; 40: 1219-1226
8. Bohle A. Change of paradigms in nephrology - a view back and forward *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 556-563
9. Bohle A, Biber E, Christensen JA. Hyperperfusion injury of the human kidney in different glomerular diseases. *Am J Nephrol* 1988; 8:179-186
10. Pedrini MT, Levey AS, Lau J et al. The effect of dietary protein restriction on the progression of diabetic and nondiabetic renal diseases: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1996; 124 (7): 627-632
11. Barsotti G, Cupisti A, Barsotti M et al. Dietary treatment of diabetic nephropathy with chronic renal failure. *Nephrol. Dial Transplant* 1998; 13 [Suppl 8]: 49-52
12. Zeller K, Whittaker E, Sullivan L et al. Effect of restricting dietary protein in the progression of renal failure in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1991; 324: 78-84
13. Hansen HP, Tauber-Lassen E, Jensen BR, Parving HH. Effect of dietary protein restriction on prognosis in patients with diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2002; 62 (1): 220-228
14. Meloni C, Morosetti M, Suraci C et al. Severe dietary protein restriction in overt diabetic nephropathy: benefits or risks? *J Ren Nutr* 2002;12(2): 96-101
15. Pijls LT, de Vries H, van Eijk JT, Donker AJ Protein restriction, glomerular filtration rate and albuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized trial. *Eur J Clin Nutr* 2002; 56(12): 1200-1207

Поступила в редакцию 12.06.2003 г.

© А.Ш.Румянцев, 2003  
УДК 616.61:92 Скрибнер

## Памяти БЕЛДИНГА СКРИБНЕРА

19 июня 2003 г. умер Белдинг Скрибнер, выдающийся врач, ученый, гуманист, с чьим именем связано начало эры хронического гемодиализа.

Б. Скрибнер родился в Чикаго в 1921 году, в 1951 году закончил медицинский факультет Стенфордского университета и начал работать в Вашингтонском университете. К этому времени были достигнуты значительные успехи в лечении воспалительных заболеваний благодаря широкому использованию таких новых лекарственных препаратов, как антибиотики, сульфаниламиды, нестероидные противовоспалительные средства, стероидные гормоны. С известным успехом они применялись и в нефрологии. Однако почечная недостаточность оставалась фатальным состоянием. Работы по созданию «искусственной почки», начавшиеся в 1913 г., привели к созданию аппаратуры, которую можно было использовать лишь для лечения острой почечной недостаточности (ОПН). Однако и в этой ситуации смертность составляла около 90%. Весьма драматической причиной для активизации усилий в данной области послужили военные конфликты в Юго-Восточной Азии, когда военнослужащие погибали от ОПН. Парадокс заключался в том, что при наличии вполне дееспособной аппаратуры не удавалось решить вопрос о сосудистом доступе. Использование для этой цели стеклянных канюль сопровождалось повреждением интимы сосудов и их тромбированием.

Сам Б. Скрибнер рассказывал, что в 1950 г. он лечил молодого пациента, состояние которого очень быстро ухудшалось из-за прогрессирующей почечной недостаточности. После того как ему начали проводить процедуры гемодиализа, состояние быстро пошло на поправку, и его уже готовили к выписке. Но вскоре от процедур диализа пришлось отказаться из-за тромбозов сосудистого доступа. Вскоре больной умер. Б. Скрибнер был потрясен. Он непрестанно думал об этом, и через неделю, как сам вспоминал: «Я буквально подскочил ночью с идеей, как мы можем помочь таким людям».

Б. Скрибнер и его ассистент хирург Дэвид Диллард обратились к инженеру Вэйну Квинтону. Реализация идеи создания тефлонового U-образного шунта потребовала нескольких лет напряженной работы. Первый такой шунт (рис. 1) был имплантирован 9 марта 1960 г. 39-летнему инженеру компании «Боинг» Клайду Шилдзу, погибавшему от быстро прогрессирующей почечной недостаточности.



Белдинг Скрибнер (1921–2003).

сти. Пациент прожил благодаря гемодиализу еще 11 лет. Однако «рекордсменом» считается пятый больной, которому Б. Скрибнер имплантировал шунт, – Тим Алберс, он прожил еще 36 лет.

Две публикации открыли эру хронического гемодиализа: Quinton W., Dillard D., Scribner B.H. Cannulation of blood vessels for prolonged hemodialysis // *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs.* – 1960. – vol. 6. – P. 6.; Scribner B.H., Buri R., Caner J.E.Z., Hegstrom R., Burnell J.M. The treatment of chronic uremia by means of intermittent dialysis: a preliminary report // *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs.* – 1960. – vol. 6. – P.114. В них Б. Скрибнер всячески пропагандировал идею о том, что лечение ХПН должно не просто улучшать состояние больного, но и способствовать его активному образу жизни.

В связи с этим он приложил много усилий для создания в 1962 г. первого в мире центра амбулаторного диализа, ныне известного как Northwest Kidney Center в Сиэтле. Первоначально в нем было три аппарата «искусственная почка», и возможно было проводить лечение 12 пациентов, тогда как очередь составила 60 человек.

Была создана специальная комиссия, в которую вошли министр, домашняя хозяйка, юрист, банкир, чиновник, профсоюзный деятель и хирург. Комис-

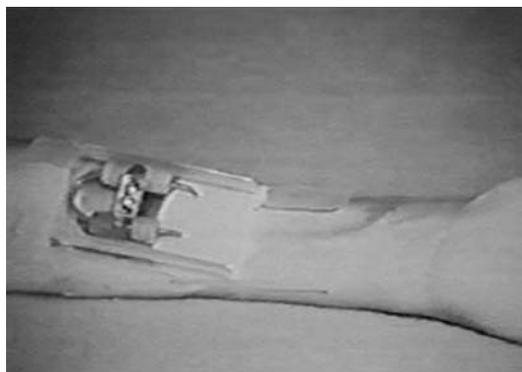


Рис. 1. U-образный шунт Скрибнера–Квинтона.



Рис. 2. Статуэтка богини Ники – почетный символ премии А.Ласкера.

сия неофициально называлась «Life or Death Committee» и была анонимной. В ее ведении находилось решение вопроса о том, кого взять на лечение гемодиализом, а кому отказать. Б. Скрибнер очень скоро перестал сотрудничать с комиссией по этическим причинам. Он не мог примириться с мыслью о том, чтобы отказать кому-либо в лечении. Комиссия просуществовала до 1967 г., когда количество диализных мест увеличилось настолько, что лечение смогли получать все нуждающиеся в нем пациенты.

Б. Скрибнер известен также как изобретатель «искусственной кишки». Методика предполагала

использование специального катетера для искусственного питания больных после объемных операций на желудке или кишечнике.

Следующим шагом была разработка методики домашнего диализа. Она с особой остротой поставила вопрос о критериях качества диализной процедуры. И Б. Скрибнер предложил очень простой для вычисления индекс, ориентированный в первую очередь не столько на врача, сколько на больного. Тема диализных индексов активно обсуждается в нефрологической литературе постоянно, но именно в последние годы индекс Б. Скрибнера цитируется все чаще.

С 1990 года Б.Скрибнер являлся профессором-консультантом Northwest Kidney Center. Он продолжал активную преподавательскую, научную и медицинскую деятельность. 2003 год начался очень важным событием для Б. Скрибнера. Он был удостоен премии Альберта Ласкера в области клинических медицинских исследований. Эта премия заслуженно считается второй по престижности в научном мире после Нобелевской. Вместе с премией вручается и статуэтка богини победы Ники, что весьма символично (рис. 2). В заключении жюри было сказано, что премия присуждается за вклад в развитие гемодиализа, превратившего почечную недостаточность из заболевания фатального в курабельное, а также продлившего активную жизнь миллионам пациентов. Как сказал Дж. Гольдсмит, представитель фонда Альберта Ласкера: «Если мы задумаемся о том, что такое «искусственная почка», то поймем, что это устройство, состоящее из целлофана Кольфа и тефлона Скрибнера». В настоящее время, по данным EDTA/ERA, в мире хронический гемодиализ получают более 1,5 миллиона человек.

Мы скорбим о замечательном человеке, ученом, враче Б. Скрибнере вместе с его близкими.

*А.Ш. Румянцев*

Подписка на журнал «НЕФРОЛОГИЯ» производится по каталогу агентства «Роспечать».  
 Подписные индексы: для индивидуальных подписчиков – **45861**; для предприятий и организаций – **45860**; годовая подписка – **47959**.

Абонемент на журнал		индекс издания									
45861		45861									
количество комплектов:		количество комплектов:									
уууууууууууу		уууууууууууу									
наименование издания											
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Куда		почтовый индекс		адрес							
Кому		фамилия, инициалы									

Доставочная карточка на журнал		индекс издания									
45861		45861									
количество комплектов		количество комплектов									
уууууууууууу		уууууууууууу									
наименование издания											
Стоимость подписки руб.		коп.									
на 200 год по месяцам		Количество комплектов									
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Куда		почтовый индекс		адрес							
Кому		фамилия, инициалы									
Телефон:											

Абонемент на журнал		индекс издания									
45860		45860									
количество комплектов:		количество комплектов:									
уууууууууууу		уууууууууууу									
наименование издания											
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Куда		почтовый индекс		адрес							
Кому		фамилия, инициалы									

Доставочная карточка на журнал		индекс издания									
45860		45860									
количество комплектов		количество комплектов									
уууууууууууу		уууууууууууу									
наименование издания											
Стоимость подписки руб.		коп.									
на 200 год по месяцам		Количество комплектов									
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Куда		почтовый индекс		адрес							
Кому		фамилия, инициалы									
Телефон:											

<p><b>Абонемент</b> на <del>газету</del> журнал</p> <p style="text-align: right;"><b>47959</b> индекс издания</p> <p>КОЛИЧЕСТВО КОМПЛЕКТОВ:</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 10%;"></td> </tr> <tr> <td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td><td>11</td><td>12</td> </tr> </table> <p>Куда <span style="background-color: #cccccc; display: inline-block; width: 50px; height: 15px;"></span> почтовый индекс _____ адрес _____</p> <p>Кому _____ фамилия, инициалы _____</p>													1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	<p><b>Доставочная карточка</b> на <del>газету</del> журнал</p> <p style="text-align: right;"><b>47959</b> индекс издания</p> <p>КОЛИЧЕСТВО КОМПЛЕКТОВ</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 10%;"></td> </tr> <tr> <td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td><td>11</td><td>12</td> </tr> </table> <p>Куда <span style="background-color: #cccccc; display: inline-block; width: 50px; height: 15px;"></span> почтовый индекс _____ адрес _____</p> <p>Кому _____ фамилия, инициалы _____</p> <p style="text-align: right;"><b>Телефон:</b> _____</p>													1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12																																						
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12																																						

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
- Наблюдения из практики
- Методические сообщения
- Дискуссия и информация (дискуссионные статьи, 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.)

– Материалы для последипломного образования по нефрологии

– Реклама.

В разделе «Передовые статьи» публикуются работы, выполненные преимущественно по заказам редакции.

Все представляемые материалы рецензируются и обсуждаются редакционной коллегией.

**Общие правила.** Рукопись статьи должна быть представлена в двух экземплярах, напечатанной шрифтом не менее 12 через 2 интервала на одной стороне белой бумаги формата А4 (210x295 мм) с полями в 2,5 см по обе стороны текста.

**Текст статьи и таблицы должны быть продублированы на дискете (3,5 дюйма)!** 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.). Все выделения следует отмечать в распечатке. Не надо вводить нецифровые символы (квадраты, кружки и т.д.).

Рукопись статьи должна включать: 1) титульный лист; 2) реферат; 3) ключевые слова; 4) введение; 5) пациенты и методы (материал и методы для экспериментальных работ); 6) результаты; 7) обсуждение; 8) заключение; 9) таблицы; 10) подписи к рисункам; 11) иллюстрации; 12) библиографический список; 13) сведения об авторах.

Для обзоров, лекций, дискуссионных статей наличие реферата не требуется. Рубрикация этих работ может быть произвольной.

К статье должно быть приложено официальное направление учреждения, в котором проведена работа. На первой странице статьи должна быть виза и подпись научного руководителя, заверенная круглой печатью учреждения. На последней странице статьи должны быть подписи всех авторов.

Объем оригинальной статьи, как правило, не должен превышать 10 – 15 машинописных страниц, кратких сообщений и заметок из практики – 6 – 8 страниц, лекций и обзоров – 20 – 25 страниц.

При упоминании отдельных фамилий авторов в тексте им должны предшествовать инициалы (фамилии иностранных авторов приводятся в оригинальной транскрипции). В тексте статьи библиографические ссылки

даются арабскими цифрами в квадратных скобках. В библиографические описания не рекомендуется включать диссертационные работы, так как ознакомление с ними затруднительно.

**Титульный лист должен содержать:** 1) инициалы и фамилии авторов; 2) название статьи, которое должно быть информативным и достаточно кратким; 3) полное название учреждения и отдела (кафедры, лаборатории), в котором выполнялась работа (аббревиатуры, например, НИИ, СПбГМУ и т.д., недопустимы).

**Реферат** печатается на отдельной странице, он должен быть структурированным и включать четыре обязательные рубрики: а) цель исследования; б) пациенты и методы (материал и методы для экспериментальных работ); в) результаты; г) заключение. Объем реферата должен быть не более 200 – 250 слов. На этой же странице помещаются «ключевые слова» (от 3 до 10 слов), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах.

**Оригинальные статьи должны иметь следующую структуру:**

**Введение.** В нем формулируется цель и необходимость проведения исследования, кратко освещается состояние вопроса со ссылками на наиболее значимые публикации.

**Пациенты и методы (материал и методы для экспериментальных работ).** Приводятся количественные и качественные характеристики больных или других объектов исследования (здоровые люди, экспериментальные животные, патологоанатомический материал и т.д.). Упоминаются все методы исследований, применявшихся в работе, включая методы статистической обработки данных. При упоминании аппаратуры и новых лекарств в скобках указывайте производителя и страну, где он находится.

**Результаты.** Их следует представлять в логической последовательности в тексте, таблицах и на рисунках. В тексте не следует повторять все данные из таблиц и рисунков, надо упоминать только наиболее важные из них. В рисунках не следует дублировать данные, приведенные в таблицах. Подписи к рисункам и описание деталей на них под соответствующей нумерацией надо представлять на отдельной странице. Величины измерений должны соответствовать Международной системе единиц (СИ), за исключением показателей, традиционно измеряемых в других единицах.

Место, где в тексте должны быть помещены рисунок или таблица, отмечается на поле страницы квадратом, в который помещается номер рисунка или таблицы.

**Обсуждение.** Надо выделять новые и важные аспекты результатов своего исследования и по возможности сопоставлять их с данными других исследователей, не следует повторять сведения, уже приводившиеся в разделе «Введение», и подробные данные из раздела «Результаты». В обсуждение можно включить обоснованные рекомендации.

**Заключение** должно кратко суммировать основные итоги работы.

**Объединение рубрик (например, «Результаты и обсуждение») недопустимо!**

**Таблицы.** Каждая таблица печатается на отдельной странице через два интервала и должна иметь название и порядковый номер соответственно первому упомина-

нию ее в тексте. Каждый столбец в таблице должен иметь краткий заголовок (можно использовать аббревиатуры). Все разъяснения, включая расшифровку аббревиатур, надо размещать в сносках. Указывайте статические методы, использованные для представления вариабельности данных и достоверности различий.

При представлении на дискете таблицы следует записывать в отдельный файл (т.е. если статья содержит таблицы, желательно иметь два файла, текст без таблиц и отдельно таблицы). При наборе таблиц не надо использовать никакие символы, имитирующие линейки (псевдографику, дефис, символ подчеркивания).

**Подписи к иллюстрациям** печатаются на отдельной странице через 2 интервала с нумерацией арабскими цифрами, соответствующей номерам рисунков. Подпись к каждому рисунку состоит из его названия и «легенды» (объяснения частей рисунка, символов: стрелок и других его деталей). В подписях к микрофотографиям надо указывать степень увеличения, способ окраски или импрегнации.

**Иллюстрации** (рисунки, диаграммы, фотографии) представляются в двух экземплярах (фотографии – на гляцевой бумаге). На оборотной стороне рисунков мягким карандашом должны быть указаны: фамилия автора (только первого), номер рисунка, обозначение верха рисунка. Рисунки не должны быть перегружены текстовыми надписями.

Иллюстрации желательно продублировать на дискете в форматах \*PCX, \*TIF, \*BMP, \*JPG.

**Библиографический список** печатается на отдельном (ых) листе (ах) через 2 интервала, каждый источник с новой строки под порядковым номером. В списке все работы перечисляются в порядке цитирования (ссылок на них в тексте), а не по алфавиту фамилий первых авторов. Порядок составления библиографического списка следующий: а) автор (ы) книги или статьи; б) название книги или статьи; в) выходные данные. При авторском коллективе до 4 человек включительно упоминаются все авторы (с инициалами после фамилии), при больших авторских коллективах упоминаются три первых автора и добавляется «и др.» (в иностранной литературе «et al.»). В некоторых случаях в качестве авторов книг выступают их редакторы или составители, после фамилии последнего из них в скобках следует ставить «ред.» (в иностранных ссылках «ed.»).

В библиографическом описании книги (после названия) приводятся город (где она издана), после двоеточия – название издательства, после точки с запятой – год издания. Если ссылка дается на главу из книги, сначала упоминаются авторы и название главы, после точки – с заглавной буквы ставится «В» («In») и фамилия(и) автора(ов) или выступающего в его качестве редактора, затем название книги и выходные данные ее.

В библиографическом описании статьи из журнала

(после ее названия) приводится сокращенное название журнала и год издания (между ними знак препинания не ставится), затем после точки с запятой – номер отечественного журнала (для иностранных журналов – номер тома, в скобках № журнала), после двоеточия помещаются цифры первой и последней (через тире) страниц. В описаниях статей из иностранных журналов, имеющих сквозную нумерацию страниц на протяжении тома, указание номера журнала необязательно.

Названия отечественных журналов в библиографическом списке следует приводить в общепринятых сокращениях, иностранных – в рекомендованных Index Medicus.

*Примеры:*

#### КНИГИ

1. Волошин АИ, Субботин ЮК Болезнь и здоровье: две стороны приспособления. М: Медицина; 1998
2. Ноздрачев АД Функциональная морфология сердечно-сосудистой системы. В: Чазов ЕИ (ред.) Болезни органов кровообращения. М.: Медицина; 1997: 8-89
3. Ringsven MK, Bond D Gerontology and leadership skills for nurses. 2<sup>nd</sup> ed. Albany (N.Y.): Delmar Publishers; 1996
4. Phillips SY, Whisnant YP Hypertension and stroke. In: Laragh YH, Brenner BM (eds.) Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management. 2<sup>nd</sup> ed. New York: Raven Press; 1996: 465-478

#### ЖУРНАЛЫ

1. Шестакова МВ, Чугунова ЛА, Шамхалова МШ и др. Диабетическая нефропатия: факторы риска быстрого прогрессирования почечной недостаточности. *Тер Арх* 1999; 6: 45-49
2. Davis LK, Angus RM, Calverley MA Oral corticosteroids in patients with chronic obstructive pulmonare disease. *Lancet* 1999; 354 (15): 456-460
3. Zucchelli P, Zuccala A Can we accurately diagnose nephrosclerosis? *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10 [Suppl 6]: 2-5

**Сведения об авторах** печатаются на отдельном листе. Включают: фамилию, имя, отчество (полностью), место работы, должность, ученую степень и звание, полный почтовый адрес, номер телефона (с указанием кода города и, если статья представляется не из России, то и страны) каждого автора. Следует указать, с кем из авторов редакция может вести переписку и по возможности указать номер его факса и E-mail.

Редколлегия оставляет за собой право сокращать и редактировать статьи.

Статьи, ранее опубликованные или направленные в другой журнал или сборник, не принимаются.

Работы, оформленные не в соответствии с указанными правилами, возвращаются авторам без рассмотрения.

