

НЕФРОЛОГИЯ



NEPHROLOGY

СЕВЕРО-ЗАПАДНАЯ АССОЦИАЦИЯ НЕФРОЛОГОВ И ВРАЧЕЙ ДИАЛИЗА

ЕДИНСТВО ПРЕДСТАВЛЕНИЙ В НЕФРОЛОГИИ
The unity of opinions in nephrology

ДИУРЕТИКИ И СЕРДЦЕ
Diuretics and the heart

ПСИХИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА
ПРИ БОЛЕЗНЯХ ПОЧЕК
Mental disorders with renal diseases

IgA НЕФРОПАТИЯ
IgA nephropathy

ПОЧКИ ПРИ ЛЕПТОСПИРОЗЕ
Kidneys with leptospirosis

ПРОБЛЕМА ПИЕЛОНЕФРИТА
Problem of pyelonephritis

МИКРОАЛЬБУМИУРИЯ ПРИ СЕРДЕЧНОЙ
НЕДОСТАТОЧНОСТИ
Microalbuminuria with heart failure

ДРУГИЕ МАТЕРИАЛЫ. ИНФОРМАЦИЯ
Other materials. Information

4

2002 ТОМ 6
VOL. 6

НЕФРОЛОГИЯ NEPHROLOGY

ИЗДАТЕЛЬСТВО СПбГМУ
ИЗДАТЕЛЬСТВО «ЛЕВША»
САНКТ-ПЕТЕРБУРГ • 2002

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.Smirnov

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.Smirnova, 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 6 • № 4 • 2002

ИЗДАТЕЛЬСТВО СПбГМУ
ИЗДАТЕЛЬСТВО «ЛЕВША»
ST.PETERSBURG • 2002

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.Есаян, И.Г.Каюков

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 27.11.2002. Подписан в печать 27.12.2002.
Формат бумаги 60х90^{1/8}. Бумага офсетная.
Печать офсетная. Печ. л. 7. Тираж 600 экз.

197376, Санкт-Петербург, Аптекарский пр., 6,
тел./факс (812) 234-54-36. E-mail: levsha@omnispr.ru

Оригинал-макет и печать издательства «Левша. Санкт-Петербург».

© НЕФРОЛОГИЯ, 2002

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.

ЮБИЛЕЙ

Юрий Викторович Наточин (К 70-летию со дня рождения)

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

СМИРНОВ А.В., ЕСАЯН А.М., КАЮКОВ И.Г.
Хроническая болезнь почек: на пути к единству представлений

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

ЗВЕРЕВ Я.Ф., БРЮХАНОВ В.М.
Диуретики как фактор сердечно-сосудистого риска. Сообщение II

ВАНЧАКОВА Н.П.
Психические и психосоматические расстройства у больных с разной степенью тяжести заболеваний почек и проблемами адаптации

ОРЛОВА С.А., КЛЕМИНА И.К., НИКОГОСЯН Ю.А., КАЮКОВ И.Г.
IgA нефропатия: клинико-морфологические параллели

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ**Клинические исследования**

ПАСКАЛЕВ Д.Н., ЧАНКОВА П.И., ГАЛУНСКА Б.Ц., ЯНКОВА Т.М., ШАЙНЕР М.Е.
Влияние алюминия, цинка и меди на активность супероксиддисмутазы эритроцитов больных на гемодиализе

КОЛОСКОВ А.В., ФИЛИПОВА О.И., СЕЛИВАНОВ Е.А., МОСЯГИН В.Б., ЧЕЛНОКОВ Б.Н., ЯКОВЛЕВА Т.И.
Применение криоконсервированных эритроцитов для коррекции анемического синдрома у больных с хронической почечной недостаточностью, получающих лечение методом гемодиализа

СЕРГЕЕВА К.М., ЗАХАРЬЕВА Н.Н.
Особенности течения и прогноз при пиелонефрите у детей с различными вариантами вегетативных регуляций

ПАПКЕВИЧ И.И., БЕГУН И.В., КОЖАРСКАЯ Л.Г.
Функциональный почечный резерв у детей, излеченных от нефробластомы

ШИШКИН А.Н., БИРЮКОВА Е.Н., ГУПАЛОВА Т.В., ИВАНОВ И.Г., ЯНЧЕНКО Д.Е.
Микроальбуминурия у больных с сердечной недостаточностью

АЛЕКСЕЕВА Е.А., АНТОНОВА Т.В.
Поражение почек при безжелтушных и желтушных формах лептоспироза

Экспериментальные исследования

ГАВРИШЕВА Н.А., ФЕДУЛОВ А.В., АНИСИМОВА Л.О., КОВАНЬКО Г.В.
Характеристика течения ренальной остеоидистрофии в ходе развития экспериментальной хронической почечной недостаточности с оригинальной методикой моделирования

JUBILEE

7 Yuriy Victorovich Natchin
(to his 70th birthday)

LEADING ARTICLE

11 SMIRNOV A.V., ESSAIAN A.M., KAYUKOV I.G.
Chronic kidney disease: on the way to unity of opinions

REVIEWS AND LECTURES

18 ZVEREV Ya.A., BRYUKHANOV V.M.
Diuretics as a factor of cardiovascular risk. Communication 2

25 VANCHAKOVA N.P.
Mental and psychosomatic disorders in patients with different degrees of renal diseases and problems of their adaptation

34 ORLOVA S.A., KLEMINA I.K., NIKOGOSYAN Yu.A., KAYUKOV I.G.
IgA nephropathy: clinico-morphological parallels

ORIGINAL ARTICLES**Clinical investigations**

44 PASKALEV D.N., CHANKOVA P.I., GALUNSKA B.Ts., YANKOVA T.M., SCHAINER M.E.
Aluminium overload, zinc and copper and their effects on erythrocyte superoxide dismutase in hemodialysis patients

49 KOLOSKOV A.V., FILIPPOVA O.I., SELIVANOV E.A., MOSYAGIN V.B., CHELNOKOV B.N., YAKOVLEVA T.I.
Use of cryopreserved red cells for correction of anemic syndrome in patients with chronic renal failure on hemodialysis treatment

54 SERGEEVA K.M., ZAKHARIEVA N.N.
The specific features and prognosis in pyelonephritis children with different variants of vegetative regulations

66 PAPKEVICH I.I., BEGUN I.V., KOZHARSKAYA L.G.
Functional renal reserve in children cured from nephroblastoma

70 SHISHKIN A.N., BIRYUKOVA E.N., GUPALOVA T.V., IVANOV I.G., YANCHENKO D.E.
Microalbuminuria in patients with chronic heart failure

74 ALEKSEEVA E.A., ANTONOVA T.V.
Injury of the kidneys at anicteric and icteric forms of leptospirosis

Experimental investigations

79 GAVRISHEVA N.A., FEDULOV A.V., ANISIMOVA L.O., KOVANKO G.V.
Characterization of renal osteodystrophy in the development of chronic renal failure with an original modeling technique

ПРОГРАММА НЕПРЕРЫВНОГО ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ПО НЕФРОЛОГИИ

ТИТОВА В.А., КЛЕМИНА И.К.
Возможности световой и электронной микроскопии
в диагностике гломерулонефрита

АРХИПОВ В.В.
Растения в терапии додиализной стадии хронической
почечной недостаточности у детей

НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ

БРЕГЕЛЬ Л.В., КОНДРАТЬЕВА Т.Г., СУББОТИН В.М.,
ТОЛСТИКОВА Т.В.
Острая почечная недостаточность при болезни
Кавасаки

ВОПРОСЫ И ОТВЕТЫ

КАЮКОВ И.Г.
Малобелковая диета и потребление
жидкости у пациентов с хронической
почечной недостаточностью

ДИСКУССИЯ

ШУЛУТКО Б.И., МАКАРЕНКО С.В.
Хронический пиелонефрит: мифы и реальность

ИНФОРМАЦИЯ

Книги по нефрологии за 2001-2002 гг.

Список диссертационных работ по
нефрологии и смежным специальностям

Протоколы заседаний нефрологической
секции Санкт-Петербургского общества
терапевтов им. С.П. Боткина

УКАЗАТЕЛИ

Систематизированный порядковый указатель
статей, опубликованных в т. 6 журнала
«Нефрология» в 2002 г.

Систематизированный порядковый указатель
докладов на нефрологической секции
Санкт-Петербургского общества терапевтов
им. С.П. Боткина

Именной указатель

PROGRAMME OF CONTINUOUS POSTGRADUATE EDUCATION ON NEPHROLOGY

84 TITOVA V.A., KLEMINA I.K.
Resources of light and electron microscopy in
diagnostics of glomerulonephritis

92 ARKHIPOV V.V.
Herbs and food plants used for chronic renal failure
therapy in children

PRACTICAL NOTES

96 BREGEL L.V., KONDRATIEVA T.G., SUBBOTIN V.M.,
TOLSTIKOVA T.V.
Acute renal failure in patients with
Kawasaki disease

QUESTIONS AND ANSWERS

99 KAYUKOV I.G.
Low-protein diet and consumption of liquid
in patients with chronic renal
failure

DISCUSSION

101 SHULUTKO B.I., MAKARENKO S.V.
Chronic pyelonephritis: myths and reality

INFORMATION

108 Books on nephrology published in 2001-2002

108 List of dissertations on nephrology and adjacent
specialities

109 Proceedings of sessions of the nephrology section of
the St.Petersburg society of therapists named after
S.P.Boykin

INDEXES

112 Systematized numeral index of articles published
in Vol.6 of journal «Nephrology»
in 2002

113 Systematized numeral index of reports at the
nephrology section in the St.Petersburg
society of therapists named
after S.P.Botkin

114 Index of names

© Л.Н.Иванова, Е.И.Шахматова, 2002
УДК 617-089.843(092) Наточин

ЮРИЙ ВИКТОРОВИЧ НАТОЧИН (К 70-летию со дня рождения)

Академик Российской Академии наук Юрий Викторович Наточин, доктор биологических наук, профессор, советник Президиума РАН, руководитель лаборатории физиологии почки и водно-солевого обмена Института эволюционной физиологии и биохимии им. И.М.Сеченова РАН – ведущий ученый в области физиологии висцеральных систем. С его именем связано развитие в нашей стране фундаментальных и прикладных проблем физиологии почек и водно-солевого обмена.

Формирование научного мировоззрения и жизненных принципов Ю.В.Наточина произошло еще на первых курсах обучения в Новосибирском государственном медицинском институте под влиянием двух крупнейших ученых – блестящего хирурга академика АМН СССР Сергея Сергеевича Юдина, находившегося в Новосибирске в 1952-1953 гг., в ссылке, и выдающегося физиолога члена-корреспондента АМН СССР Александра Григорьевича Гинецинского, уволенного в Ленинграде после Павловской сессии двух Академий и возглавлявшего кафедру физиологии медицинского института с 1951 по 1956 г. Свое первое исследование, посвященное изучению нейрогуморальной регуляции секреторной деятельности желудка у животных и человека, Ю.В.Наточин выполнил под руководством С.С.Юдина. После отъезда Сергея Сергеевича Александр Григорьевич Гинецинский, увидев в молодом человеке несомненный талант экспериментатора и четкость логического мышления, предложил ему продолжить работу на кафедре в студенческом кружке и провести самостоятельное исследование нейрогуморальных механизмов регуляции водно-солевого обмена. В результате работы были получены нетривиальные данные, послужившие основой первой публикации. В 1956 г., после окончания медицинского института, Ю.В.Наточин едет в Ленинград, блестяще сдает экзамены приемной комиссии во главе с акад. Л.А.Орбели и поступает в аспирантуру к А.Г. Гинецинскому, в лабораторию физиологии выделительных процессов вновь организованного Института эволюционной физиологии им. И.М. Сеченова АН СССР.

В начале 50-х годов А.Г.Гинецинский, используя комплекс морфологических и функци-



ональных методов, начал разработку одного из принципиально новых направлений физиологии – изучение клеточных и биохимических механизмов действия гормонов. Целый ряд фактов, полученных в его новосибирской и ленинградской лабораториях, позволил Александру Григорьевичу сформулировать гипотезу о вовлечении фермента гиалуронидазы и субстрата ее действия – кислых мукополисахаридов в механизм действия антидиуретического гормона (АДГ) на проницаемость почечных канальцев. Одним из важных звеньев в цепи доказательств справедливости гипотезы были результаты, полученные Юрием Викторовичем при изучении активности гиалуронидазы и ее реакции на АДГ в эволюционном аспекте. Сопоставляя данные о реактивности почек позвоночных к АДГ с формированием в них системы гиалуронидаза – гиалуроновая кислота, Юрий Викторович обнаружил четко выраженную корреляцию между развивающейся в эволюции позвоночных способностью реагировать на АДГ антидиурезом и активностью этой системы. Дискуссия о роли гиалуронидазы в механизме действия АДГ на осмотическую проницаемость не завершена до настоящего времени, но эта плодотворная идея не утратила своей привле-

кательности, и Юрий Викторович периодически возвращается к этой проблеме, используя иные модели и современные методические подходы.

Одним из наиболее ярких этапов творческого пути Юрия Викторовича было изучение роли почек и экстраренальных органов в ионной регуляции. Участие в многочисленных экспедициях, где предметом исследования были морские и пресноводные животные, позвоночные и беспозвоночные, позволило получить огромный массив данных, анализ которых в сопоставлении с результатами, полученными в лаборатории, дал возможность представить функциональную организацию процесса ионного транспорта в клетке нефрона, отдельных почечных канальцах и почке в целом в процессе эволюционного развития.

Исключительный интерес представляло обнаружение факта о взаимосвязи реабсорбции натрия с секрецией других катионов, не только калия, но и магния, а в почке – некоторых видов и кальция, а также реабсорбции хлора с секрецией сульфатов и фосфатов. Юрий Викторович экспериментально обосновал возможность независимой регуляции транспорта отдельных ионов в почечных канальцах, описал способы системной организации гомеостаза различных ионов, разработал оригинальную гипотезу о ключевой роли транспорта ионов натрия в функциональной организации клетки нефрона. В исследованиях этого периода наиболее четко проявлялась эволюционная направленность и стремление интегрировать понимание молекулярных процессов на уровне клетки в систему функционирования почки как целого органа. Эти экспериментальные данные внесли крупный вклад в основы эволюционной физиологии, развиваемой школой Л.А.Орбели – А.Г.Гинецинского. Оригинальные представления об эволюции ионорегулирующей функции почки принесли Юрию Викторовичу мировое признание.

В последнее десятилетие Ю.В.Наточиним и его научной школой достигнут значительный успех в развитии проблемы молекулярной физиологии почек. Еще в 1991 г. в предисловии к материалам V Всесоюзной школы по физиологии почек и водно-солевого обмена Юрий Викторович четко сформулировал необходимость развития этого направления в современной нефрологии: «...рациональное лечение пациентов с применением лекарственных средств, проведение экспериментов в научно-исследовательских институтах нельзя в наши дни представить без знания основ клеточной биологии, структу-

ры и функции мембран, без понимания природы иммунных процессов, молекулярных механизмов действия гормонов и медиаторов ...». Благодаря применению комплексного подхода с использованием самых современных методов в лаборатории Ю.В.Наточина было установлено, что в реализации действия вазопрессина на проницаемость осморегулирующего эпителия принимает участие не только цАМФ-зависимая система трансдукции гормонального сигнала, которой Ю.В. занимался с 1962 г., но также инозитолфосфатная система, цГМФ и арахидоновая кислота, которые оказывают модулирующий эффект. Выявлено взаимодействие рецепторов вазопрессина различного типа (V_1 и V_2) в регуляции осмотического тока воды и установлена молекулярная основа этого взаимодействия. Особое внимание было уделено роли местно образующихся и локально действующих аутокидов в восстановлении водонепроницаемости эпителия. Результаты исследований позволили показать значение аутокидов в регуляции водно-солевого обмена в здоровом организме и при ряде форм патологии у человека.

Фундаментальные исследования Ю.В.Наточина и его школы создали основу для решения многих прикладных задач. К их числу относится создание физиологической классификации диуретиков, используемой в клинической практике, обоснование применения блокаторов биосинтеза аутокидов для лечения пациентов с ночным энурезом и др.

Большое внимание он уделяет развитию клинической физиологии почки. В казалось бы детально разработанной проблеме клиренсов он смог предложить новые формулы, новые подходы. Им подготовлено первое руководство по физиологии почки (1972), в 1997 г. увидел свет справочник врача – «Почка». Многие нефрологи раз в две недели в 70-80-е годы посещали нефрологические семинары, организованные по инициативе Ю.В. В 1965 г. по предложению акад. В.Н.Черниговского Ю.В. Наточин организовал Проблемную комиссию по физиологии почки Объединенного научного совета по комплексным проблемам физиологии человека и животных. Эта комиссия, которую он возглавлял три десятилетия, позволила объединить физиологов почки и нефрологов страны, способствовала проведению многих конференций и симпозиумов по проблемам физиологии и патологии почки. В 1969 г в Ленинграде акад. АМН СССР Е.М.Тареев провел Учредительную конференцию нефрологов СССР и Ю.В. был

избран членом Президиума создаваемого Нефрологического общества СССР и избирался его членом на всех последующих съездах Общества.

В 60-е годы во время первых пилотируемых полетов в космос он руководил работами, связанными с изучением механизмов действия факторов космического полета на водно-электролитный гомеостаз у человека, им предложен способ профилактики неблагоприятных последствий невесомости, который более 30 лет применялся в пилотируемых полетах, эти работы в 1977 г. отмечены орденом «Знак Почета». Он принимал активное участие в изучении влияния невесомости на живые организмы, эти работы были проведены на биоспутниках. В 1997 г. за эти исследования ему была присуждена Премия Правительства РФ в области науки и техники.

Хорошая осведомленность о состоянии мировой науки в области физиологии почек и водно-солевого обмена (и более широко – физиологии висцеральных систем), тесный творческий контакт с зарубежными учеными и с учеными различных регионов страны способствовали тому, что Юрий Викторович Наточин стал признанным лидером в этом быстро развивающемся направлении физиологии, сохраняя принципы и традиции российской физиологической школы. В 1977 г. Ю.В. был избран в состав Комиссии по физиологии почки Международного союза физиологических наук и работает в ее составе четверть века.

В 1995 г. он способствовал организации серии торжественных мероприятий в связи со столетием со дня рождения его учителя А.Г.Гинецинского. В 1995 г. по его предложению в США был проведен симпозиум, посвященный 100-летию со дня рождения выдающегося исследователя функции почек Г.Смита. Ю.В.Наточин выступил с докладом, был одним из сопредседателей и приглашенных редакторов выпуска *Kidney International*, где опубликованы все доклады этого симпозиума.

Юрий Викторович Наточин автор 250 научных работ, в том числе 10 монографий, и соавтор двух учебников для вузов. Он является главным редактором целого ряда переведенных изданий по физиологии и патологии почек. Большое внимание Юрий Викторович уделяет подготовке научных кадров, развитию высшего образования в стране. Под его руководством подготовлено свыше 10 докторов наук и более 30 кандидатов наук, его ученики избраны академиками РАН, возглавляют кафедры в вузах и лаборатории в НИИ, работают в различных

регионах страны и за рубежом. Юрий Викторович стал организатором, деканом медицинского факультета в Санкт-Петербургском университете, считая, что врач современного типа должен получать медицинское образование на базе фундаментальных университетских знаний биологии. Он организовал и возглавил кафедру физиологии почки на этом факультете Университета.

Санкт-Петербургский университет высоко оценил работу Ю.В., избрав его своим почетным профессором. Ю.В. способствует привлечению талантливой молодежи на медицинский факультет. Для этого он проявил инициативу организации Малого медицинского факультета при Дворце творчества юных. При медицинском факультете организовано постдипломное образование – интернатура, ординатура, аспирантура. Состоялся выпуск врачей, их знания получили высокую оценку государственной комиссии. Конкурс для поступления на медицинский факультет достиг 10 человек, что было выше, чем на остальных 18 факультетах университета. Организации медицинского факультета Ю.В. отдавал много сил и очень рад успехам своего детища.

Ю.В.Наточин является крупным организатором физиологической науки в России. Он координирует работы в области физиологии, будучи председателем Научного совета РАН по физиологическим наукам и членом Центрального совета Российского физиологического общества им. И.П.Павлова. С 1996 по 2002 г. Юрий Викторович был академиком-секретарем Отделения физиологии РАН, членом Президиума РАН и за 5-летний период много сделал для укрепления Отделения. Ю.В. – член Президиума Санкт-Петербургского научного центра, председатель Объединенного научного совета по проблемам биологии и медицины СПбНЦ. Трудно перечислить его научно-организаторскую деятельность в оргкомитетах Российских и международных съездов, конференций, симпозиумов, научных школ по различным проблемам физиологии. Ю.В.Наточин – главный редактор старейшего в стране Российского физиологического журнала им. И.М.Сеченова РАН, член редколлегий ряда отечественных журналов (*Успехи физиологических наук РАН*, *Вестник РАН*, *Журнал эволюционной биохимии и физиологии РАН*) и зарубежных журналов, таких как *Kidney International* (США), *Renal Failure* (США), *Comparative Physiology and Biochemistry* (Канада, США), *General Physiology and Biophysics* (Чехословакия).

Научная деятельность Ю.В.Наточина получила широкое признание у нас в стране и за рубежом. За работы в области эволюционной физиологии почки Президиум АН СССР присудил ему премию имени Л.А.Орбели (1980), он награжден медалью им. С.П.Королева Федерации космонавтики СССР (1982), медалью им. И.П.Павлова Физиологического общества нашей страны (1992), удостоен Золотой медали им. И.П.Павлова Российской Академии наук (2001). Юрию Викторовичу присуждена Золотая медаль им. Я.Пуркинье АН ЧССР (1982) за выдающийся вклад в развитие биохимии и медицины, медаль им. С.Рач Венгерского физиологического общества и др. Он избран академиком престижных международных академий, в том числе Международной академии астронавтики (Париж) и Академии Европы (Лондон).

Интенсивную научную работу Юрий Викторович Наточин успешно сочетает с огромной научно-организаторской деятельностью благодаря исключительно четкой организованности, высокой требовательности к себе и другим, ответственности за развитие физиологии в России, глубоким и разносторонним знаниям. Тех, кто общается или работает с ним, всегда поражает

неустанный научный поиск, ясная логика мысли и талант экспериментатора.

Нельзя отметить еще одну сторону его творческого облика. Он глубоко чувствует поэзию природы и в короткие минуты отдыха запечатлевает мгновения красоты в истинно художественных фотографиях, где всегда необычен ракурс и незримо присутствует философский взгляд на жизнь. В этом можно убедиться, читая «Мимолетные видения. Фотомотивы на стихи Пушкина» или «Нерукотворные елочные украшения природы» в журнале «Природа».

Время не властно над Юрием Викторовичем Наточиным – он по-прежнему молод, энергичен, полон оригинальных идей. Сердечно поздравляя Юрия Викторовича с юбилейной датой, пожелаем ему новых творческих дерзаний, радости свершения планов.

Л.Н.Иванова, Е.И.Шахматова

Редколлегия журнала "Нефрология" и коллектив Научно-Исследовательского Института нефрологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова присоединяются к поздравлениям в адрес юбиляра, желают ему здоровья и дальнейших творческих успехов.

© А.В.Смирнов, А.М.Есаян, И.Г.Каюков, 2002
УДК 616.61-036.1

А.В.Смирнов, А.М.Есаян, И.Г.Каюков

ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК: НА ПУТИ К ЕДИНСТВУ ПРЕДСТАВЛЕНИЙ

A.V.Smirnov, A.M.Essaian, I.G.Kayukov

CHRONIC KIDNEY DISEASE: ON THE WAY TO UNITY OF OPINIONS

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

Ключевые слова: хроническая почечная недостаточность, хроническая болезнь почек, определения, классификации
Key words: chronic renal failure, chronic kidney disease, definitions, classifications.

Разработка удобной, логичной и теоретически обоснованной классификации хронических заболеваний почек остается одной из наиболее сложных проблем современной нефрологии.

Во всем мире сейчас наблюдается увеличение количества больных с хронической почечной патологией. Это прежде всего определяется нарастанием заболеваемости сахарным диабетом, старением населения и, соответственно, ростом числа пациентов с повреждениями почек сосудистой природы [19].

Кроме того, в настоящее время кардинально изменились представления о развитии и прогрессировании хронических заболеваний почек [2]. Опровергнуто представление об отсутствии необходимости каким-либо образом замедлять скорость прогрессирования хронических заболеваний почек, ведущих к развитию терминальной хронической почечной недостаточности. Считалось, что рано или поздно все равно потребуются применение методов заместительной почечной терапии (ЗПТ). Этот подход в определенном смысле завел нефрологию в тупик. Число пациентов с конечной стадией хронической болезни почек (End-Stage Renal Disease – ESRD) лавинообразно нарастало, требовалось все больше и больше диализных мест или органов для трансплантации, катастрофически росли расходы. Достаточно сказать, что в США и Японии, количество пациентов, получающих ЗПТ, в настоящее время составило более 1400 человек на 1 миллион населения. [19]. Организационные и финансовые проблемы, связанные с этим, начали превышать возможности даже высокоразвитых богатых стран.

С другой стороны, уточнение патогенетических механизмов прогрессирования хронических заболеваний почек, выявление факторов риска их возникновения и развития позволило разработать вполне обоснованные схемы консервативной терапии, позволяющие достаточно эффективно контролировать течение болезни, реально отдалить начало ЗПТ или уменьшать количество летальных осложнений [11, 13-15, 17, 18, 20, 22]

Последний подход потребовал от нефрологов выработки и новых ориентиров, которые позволяли бы правильно выбирать те или иные терапевтические вмешательства соответственно этапу развития заболевания. Следствием данной концепции является необходимость четкого определения факторов риска развития и прогрессирования хронического патологического процесса в почечной ткани. Только при учете таких факторов, оценки их значимости и возможности воздействия на данный конкретный фактор (модифицируемости) можно эффективно осуществлять меры первичной и вторичной профилактики хронических заболеваний почек. В свою очередь, все это требовало выработки если не «единого языка», то хотя бы элементов «энциклопедического словаря медицинских терминов», в котором давались бы принятые всем нефрологическим сообществом единые трактовки самых основополагающих понятий клинической нефрологии.

Как ни странно, до последнего времени отсутствовали не только общепринятые рубрики различных стадий прогрессирования патологического процесса в почках, приводящего к тем или иным нарушениям их функции, но и одинаково понимаемая терминология в данной

области. Не заостряя внимания на последнем моменте, отметим только, что даже понятие хронической почечной недостаточности (ХПН) многими нефрологами как у нас в стране, так и за рубежом трактовалось, да и сейчас нередко трактуется, с достаточно большими расхождениями.

В любом случае оставался актуальным вопрос о выделении критериев, позволяющих по единым принципам оценивать тяжесть заболевания почек, его прогноз, необходимость и целесообразность использования тех или иных терапевтических воздействий на определенных этапах развития болезни.

Нельзя сказать, что данная проблема оставалась без внимания ведущих нефрологов. Однако число попыток ее разрешения на удивление невелико. Первым серьезным прорывом в данном направлении следует признать классификационную схему критериев оценки тяжести установленного заболевания почек, предложенную в 1970 г. D.E. Oken [21].

В этой схеме выделялось три основных классификационных блока: классификация симптомов (клинических проявлений), классификация функционального состояния почек, классификация физического состояния больного. Внутри каждой рубрики проводилось разбиение на классы. При этом подразумевалось определенное соответствие класса из одной рубрики классу из другой. Критерии D.E. Oken предполагали также возможность описания тяжести состояния пациента в краткой форме, в виде набора букв и цифр.

На наш взгляд, разработки D.E. Oken во многом предвосхитили некоторые принципы, заложенные во многие общепринятые классификации не только заболеваний почек, но и некоторых других внутренних болезней, например, в классификацию сердечной недостаточности Нью-Йоркской Ассо-

циации сердца [1]. Тем не менее, насколько нам известно, в чистом виде классификация D.E. Oken практически не использовалась. Возможно, это было связано с некоторой ее громоздкостью и рядом вытекающих отсюда неудобств [5]. Скорее, основным препятствием к широкому внедрению таких принципов оценки тяжести почечной патологии послужила неготовность «общественного сознания» нефрологов к восприятию во многом революционного для своего времени подхода.

От попытки решения проблемы классификации тяжести состояния пациента с наличием того или иного хронического заболевания почек не остались в стороне и отечественные нефрологи. На наш взгляд, наиболее удачную попытку в этой области предприняли С.И. Рябов и Б.Б. Бондаренко [5]. Ими была предложена классификация ХПН. Она, по сути, воспроизводила несколько видоизмененный и дополненный классификационный блок из схемы D.E. Oken – «классификация функционального состояния почек». В дальнейшем эта классификация неоднократно частично модифицировалась С.И. Рябовым (табл. 1) [3, 4, 6].

Данная классификация предусматривала выделение трех стадий или степеней ХПН (в разных публикациях эти понятия обозначались либо как степени, либо как стадии ХПН). При этом понятия «степень ХПН» или «стадия ХПН» не разъяснялись. Каждая из этих стадий, в свою очередь, делилась на две фазы: А и Б.

Классификация С.И. Рябова и Б.Б. Бондаренко давала врачам ориентиры в отношении тактики ведения больных с ХПН. Эту цель в ней выполняло понятие, обозначенное как «группа». При этом предполагалось что: «группа 0 – лечение основного заболевания; группа 1 – назначение малобелковой диеты и консервативных

Таблица 1

Классификация ХПН (С.И. Рябов [3])

Стадия	Фаза	Название	Лабораторные критерии		Форма	Группа	Показатели, мало зависящие от степени ХПН
			креатинин, ммоль/л	фильтрация			
I	A	Латентная	Норма - до 0,13	Норма - до 50% от должной	Обратимая	0	Биохимические: мочевины, остаточный азот, электролиты, кислотно-основное состояние Клинические: АД, анемия
	Б					0	
II	A	Азотемическая	0,13-0,44	20-50% от должной	Стабильная Прогрессирующая	1	
	Б		0,45-0,71	10-20% от должной			
I II	A	Уремическая	0,72-1,24	5-10% от должной		2	
	Б		1,25 и выше	Ниже 5% от должной		2,3	

Критерии определения хронической болезни почек

Критерии	Описание
1.	Повреждение почек продолжительностью ≥ 3 мес, которое проявляется в виде структурных или функциональных нарушений деятельности органа со снижением или без снижения СКФ. Данные повреждения манифестируют либо: - патоморфологическими изменениями почечной ткани, либо: - сдвигами в составе крови или мочи, а также изменениями при использовании методов визуализации структуры почек
2.	СКФ < 60 мл/мин/1,73 м ² в течение трех и более месяцев, при наличии или отсутствии других признаков повреждения почек

Примечание. СКФ - скорость клубочковой фильтрации.

методов лечения; группа 2 – гемодиализ, трансплантация; группа 3 – консервативная терапия» [4].

Классификация С.И. Рябова и Б.Б. Бондаренко (как в принципе и любая классификация) содержала ряд внутренних противоречий и даже отдельных ошибочных положений. Хотя последние, справедливо говоря, могут рассматриваться как ошибки только с позиций современных представлений о развитии и прогрессировании хронического патологического процесса в почках или достижений в области терапии почечных заболеваний.

В любом случае классификация С.И. Рябова и Б.Б. Бондаренко сыграла чрезвычайно позитивную роль. Она применялась в Санкт-Петербурге, многих регионах Северо-Запада России, на некоторых других территориях бывшего СССР, но, к сожалению, не стала ни общепризнанной, ни официальной.

Отечественными специалистами разрабатывались и другие классификационные схемы ХПН. Некоторые из них сейчас уже имеют чисто историческое значение, другие преследовали узкоспециальные цели (медико-социальная экспертиза, трансплантология, почечная недостаточность при урологических заболеваниях), третьи получили еще меньшее признание, чем классификация С.И. Рябова и Б.Б. Бондаренко.

Как бы то ни было общепринятой и удобной классификации хронических болезней почек, соответствующей современному уровню развития нефрологии, до последнего времени не существовало. Сложилась парадоксальная ситуация. Во многих всемирно признанных руководствах по нефрологии вопросы классификации, например, той же ХПН, попросту обходились молчанием или трактовались довольно невнятно. Все это относится и к «библии» современной нефрологии – руководству под редакцией В.М. Brenner [10].

Положение становилось все более нетерпи-

мым, когда, наконец, к разрешению этой проблемы приступил Национальный Почечный Фонд США (National Kidney Foundation – NKF). В ее разработке участвовала большая группа экспертов, включая специалистов в области нефрологии, детской нефрологии, эпидемиологии, клинической лабораторной диагностики, диетологии, социальной деятельности, геронтологии, а также семейной медицины.

В результате анализа многих публикаций по вопросам диагностики и лечения, оценки значимости ряда показателей в детерминации скорости прогрессирования заболеваний почек, терминологических понятий и согласований с представителями бюрократии был достигнут консенсус, итогом которого стало принятие определения *хронической болезни почек* (ХБП – chronic kidney disease – CKD). Оно основано на ряде критериев (табл. 2) [9].

Другими словами, хроническая болезнь почек может быть определена, как «наличие повреждения почек или снижения уровня функции почек в течение трех месяцев или более, независимо от диагноза» [9].

Независимость ХБП от основного диагноза является важнейшим принципом в определении этого состояния. Однако ХБП не только не отменяет нозологического подхода к диагностике конкретного заболевания почек, послужившего причиной ее развития, но в ряде случаев подчеркивает его значимость. Последнее положение нашло подтверждение, например, в том, что группа разработчиков NKF сочла необходимым рекомендовать выработку отдельного стандарта ведения больных с диабетической нефропатией (ДН) [9]. Это, в частности, связано с тем, что существенной особенностью данной патологии является необходимость строжайшего контроля гликемии. Только при таком условии можно добиться эффекта от терапевтических воздействий, направ-

ленных на замедление снижения функции почек (ингибиторы ангиотензин I-конвертазы, блокаторы АТ₁ рецепторов к ангиотензину II, недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов, малобелковая диета).

Экспертами NKF была также предложена классификация ХБП, которая разделена на пять стадий в зависимости от выраженности снижения функции почек (табл. 3).

Очень существенно, что отдельной строкой были выделены факторы риска развития и прогрессирования ХБП (см. табл. 3). Данный аспект в настоящее время рассматривается как один из важнейших в современной нефрологии [19]. Тщательный анализ литературных источников, выполненный одним из нас [7], позволил выделить ряд ситуаций, при которых следует ожидать ускорения прогрессирования или повышения вероятности развития ХБП (схема). Необходимо подчеркнуть, что некоторые факторы риска можно устранить или по крайней мере уменьшить их выраженность, другие – нет (см. схему). Тем не менее, немодифицируемые факторы риска должны приниматься во внимание при оценке тяжести состояния больного и прогноза ХБП (см. схему).

Вообще говоря, вопрос о факторах риска ХБП весьма непрост. Следует иметь в виду, что одно и то же обстоятельство может выступать как фактор риска появления, так и прогрессирования уже имеющейся хронической болезни почек. На это обратили внимание и эксперты NKF. В частности, они отметили, что высокий



Схема 1. Факторы риска прогрессирования хронических заболеваний почек.

уровень артериального давления (АД) может быть как причиной, так и осложнением ХБП. При этом повышение системного артериального давления очень часто определяет не только скорость прогрессирования ХБП, но и большую вероятность появления кардиоваскулярных осложнений данного заболевания [9].

Как видно из табл. 3, тяжесть (стадия) ХБП в классификации NKF оценивается по величине снижения уровня СКФ. Эксперты NKF справедливо сочли последний параметр (СКФ) наиболее полно и просто (в виде одного конкретного числового значения) отражающим функциональное состояние почек. Кроме того, он доступен для понимания если не всех, то большинства практических врачей разных специальностей. Наконец, проводя весьма серьезное

Таблица 3

Классификация хронической болезни почек (NKF, USA)

Стадия	Характеристика	СКФ (мл/мин/1,73 м ²)	Рекомендуемые мероприятия
	Наличие факторов риска:	≥ 90	Наблюдение, мероприятия по снижению риска развития патологии почек
I	Поражение почек с нормальной или повышенной СКФ	≥ 90	Диагностика и лечение основного заболевания для замедления темпов прогрессирования и снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений
II	Повреждение почек с умеренным снижением СКФ	60-89	Оценка скорости прогрессирования
III	Средняя степень снижения СКФ	30-59	Выявление и лечение осложнений
IV	Выраженная степень снижения СКФ	15-29	Подготовка к почечной заместительной терапии
V	Почечная недостаточность	< 15 или перевод на диализ	Почечная заместительная терапия (при наличии осложнений)

Таблица 4

Аналогии между понятиями ХБП и ИБС

ИБС	ХБП
Гибель части миоцитов	Гибель части нефронов
Наличие ремоделирования сердца (гипертрофия неповрежденных участков миокарда)	Гипертрофия неповрежденных нефронов
Замещение погибших миоцитов соединительной тканью	Замещение части нефронов соединительной тканью
Снижение функции органа	Снижение функции органа
Один из основных терапевтических подходов - кардиопротекция	Один из основных терапевтических подходов - нефропротекция (снижение повышенного уровня системного артериального давления, малобелковая диета, АПФ-ингибиторы, антагонисты АТ ₁ -рецепторов АТ II, недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов)
Исход - сердечная недостаточность	Исход - почечная недостаточность
Последний эффективный метод лечения - трансплантация сердца	Последний эффективный метод лечения - трансплантация почки
Совпадение многих факторов риска ИБС и ХБП	Совпадение многих факторов риска ХБП и ИБС

изучение литературных источников, посвященных анализу взаимосвязей между уровнем СКФ и наличием тех или иных проявлений или осложнений хронических заболеваний почек, авторы отчета Национального Почечного Фонда смогли разработать вполне обоснованную шкалу оценок тяжести ХБП (стадии ХБП).

Для измерения СКФ предлагается использование наиболее простых способов, основанных на однократном измерении концентрации сывороточного креатинина. Обоснованным считается применение формулы D. W. Cockcroft и M. H. Gault [12] или уравнений выведенных в ходе исследования контролируемого мультицентрового исследования MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) [16], позволяющих оценивать величину клиренса креатинина исходя из уровня этого метаболита в сыворотке крови, возраста, пола, расы, роста и массы тела и ряда других легкодоступных лабораторных показателей.

Мы полагаем, что понятие ХБП очень близко к общепринятому в кардиологии определению: «ишемическая болезнь сердца» (ИБС) или такому термину, как «хроническая обструктивная болезнь легких» (ХОБЛ). Вполне вероятно, что создатели понятия «ХБП» вольно или невольно ориентировались на представления об ИБС. Действительно, на наш взгляд, между этими состояниями существует много общего (табл. 4).

Прослеживается и ряд аналогий между патоморфологическими и патофизиологическими процессами, приводящими, соответственно, к ИБС и ХБП: атеросклерозом и гломерулосклерозом (табл. 5).

Действительно, в развитии атеросклеротического повреждения сосудов важнейшее значение имеют те или иные нарушения липидного обмена, создающие основу для последующей инфильтрации липидами сосудистой стенки. С другой стороны, при большинстве заболеваний

Таблица 5

Аналогии в формировании гломеруло- и атеросклероза

Атеросклероз	Гломерулосклероз
Наличие дислипидемии	Частое наличие дислипидемии при заболеваниях почек
Наличие системной артериальной гипертензии	Наличие внутрисосудистой гипертензии и (или) "переноса" повышенного уровня системного АД в сосудистую систему клубочка
Замедление прогрессирования атеросклероза при назначении гиполипидемических средств	Замедление прогрессирования гломерулосклероза (по крайней мере в эксперименте) при использовании гиполипидемических средств
Наличие гиперклеточности (пролиферация гладкомышечных клеток)	Наличие гиперклеточности (пролиферация мезангиоцитов)
Увеличение экстрацеллюлярного содержания коллагена, эластана, протеогликанов	Увеличение содержания мезангиального матрикса
Инфильтрация участков атеросклеротического поражения сосудов макрофагами с образованием пенистых клеток	Частое выявление пенистых клеток в зонах гломерулосклероза, особенно при наличии нефротического синдрома
Наличие нарушений свертываемости крови с тенденцией к гиперкоагуляции	Наличие нарушений свертываемости крови с тенденцией к гиперкоагуляции

почек также очень часто имеют место проявления дислипидемии. Причем при значительном уменьшении функции почек, нефротическом синдроме или диабетической нефропатии различные варианты гиперлипидемии наблюдаются практически всегда.

При желании список аналогий между атеросклерозом и нефросклерозом можно продолжить, например, расширив его за счет сходных черт в формировании атеросклеротических повреждений сосудов и развитии тубулоинтерстициальных склеротических изменений. Однако даже из представленного выше можно заключить, что выделение ХБП не сводится к чисто формальному набору определенных признаков, а имеет под собой четкую патогенетическую основу. В этом же убеждает наличие единого механизма прогрессирования различных хронических заболеваний почек, приводящих к первоначальному сокращению массы их функционирующей паренхимы с последующим развитием гиперперфузии, гиперфльтрации и интрагломерулярной гипертензии в сохранившихся клубочках [2].

Тем не менее, существует много проблем, связанных с введением понятия ХБП в практику российской медицины.

Одна из них, чисто формальная, но актуальная как для нефролога, так и для врача общей практики (терапевта) или специалиста в области медико-социальной экспертизы. Как следует формулировать диагноз с использованием понятия и стадии ХБП?

Надо сказать, что составители отчета НКФ, посвященного проблеме ХБП, частично ответили на данный вопрос. Согласно их рекомендациям, пациент с ХБП должен быть оценен по ряду позиций. Должны быть учтены диагноз основного заболевания, сопутствующие заболевания, степень нарушения функции почек (от которой во многом зависит тяжесть состояния больного), осложнения, связанные со степенью уменьшения функции почек, наличие или отсутствие факторов риска дальнейшего ухудшения функционального состояния почек и развития кардиоваскулярных нарушений.

Такой подход вполне соответствует традиционной для отечественной медицины подробной формулировке диагноза, в котором могут найти отражения многие представленные выше положения.

Например, больной с мембранозно-пролиферативным гломерулонефритом, незначительным нарастанием уровня сывороточного креатинина (концентрация креатинина сыворотки крови 0,21

ммоль/л), нефротическим синдромом и небольшим повышением концентрации калия в сыворотке крови (к примеру, уровень сывороточного калия – 5,7 ммоль/л).

Диагноз – ХБП: стадия III, мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит, нефротический синдром, начальная азотемия, анемия, дизэлектролитемия.

Следует иметь в виду, что во многих лечебных учреждениях России прижизненное морфологическое исследование почек не выполняется, и в приведенном выше случае диагноз, скорее всего, должен быть сформулирован так:

ХБП: стадия III, гломерулонефрит, нефротический синдром, начальная азотемия, анемия, дизэлектролитемия.

Заметим, что в данной формулировке термин гломерулонефрит использован без прилагательного «хронический». Само определение ХБП, если оно вынесено в диагноз, предполагает наличие хронического заболевания почек. Если же мы имеем дело с острым гломерулонефритом, который может разрешиться, то диагноз ХБП становится неправомерным. С другой стороны, если течение острого гломерулонефрита оказалось затяжным, то первоначально выставленный диагноз ХБП в дальнейшем может быть снят.

Тем не менее, важнее всего, будет ли соответствовать такая формулировка диагноза задачам медико-социальной экспертизы. Вопрос в том, признают ли пациента годным к службе в армии или назначат пенсию по инвалидности, если диагноз будет выставлен аналогично приведенным выше примерам.

В представленных случаях из формулировки исчезает понятие «хронической почечной недостаточности», на наличие или отсутствие которой в значительной степени ориентируются врачи-эксперты разных ведомств.

Следует заметить, что понятие ХБП не включает вообще термин «почечная недостаточность» (см. табл. 2), хотя смысл его значительно отличается от установок, принятых в нашей стране. По сути дела, понятие «почечная недостаточность» в классификации ХБП соответствует терминальной почечной недостаточности или ХПН III ст. по классификации С.И. Рябова и Б.Б. Бондаренко (см. табл. 1). Тогда, по логике составителей классификации ХБП, диагноз можно формулировать, например, следующим образом:

ХБП, стадия V (почечная недостаточность): Сахарный диабет, типа I (инсулиноза-

висимый), диабетическая нефропатия, стадия V, азотемия, анемия, ацидоз, дизэлектrolитемия.

Надо сказать, что идея пересмотра привычных для многих российских специалистов представлений о ХПН давно витала в воздухе. По-видимому, из отечественных нефрологов на это обстоятельство впервые обратили внимание Г.Д. Шостка и соавт. [8]. Они справедливо отметили, что в настоящее время «все реабилитационные мероприятия и социальная защита пациентов с ХПН строятся только с учетом выбранной тактики лечения (консервативное лечение, гемодиализ, перитонеальный диализ, трансплантация почки). Естественно, при таком подходе к лечению больных с ХПН классификация синдрома теряет практический смысл» (курсив наш. – Авт.). С другой стороны Г.Д. Шостка и соавт. сочли, что «в нашей стране слишком велика инерция традиционных подходов и полностью отказаться от классификации ХПН пока невозможно». При этом авторы цитируемой работы поддались соблазну предложить собственную классификацию ХПН, рассмотрение достоинств и недостатков которой не входит в наши задачи.

Трудно не согласиться с тем, что россияне запрягают медленно. Однако отечественная медицина никогда не оставалась в стороне от новейших достижений мировой медицинской науки и практически всегда при определенной адаптации воспринимала новые принципы и подходы. Нам представляется, что принятие определения и классификации ХБП вполне соответствует и такой традиции нашей медицины. Этот процесс, очевидно, пойдет непросто.

Врачи старшего поколения помнят, с каким трудом входила в практику всем теперь привычная аббревиатура ИБС. Известно также и о напряжении, создавшемся в пульмонологии в связи с попытками внедрения понятия «хроническая обструктивная болезнь легких».

По нашему мнению, классификация НКФ дает врачу довольно четкие ориентиры (алгоритм действий), позволяющие выбрать правильную тактику ведения больного на каждой стадии ХБП. В полной мере это относится и к практике медико-социальной экспертизы. Безусловно, при всеобщем использовании определения и классификации ХБП задачи медико-социальной экспертизы будут решаться с единых позиций, более просто и более обоснованно.

Все изложенное выше позволяет заключить, что как сам термин ХБП, так и классификационные принципы хронической болезни почек должны войти в практику отечественной медицины.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Дэвис М.К. Определение сердечной недостаточности // Международное руководство по сердечной недостаточности / Ред. С.Дж. Болл, Р.В.Ф. Кемпбелл, Г.С. Френсис. - М.: Медиа сфера, 1998. - С. 1-5.
2. Рентц Дун Б., Андерсон Ш., Бреннер Б. Гемодинамические основы прогрессирования почечных болезней // Современная нефрология. II международный нефрологический семинар. - М., 1997. - С. 162-172.
3. Рябов С.И. Болезни почек. Руководство для врачей. - Л.: Медицина, 1982. - 431 с.
4. Рябов С.И. Нефрология. Руководство для врачей. - СПб.: СпецЛит, 2000. - 672 с.
5. Рябов С.И., Бондаренко Б.Б. Классификация хронической почечной недостаточности // Хроническая почечная недостаточность / Ред. С.И. Рябов. - Л.: Медицина, 1976. - С. 21-33.
6. Рябов С.И., Шишкин В.И. Классификация гломеруло-нефрита // Гломеруло-нефрит / Ред. С.И. Рябов. - Л.: Медицина, 1980. - С.5-21.
7. Смирнов А.В. Дислипидемии и проблемы нефропротекции // Нефрология. - 2002. Т. 6, N 2. - С. 8-14.
8. Шостка Г.Д., Команденко М.С., Земченков А.Ю. Современные взгляды на классификацию хронической почечной недостаточности // Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. - 2001. - N 4. - С. 42-47.
9. Anonymous. Part 1. Executive summary // Am. J. Kidney Dis. - 2002. - Vol.39, Suppl. 1. - P. S17-S31.
10. Brenner B.M. The Kidney, 6-th ed. 2001. - Vol. 2. - 2002 p.
11. Brenner B.M., Cooper M.E., De Zeeuw D. et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy // N. Engl. J. Med. - 2001. - Vol.345. - P. 861-869.
12. Cockcroft D.W., Gault M.H. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine // Nephron. - 1976. - Vol. 16, N1. - P.31-41.
13. Fouque D., Wang P., Laville M., Boissel J.P. Low protein diets delay end-stage renal disease in non-diabetic adults with chronic renal failure // Nephrol. Dial. Transplant. - 2000. - Vol. 15. - P.1986-1992.
14. Hayashi T., Suzuki A., Shoji T. et al. Cardiovascular effect of normalizing the hematocrit level during erythropoietin in predialysis patients with chronic renal failure // Am. J. Kidney Dis. - 2000. - Vol. 35. - P. 250-256.
15. Jafar T.H., Schmid C.H., Landa M. et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression of nondiabetic renal disease. A meta-analysis of patient-level data // Ann. Intern. Med. - 2001. - Vol. 135. - P. 73-87.
16. Levey A.S., Bosch J.P., Lewis J.B. et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction indication. Modification of Diet in Renal Disease Study Group // Ann. Intern. Med. - 1999. - Vol. 130, N6. - P.471.
17. Lewis E.J., Hunsicker L.G., Clarke W.R. et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. - 2001. - Vol.345. - P. 851-860.
18. Locatelli F., Del Vecchio L. How long can dialysis be postponed by low protein diet and ACE in hibitors? // Nephrol. Dial. Transplant. - 1999. - Vol. 14. - P.1360-1364.
19. Locatelli F., Del Vecchio L., Pozzoni P. The importance of early detection of chronic kidney disease // Nephrol. Dial. Transplant. - 2002. - Vol. 17, Suppl. 11. - P.2-7.
20. Locatelli F., Del Vecchio L., D'Amico M., Andrulli S. Is it the agent or the pressure level that matters for renal protection in chronic nephropathies? // J. Am. Soc. Nephrol. - 2002. - Vol 13, Suppl. 18. - P.
21. Oken D.E. Criteria for the evaluation of the severity of established renal disease // Nephron. - 1970. - Vol.7, N5. - 385-388.
22. Portoles J., Torralbo A., Martin P. et al. Cardiovascular effect of recombinant human erythropoietin in predialysis patients // Am. J. Kidney Dis. - 1997. - Vol. 29. - P. 541-548.

Поступила в редакцию 20.10.2002 г.

© Я.Ф.Зверев, В.М.Брюханов, 2002
УДК 616.1-02:615.761

Я.Ф. Зверев, В.М. Брюханов

ДИУРЕТИКИ КАК ФАКТОР СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА. СООБЩЕНИЕ II

Ya.F.Zverev, V.M.Bryukhanov

DIURETICS AS A FACTOR OF CARDIOVASCULAR RISK. COMMUNICATION II.

Кафедра фармакологии Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул, Россия

Ключевые слова: диуретики, метаболизм липидов, дефицит тиамина.

Key words: diuretics, lipid metabolism, deficiency of thiamin.

В предыдущем сообщении мы проанализировали эффекты диуретиков в контексте их неблагоприятного воздействия на миокард, усугубляющего развитие аритмий, течение инфаркта миокарда вплоть до внезапной сердечной смерти. Основной темой данного обзора является обсуждение вопроса о некоторых метаболических нарушениях, возникающих в ходе диуретической терапии, которые также могут явиться причиной повышенного сердечно-сосудистого риска.

Начиная освещение этой проблемы, отметим, что довольно часто применение тиазидовых диуретиков приводит к росту плазменного содержания триацилглицеридов, общего холестерина, а также холестерина липопротеинов низкой (Х-ЛПНП) и очень низкой плотности (Х-ЛПОНП), в то время как концентрация неатерогенных липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) уменьшается [9, 18, 27-29, 31, 33, 39, 40, 45, 60]. Подобные сдвиги в жировом обмене проявляются и при применении петлевых диуретиков: фуросемида, ксипамида, пиретанида, бринальдика, этакриновой кислоты, музолина [15, 43, 73, 80, 82]. Возможно, исключением из этого списка является близкий к тиазидовым производным диуретик индапамид. По крайней мере, при проведении специального мультицентрового исследования выяснилось, что этот препарат в дозе 2,5 мг в день, эквивалентный 50 мг гидрохлортиазида, на фоне выраженного антигипертензивного эффекта не оказывает существенного влияния на метаболизм липидов [13]. Отметим, однако, что не все солидарны с такой точкой зрения. Так, у паци-

ентов с гипертонической болезнью та же доза индапамида в значительно большей степени, чем 25 мг гидрохлортиазида, повышала уровень триацилглицеридов в плазме крови [74].

Как правило, вызываемая диуретиками дислипидемия регистрируется в условиях клиники у пациентов с повышенным артериальным давлением. Однако имеются сведения о подобном действии и у здоровых людей [24, 37, 79], также как и у экспериментальных животных с нормальным исходным содержанием липидов в плазме крови [32, 58, 66]. До сих пор нет полной ясности в вопросе о связи между длительностью приема и применяемыми дозировками диуретиков, с одной стороны, и развитием дислипидемии – с другой. Имеются сведения, что даже кратковременное назначение диуретиков приводит к возрастанию триацилглицеридов, общего холестерина, а также Х-ЛПНП, Х-ЛПОНП и соотношения ЛПНП/ЛПВП в сыворотке крови [11, 24, 30]. Причем в условиях продолжающегося приема диуретиков дислипидемия сохраняется до 6 лет [12, 36]. Прекращение же приема мочегонных препаратов приводит обычно к быстрой нормализации липидного профиля [49]. Относительно дозировки диуретиков, вызывающей дислипидемию, единого мнения пока нет. Большинство авторов считают, что побочный эффект доза-зависим и проявляется лишь при использовании больших доз препаратов [16, 18, 81]. Однако такая зависимость выявляется не всеми [46]. Несмотря на небольшое количество свидетельств отметим, что, возможно, существует зависимость гиперлипидемического действия

диуретиков от пола. Имеются сведения о том, что в плазме крови увеличение атерогенных липопротеинов при приеме тиазидовых диуретиков происходит в большей степени у мужчин, чем у женщин [33, 67]. Правда, это справедливо, по-видимому, лишь по отношению к молодым женщинам или к условиям совместного назначения диуретиков и эстрогенных препаратов женщинам постменопаузального возраста. Кроме того, показано, что у пожилых мужчин применение тиазидовых диуретиков индуцировало снижение уровня аполипопротеинов А-I, а у женщин старше 60 лет – повышение аполипопротеинов В [72]. Параллельно рядом исследователей обнаружено не зависящее от пола увеличение содержания в плазме крови аполипопротеинов группы В, входящих, как известно, в состав ЛПНП и ЛПОНП [24, 46].

Не всем авторам, однако, удалось выявить дислипидемическое влияние диуретиков [52, 71, 83]. И хотя сторонники такой точки зрения находятся в меньшинстве, ряд клиницистов полагает, что несмотря на некоторый рост практически всех атерогенных липидных фракций в условиях применения диуретиков, риск развития коронарной болезни при этом остается на невысоком уровне [36, 38, 42, 54].

Все же анализ клинических наблюдений показывает, что при приеме диуретиков (чаще тиазидов) происходит существенный рост в крови липидных фракций: триацилглицеридов – на 12-37% (чаще – на 12-14%), общего холестерина – на 5-12%, Х-ЛПНП – на 7-56% (чаще – на 20%), Х-ЛПОНП – на 7-50%, Х-ЛПНП/Х-ЛПВП – на 15-92%, а также снижение концентрации Х-ЛПВП на 5-26%. Подобные изменения в плазменном профиле липидов, по мнению многих авторов, в значительной степени повышают риск развития атеросклероза, ишемической болезни сердца и смерти от острой коронарной недостаточности [7, 26, 34, 59, 79]. Авторы одной из приведенных работ [59] в течение 7 лет наблюдали за 3806 здоровыми мужчинами с первичной гиперхолестеринемией, половине из которых назначали гипохолестеринемический препарат холестирамин. В контрольной группе содержание общего холестерина и Х-ЛПНП в плазме крови оставалось, естественно, более высоким, и на 19% была выше частота случаев острого инфаркта миокарда. Общая летальность в этой группе также была значительно выше, чем у лиц, получавших холестирамин. Авторы выявили четкую корреляцию между содержанием липидов в крови и развитием ише-

мической болезни сердца (ИБС). Оказалось, что снижение на 1% плазменного содержания общего холестерина уменьшает частоту возникновения ИБС на 2%. Близкие цифры приводятся и другими авторами [1, 4]. 20-летнее наблюдение за мужчинами с артериальной гипертензией подтвердило, что риск возникновения ИБС напрямую зависит от концентрации общего холестерина в крови. Так, при содержании холестерина 160 и 320 мг% риск ИБС составлял 10 и 47% соответственно. Так что согласимся с мнением о том, что к гиперлипидемии, возникающей при приеме диуретиков и ведущей к развитию эндотелиальной дисфункции, следует относиться со всей серьезностью. Целесообразной также представляется точка зрения, согласно которой стратегически лечение гипертензии, учитывая степень кардиоваскулярного риска, должно начинаться с малых доз тиазидовых диуретиков. Если необходимо, для более выраженного антигипертензивного действия терапию целесообразно дополнить бета-адреноблокаторами, ингибиторами АПФ и блокаторами кальциевых каналов дигидропиридинового ряда. Если же и такое лечение не дает желаемого антигипертензивного эффекта, дозировка диуретиков может быть увеличена, но при условии строгого мониторинга плазменного содержания липидов, а при необходимости – его коррекции [14].

Попытки разобраться в причинах и механизмах дислипидемии заставляют обратить особое внимание на процессы метаболизма липидов, и в первую очередь – триацилглицеридов, свободных жирных кислот (СЖК), а также холестерина и его эфиров. Уже беглый взгляд на обсуждаемую проблему обнаруживает видимую и довольно тесную связь между нарушениями метаболизма липидов и углеводов в процессе применения мочегонных средств. Отметим, что некоторые исследователи давно обратили внимание на принципиальную возможность такой связи [8, 23, 51, 78], хотя в понимании причинно-следственных взаимоотношений часто расходятся. Так, если одни уверенно пишут, что диуретики повышают уровень триацилглицеридов, общего холестерина и Х-ЛПНП за счет снижения толерантности к углеводам [78], то другие считают, что гипергликемический эффект тиазидов обусловлен повышением плазменного содержания СЖК, которые тормозят действие инсулина, а также уменьшением чувствительности жировой ткани к этому гормону [51]. По-видимому, это как раз тот случай, когда прагматические попытки поиска какого-то од-

ного-единственного звена, потянув за которое можно «размотать весь патогенетический клубок», заранее обречены на неудачу. Очевидно, что данную проблему следует рассматривать комплексно, учитывая сложные взаимоотношения биохимических процессов, протекающих в организме человека. В этой связи отметим, что атеросклероз, как известно, является наиболее частым осложнением сахарного диабета. Риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний у больных сахарным диабетом в 2,5 раза выше, что связывается с дислипидемией и особенно – с гипертриацилглицеридемией, оказывающей в сочетании с гиперхолестеринемией и низким уровнем Х-ЛПВП выраженное атерогенное действие у диабетиков [53].

Здесь следует отметить, что по современным представлениям решающую роль в патогенезе атеросклероза играют так называемые модифицированные липопротеины. Именно модифицированные ЛП в интиму сосудов подвергаются «нападению» макрофагов, которые с помощью скэвенджер-рецепторов связывают ЛП, превращаясь в пенистые клетки, буквально нафаршированные холестерином. При разрушении этих клеток в интиму изливаются значительные количества эстерифицированного и неэстерифицированного холестерина. Эти очаговые накопления холестерина и создают угрозу развития сначала липидных пятен, а затем и атеросклеротических бляшек [3]. Важнейшим моментом, имеющим прямое отношение к обсуждаемой проблеме, является то, что одним из факторов, обуславливающих появление модифицированных ЛП, является гликозилирование ЛПНП и ЛПВП. Гликозилирование же – это вид модификации белков, в ходе которого происходит неферментное ковалентное присоединение глюкозы к аминокислоте белка. Так что не исключено, что повышение содержания глюкозы в крови приводит к появлению гликолизированных ЛП, а это, в свою очередь, способствует развитию склеротических процессов.

Говоря о тесной связи нарушений метаболизма глюкозы и липидов, нельзя, хотя бы вкратце, не остановиться на роли инсулина в регуляции этих процессов. Известно, что нарушения липидного обмена происходят на стадиях образования и/или утилизации липопротеинов, в результате чего развиваются различные формы гипо- и гиперлипидемий. Оказалось, что при сахарном диабете недостаток инсулина вызывает (возможно, через увеличение плазменного содержания глюкозы) избыточную мобилизацию

СЖК и снижение утилизации липопротеинов, что, в свою очередь, ведет к гипертриацилглицеринемии. Установлено, например, что при нелеченном сахарном диабете уровень жирных кислот в плазме крови может превышать 2 мкэкв/мл при норме 0,1-0,5 мкэкв/мл. Так что у больных сахарным диабетом возникают глубокие нарушения метаболизма липидов, главным образом в результате избыточного поступления СЖК из жировых депо. С другой стороны, известна способность инсулина в значительной мере устранять эти нарушения. Поэтому неудивительно, что этот гормон играет важнейшую роль в регуляции процессов метаболизма в жировой ткани. Более того, учитывая, что эта ткань более чувствительна к действию инсулина, чем многие другие, существует мнение о том, что *in vivo* жировая ткань является главным местом действия инсулина [5].

Напомним, что хотя более подробно механизмы диабетогенного действия диуретиков рассматривались нами отдельно [2], одним из ключевых звеньев этого побочного эффекта, по мнению ряда исследователей, является способность мочегонных препаратов различными путями уменьшать высвобождение и активность инсулина [39, 57, 63-65]. Таким образом, инсулярная недостаточность, возникающая при применении различных диуретиков, вполне может обусловить развитие нарушений баланса липидов в организме человека.

С этим утверждением перекликается предположение о том, что ингибирующее влияние диуретиков на эффекты инсулина приводит к ослаблению стимулирующего действия последнего на липопротеиновую липазу, фермент, участвующий в катаболизме липопротеинов. В результате этого их плазменная концентрация может существенно возрастать [4]. По крайней мере в опытах на крысах с ожирением показано, что недиуретический аналог тиазидов диазоксид, ингибируя секрецию инсулина, снижает уровень мРНК липопротеиновой липазы и активность этого фермента в жировой и мышечной тканях [56, 75].

Другим ключевым механизмом, с помощью которого диуретики могут вмешиваться в метаболизм липидов, является ускорение липолиза. Повышение скорости липолиза триацилглицеридов ведет к стимуляции высвобождения СЖК из жировой ткани и увеличению их концентрации в плазме крови. Известно, что ряд биологически активных веществ, включая катехоламины, ТТГ, АКТГ, глюкокортикоиды,

а также глюкагон, являются активаторами липолиза, тогда как инсулин, никотиновая кислота, простагландин E_1 проявляют себя как их антагонисты. При этом установлено, что важнейшую роль в ускорении липолиза играет стимуляция аденилатциклазы и усиленный синтез цАМФ с последующим образованием активной липазы из неактивной гормончувствительной триацилглицеридлипазы. Соответственно, ингибирование липолиза обусловлено уменьшением образования цАМФ, либо за счет угнетения аденилатциклазы, либо вследствие активирования фосфодиэстеразы. Поэтому нет ничего удивительного в том, что важнейшую роль в метаболизме СЖК играет симпатическая нервная система посредством проявления эффектов норадреналина, высвобождающегося в жировой ткани. А усиление липолиза, индуцируемое большинством из перечисленных выше факторов, можно ослабить или вообще свести на нет путем денервации жировой ткани, применением ганглиоблокаторов или истощением запасов норадреналина с помощью симпатолитика резерпина [5].

Ранее при обсуждении механизмов диабетогенного и аритмогенного эффектов диуретиков мы уже не раз касались их стимулирующего влияния на активность симпато-адреналовой системы. Напомним лишь, что можно считать установленным факт некоторого повышения плазменного содержания катехоламинов под влиянием мочегонных препаратов, что приводит к активации аденилатциклазы, и через накопление цАМФ вполне может обусловить ускорение липолиза. Это предположение косвенно подтверждается следующими клиническими наблюдениями. Диуретики гидрохлортиазид, хлорталидон и бринальдикс при лечении больных с артериальной гипертензией не смогли проявить свойственного им гиперлипидемического действия при совместном применении с бета-адреноблокаторами [41, 47, 80]. Отмена же последних приводила к росту Х-ЛПНП в крови пациентов на 41% [48]. Аналогичные результаты были получены и при совместном использовании диуретиков с альфа-адреноблокаторами [34, 73]. Здесь уместно привести оригинальное объяснение механизмов развития дислипидемии как результата диуретической терапии, предложенное в свое время А. J. Reyes и W. P. Leary [61]. По их предположению, применение диуретиков за счет снижения объема циркулирующей крови приводит к уменьшению сердечного выброса, что, в свою очередь, стимулирует

высвобождение катехоламинов. Последние обеспечивают, с одной стороны, усиление липолиза через накопление цАМФ (бета-адреномиметический эффект), с другой стороны – ингибирование секреции инсулина (альфа-адреномиметический эффект). Кроме того, интересной представляется и другая мысль из цитируемой работы. Авторы считают, что активация липолиза, приводящая к повышенному образованию СЖК и липидов, способствует осаждению магния на стенках кровеносных сосудов в виде нерастворимых солей. Возникающая гипомагниемия вторично усиливает местный выброс катехоламинов. И хотя представленная гипотеза в значительной степени умозрительна, авторам не откажешь в логике и глубине понимания проблемы.

Здесь следует отметить, что некоторые исследователи наблюдали гиперлипидемическое действие диуретиков несмотря на совместное применение с бета-адреноблокаторами [7, 25, 40, 50]. И все же результаты прямых экспериментов подтверждают факт вовлечения адренергических механизмов в процесс стимуляции липолиза [58]. В опытах *in vitro* диуретики в концентрации 10^{-6} М активировали липолиз эпидидимального жира крыс. Сходное действие происходило и *in vivo*. Примечательно, что в приведенной работе преинкубация жировой ткани с адреналином стимулировала процесс липолиза, а с бета-адреноблокатором пропранололом – ингибировала. Это и позволило автору сделать вывод о том, что липолитическое действие диуретиков, хотя бы частично, обусловлено адренергическими механизмами. Повидимому, этот эффект реализуется через стимуляцию β_3 -адренорецепторов жировой ткани. Именно эти рецепторы, по современным представлениям, обеспечивают метаболические процессы, происходящие в адипоцитах. А их экспрессия во многом зависит от активности инсулина в плазме крови. В экспериментах на мышцах показано, что подавление секреции инсулина с помощью диазоксидом приводит к повышению экспрессии β_3 -адренорецепторов жировой ткани и стимулирует аденилатциклазную активность в адипоцитах [76].

Как уже было упомянуто, накопление цАМФ и дальнейшая активация липолиза могут происходить также в результате угнетения фосфодиэстеразы. Между тем установлено: целый ряд мочегонных препаратов (тиазиды, фуросемид, этакриновая кислота) обладают способностью угнетать активность этого фер-

мента [6, 22, 37, 69], что более подробно обсуждается нами при анализе диабетогенного действия диуретиков [2].

Подводя итоги раздела, касающегося влияния диуретиков на метаболизм липидов, резюмируем, что это влияние заключается в увеличении плазменного содержания триацилглицеридов, общего холестерина и атерогенных липопротеиновых фракций, обусловлено стимулирующим влиянием на липолиз, ослаблением активности инсулина и, хотя является транзиторным, по-видимому, увеличивает риск развития ишемической болезни сердца.

Картина неблагоприятных метаболических эффектов диуретиков в отношении сердечно-сосудистой системы была бы не полной без упоминания работ, касающихся их влияния на содержание в организме витамина B_1 . Хорошо известно, что тиамин, являясь коферментом транскетолазы, участвует в пентозофосфатном пути распада глюкозы. Поэтому при недостатке этого витамина резко нарушается углеводный обмен и страдает метаболизм миокарда. Еще в 1980 году было показано, что длительное введение фуросемида крысам значительно уменьшает содержание тиамина и активность транскетолазы в крови, мозге, печени, сердце, почках и мышцах. Недостаток же тиамина был обусловлен увеличением его почечной экскреции под влиянием диуретика [85]. Впоследствии эти данные подтвердились в клинике. Оказалось, что прием петлевых диуретиков вызывает развитие дефицита витамина у каждого пятого пациента с хронической сердечной недостаточностью, что сопровождается ухудшением состояния сердечных больных [19, 20, 55, 68]. Высказано предположение, согласно которому эффект фуросемида является неспецифическим и обусловлен главным образом диуретическим действием, ведущим к потере витамина B_1 с мочой [62]. Действительно, в экспериментах на крысах введение диуретиков фуросемида, ацетазоламида, хлортиазида, амилорида, маннитола, как и солевой инфузионной нагрузки, вызывало адекватное усиление экскреции тиамина, которое зависело исключительно от величины диуреза, т.е. от скорости тока жидкости по канальцам почек [44].

В то же время, в опытах *in vitro* на культуре кардиомиоцитов показано, что фуросемид постепенно и дозо-зависимо снижает внутриклеточное содержание тиамина пиррофосфата, вызывая его тканевый дефицит [86]. В последнее время появляются и клинические данные, указывающие на возможное (и до сих пор непонятное) вмешательство фуросемида в метаболизм тиамина у больных с сердечной недостаточностью. Так, в организме пожилых пациентов выявлялся истинный дефицит лишь тиамина фосфата, но не тиамина дифосфата [35, 84]. Так что не исключено, что вызываемый фуросемидом недостаток тиамина может быть обусловлен не только увеличением экскреции витамина с мочой, но и воздействием на его внутриклеточный метаболизм.

Как бы то ни было, и в эксперименте, и в клинике четко показано, что адекватное замещение потерь тиамина на фоне приема фуросемида с успехом предупреждает развитие гиповитаминоза B_1 [10, 77]. А с учетом важной роли витамина B_1 в метаболических процессах, протекающих в миокарде, становится понятным его более выраженная терапевтическая эффективность при введении пациентам с сердечной недостаточностью, которые регулярно принимали фуросемид [70].

В заключение, сопоставляя ранее описанный гипергликемический, гиперлипидемический и, отчасти, аритмогенный побочные эффекты диуретиков, нельзя не заметить целый ряд общих моментов в механизмах развития этих осложнений. Такими способствующими факторами являются гипокалиемия, гипомagneмизм, стимуляция симпатно-адреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем, ослабление активности инсулина и ускорение липолиза. Предупреждение отмеченных нарушений позволит, по нашему мнению, повысить безопасность диуретической терапии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Глезер Г.А. Диуретики. – М.: Интербук, 1993. – 352 с.
2. Зверев Я.Ф., Брюханов В.М. Диабетогенное действие диуретиков // Нефрология. – 2000. – Т. 4, № 1. – С. 17-27.
3. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Липиды, липопротеиды и атеросклероз. – СПб.: Питер Пресс, 1995. – 304 с.
4. Левинзон А.М., Глезер Г.А., Курилова Л.П. Влияние гипотиозида и фуросемида на некоторые виды обмена веществ при артериальной гипертензии // Сов. мед. – 1986. – № 6. – С. 78-80.
5. Марри Р., Греннер Д., Мейес П., Родуэлл В. Биохимия человека: Пер. с англ. – М.: Мир, 1993. – Т. 1. – 381 с.
6. Острецова И.Б., Багров Я.Ю., Манусова Н.Б., Можеева М.Г. Влияние фуросемида на фосфодиэстеразу циклического аденозинмонофосфата в транспортном эпителии // Фармакология почек. Тез. докл. третьей Всерос. научн. конф. – Барнаул, 1990. – С. 79-80.
7. Ярема Н.И., Рудык Б.И. Показатели липопероксидации у больных гипертонической болезнью при комплексной терапии анаприлином, коринфаром и гипотиазидом // Тер. арх. – 1995. – Т. 67, № 8. – С. 28-36.
8. Abbott W.G.H., Lillioja S., Young A.A. et al. Relationships between plasma lipoprotein concentrations and insulin action in an obese hyperinsulinaemic population // Diabetes. – 1987. – Vol.

36. – P. 897-904.

9. Ahaneku J.E., Taylor G.O., Agbedana O.E. et al. Effects of moduretic on plasma lipid and lipoprotein levels in hypertensive African patients // *Tokai J. Exp. Clin. Med.* – 1993. – Vol. 18, № 3-6. – P. 155-160.

10. Ali B.H., Al-Qarawi A.A. Thiamin status in furosemide-treated rats // *Pharmacol. Res.* – 2000. – Vol. 42, № 1. – P. 21-24.

11. Ames R.P. The effects of antihypertensive drugs on serum lipids and lipoproteins. I. Diuretics // *Drugs.* – 1986. – Vol. 32, Suppl. 3. – P. 260-278.

12. Ames R. Effect of diuretic drugs on the lipid profile // *Drugs.* – 1988. – Vol. 36, Suppl. 2. – P. 33-39.

13. Ames R. Hyperlipidemia in hypertension: causes and prevention // *Am. Heart J.* – 1991. – Vol. 122, № 4, Pt. 2. – P. 1219-1224.

14. Ames R. Hyperlipidemia of diuretic therapy // *Arch. Mal. Coeur. Vaiss.* – 1998. – Vol. 91, Suppl. – P. 23-27.

15. Ames R.P., Hill P. Antihypertensive therapy and the risk of coronary heart disease // *J. Cardio. Pharmacol.* – 1982. – Vol. 4, Suppl. 2. – P. 206-212.

16. Ashida T. Treatment of hypertension with dyslipidemia // *Nippon Rinsho.* – 2001. – Vol. 59, № 5. – P. 978-982.

17. Bagatin J., Sardelic S., Pivac N. et al. Comparison of chlorthalidone, propranolol and bopindolol in six-month treatment of arterial hypertension // *Int. J. Clin. Pharmacol. Res.* – 1998. – Vol. 18, № 2. – P. 73-78.

18. Bagdade J.D., Buchanan W.F., Pollare T., Lithell H. Effects of hydrochlorothiazide and captopril on lipoprotein lipid composition in patients with essential hypertension // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* – 1996. – Vol. 49, № 5. – P. 355-359.

19. Blanc P., Boussuges A. Cardiac beriberi // *Arch. Mal. Coeur. Vaiss.* – 2000. – Vol. 93, № 4. – P. 371-379.

20. Brady J.A., Rock C.L., Horneffer M.R. Thiamin status, diuretic medications, and management of congestive heart failure // *J. Am. Diet. Assoc.* – 1995. – Vol. 95, № 5. – P. 541-544.

21. Brook R.D. Mechanism of differential effects of antihypertensive agents on serum lipids // *Curr. Hypertens. Rep.* – 2000. – Vol. 2, № 4. – P. 370-377.

22. Brors O., Braut G.S., Braut S., Jacobsen S. Interaction of hydroflumethiazide and 2,4-disulfamyl-5-trifluoromethylaniline with cyclic AMP phosphodiesterase and carbonic anhydrase // *Acta Pharmacol. Toxicol.* – 1982. – Vol. 51, № 4. – P. 273-277.

23. Bruce R., Stevenson J.C., Oliver M.F., Wyan V. Thiazide diuretics, β -blockers, and coronary heart disease // *Lancet.* – 1990. – Vol. 335, № 8704. – P. 1534-1535.

24. Campbell N.R.C., Wickert W.A., Shumak S.L. Furosemide causes acute increases in lipid concentrations // *Brit. J. Clin. Pharmacol.* – 1993. – Vol. 36, № 3. – P. 607-609.

25. Cocco G., Iselin H.U., Strozzi C. et al. Magnesium depletion in patients on long-term chlorthalidone therapy for essential hypertension // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* – 1987. – Vol. 32, № 4. – P. 335-338.

26. Criqui M.H., Heiss G., Cohn R. et al. Triglycerides and coronary heart disease mortality: the Lipid Research Clinics Follow-up Study // *CVD Epidemiol. Newsl.* – 1987. – Vol. 41. – P. 13.

27. De Cesaris R., Ranieri G., Filitti V. et al. Glucose and lipid metabolism in essential hypertension: effects of diuretics and ACE-inhibitors // *Cardiology.* – 1993. – Vol. 83, № 3. – P. 165-172.

28. Elliott W.J. Glucose and cholesterol elevations during thiazide therapy: intention-to-treat versus actual on therapy experience // *Am. J. Med.* – 1995. – Vol. 99, № 3. – P. 261-269.

29. Fogari R., Zoppi A., Malamani G.D. et al. Effects of different antihypertensive drugs on plasma fibrinogen in hypertensive patients // *Brit. J. Clin. Pharmacol.* – 1995. – Vol. 39, № 5. – P. 471-476.

30. Freis E.D. The efficacy and safety of diuretics in treating hypertension // *Ann. Intern. Med.* – 1995. – Vol. 122, № 3. – P. 223-226.

31. Frithz G. Effect of pindolol on changes in serum lipids induced by hydrochlorothiazide // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* – 1989. – Vol. 37, № 3. – P. 221-223.

32. Fujimura A., Shiga T., Ohashi K., Ebihara A.

Chronopharmacology of trichlormethiazide in rats: (III) Influence on serum triglyceride and glucose // *Jap. J. Pharmacol.* – 1991. – Vol. 57, № 3. – P. 437-441.

33. Gluck Z., Weidmann P., Mordasini R. et al. Increased serum low-density lipoprotein cholesterol in men treated short-term with the diuretic chlorthalidone // *Metabolism.* – 1980. – Vol. 29, № 3. – P. 240-245.

34. Grimm R.H. Thiazide diuretics and selective α blockers: comparison to use in antihypertensive therapy, including possible differences in coronary heart disease risk reduction // *Am. J. Med.* – 1987. – Vol. 82, № 1A. – P. 26-30.

35. Hardig L., Daae C., Dellborg M. et al. Reduced thiamine diphosphate, in erythrocytes in elderly patients with congestive heart failure treated with furosemide // *J. Intern. Med.* – 2000. – Vol. 247, № 5. – P. 597-600.

36. Johnson B.F., Saunders R., Hickler R. et al. The effects of thiazide diuretics upon plasma lipoproteins // *J. Hypertens.* – 1986. – Vol. 4, № 2. – P. 235-239.

37. Joos C., Kewitz H., Reinhold-Kourniati D. Effects of diuretics on plasma lipoproteins in healthy men // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* – 1980. – Vol. 17, № 4. – P. 251-257.

38. Kewitz H., Weber W. Stoffwechselstörungen durch Diuretika // *Munch. Med. Wschr.* – 1981. – Bd. 123, № 47. – S. 1799-1802.

39. Klein W. Antihypertensive therapy and modification of metabolic risk factors (glucose and lipid metabolism) // *Z. Kardiol.* – 1992. – Vol. 81, № 6. – P. 295-302.

40. Krone W., Nagele H. Effects of antihypertensives on plasma lipids and lipoprotein metabolism // *Am. Heart. J.* – 1988. – Bd. 116. – P. 1729-1734.

41. Lacourciere Y., Arnott W. Placebo-controlled comparison of the effects of nebivolol and low-dose hydrochlorothiazide as monotherapies and in combination on blood pressure and lipid profile in hypertensive patients // *J. Hum. Hypertens.* – 1994. – Vol. 8, № 4. – P. 283-288.

42. Lakshman M.R., Reda D.J., Materson B.J. et al. Diuretics and β -blockers do not have adverse effects at 1 year on plasma lipid and lipoprotein profiles in men with hypertension // *Arch. Intern. Med.* – 1999. – Vol. 159, № 6. – P. 551-558.

43. Lind L., Berne C., Pollare T., Lithell H. Metabolic effects of anti-hypertensive treatment with nifedipine or furosemide: a double-blind, cross-over study // *J. Hum. Hypertens.* – 1995. – Vol. 9, № 2. – P. 137-141.

44. Lubetsky A., Winaver J., Seligmann H. et al. Urinary thiamine excretion in the rat: effects of furosemide, other diuretics and volume load // *J. Lab. Clin. Med.* – 1999. – Vol. 134, № 3. – P. 232-237.

45. Luther R.R., Glassman H.N., Estep C.B. et al. The effects of terazocin and methyclothiazide on blood pressure and serum lipids // *Am. Heart. J.* – 1989. – Vol. 117, № 4. – P. 842-847.

46. Mc Kenney J.M., Goodman R.P., Wright J.T. et al. The effect of low-dose hydrochlorothiazide on blood pressure, serum potassium, and lipoproteins // *Pharmacotherapy.* – 1986. – Vol. 6, № 4. – P. 179-184.

47. Meier A., Schiffl H., Weidmann P. et al. β -receptor-blocking agents may reverse or prevent diuretic-induced increases in serum low-density lipoprotein cholesterol // *Clin. Sci.* – 1981. – Vol. 61, № 7. – P. 437s-439s.

48. Meier A., Weidmann P., Mordasini R. et al. Reversal or prevention of diuretic-induced alterations in serum lipoproteins with β -blockers // *Atherosclerosis.* – 1982. – Vol. 41, № 2-3. – P. 415-419.

49. Middeke M., Richter W.O., Schwandt P. et al. Normalization of lipid metabolism after withdrawal from antihypertensive long-term therapy with β blockers and diuretics // *Arteriosclerosis.* – 1990. – Vol. 10, № 1. – P. 145-147.

50. Middeke M., Richter W.O., Schwandt P., Holzgreve H. The effects of antihypertensive combination therapy on lipid and glucose metabolism: hydrochlorothiazide plus sotalol vs. hydrochlorothiazide plus captopril // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* – 1997. – Vol. 35, № 6. – P. 231-234.

51. Mincu I., Mihalache N., Georgescu St., Weichert A. Studii asupra actiunii diabetogene a tiazidelor // *Med. Interna (Buc).* – 1965. – Vol. 17, № 12. – P. 1425-1433.

52. Moller A., Schmitz A., Pedersen M.M., Christiansen J.S. Lipoproteins and diuretics in type II diabetes // *J. Diabet. Complicat.* – 1991. – Vol. 5, № 1. – P. 13-17.
53. Monnier L., Barjon J.-N., Percheron C., Colette C. Les anomalies lipidiques chez le diabetique // *STV: Sangthrombose vasseaux.* – 1991. – Vol. 3, № 4. – P. 211-220.
54. Moser M. Critique of the clinical importance of diuretic-induced hypokalemia and elevated cholesterol levels // *Arch. Intern. Med.* – 1990. – Vol. 150, № 12. – P. 2600-2603.
55. Pepersack T., Garbusinski J., Robberecht J. et al. Clinical relevance of thiamine status amongst hospitalized elderly patients // *Gerontology.* 1999. – Vol. 45, № 2. – P. 96-101.
56. Picard F., Naimi N., Richard D., Deshaies Y. Response of adipose tissue lipoprotein lipase to the cephalic phase of insulin secretion // *Diabetes.* – 1999. – Vol. 48, № 3. – P. 452-459.
57. Pickkers P., Schachter M., Sever P.S., Hughes A.D. Do K Ca channels and carbonic anhydrase play a role in thiazide-induced hyperglycaemia? // *J. Hum. Hypertens.* – 1995. – Vol. 9, № 6. – P. 691-693.
58. Preisler-Pietz A. Wplyw lekow na procesy lipolityczne we krwi i w tkance fluszczonej szczura. II. Działanie furosemidu, kwasu etakrynowego i spirolaktonu // *Pozn. Roczn. Med.* – 1987 (1990). – Vol. 11. – P. 261-274.
59. Probstfield J.L., Rifkind B.M. The lipid research clinics coronary primary prevention trial: design, results, and implications // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* – 1991. – Vol. 40, Suppl. 1. – P. 69-75.
60. Ram C.V., Ames R.P., Applegate W.B. et al. Double-blind comparison of amlodipine and hydrochlorothiazide in patients with mild to moderate hypertension // *Clin. Cardiol.* – 1994. – Vol. 17, № 5. – P. 251-256.
61. Reyes A.J., Leary W.P. Diuretic therapy, magnesium deficiency and lipid metabolism // *S. Afr. Med. J.* – 1983. – Vol. 64, № 10. – P. 355-356.
62. Rieck J., Halkin H., Almog S. et al. Urinary loss of thiamine is increased by low doses of furosemide in healthy volunteers // *J. Lab. Clin. Med.* – 1999. – Vol. 134, № 3. – P. 238-243.
63. Sandstrom P.E., Sehlin J. Furosemide-induced glucose intolerance in mice is associated with reduced insulin secretion // *Eur. J. Pharmacol.* – 1987. – Vol. 147, № 3. – P. 403-409.
64. Sandstrom P.E., Sehlin J. Furosemide causes acute and long-term hyperglycaemia and reduces glucose tolerance in mice // *Acta Physiol. Scand.* – 1988 a. – Vol. 132, № 1. – P. 75-81.
65. Sandstrom P.E., Sehlin J. Furosemide reduces insulin release by inhibition of Cl⁻ and Ca²⁺ fluxes in b-cells // *Am. J. Physiol.* – 1988. – Vol. 255, N 5. – P. E591-E596.
66. Sarva R.P., Gavalier J.S., Thiel D.H.V. Thiazide-induced hypercholesterolemia: sex differences // *Life Sci.* – 1985. – Vol. 37, № 19. – P. 1817-1822.
67. Saxman K.A., Barrett-Connor E.L., Morton D.J. Thiazide-associated metabolic abnormalities and estrogen replacement therapy: an epidemiological analysis of postmenstrual women in Rancho Bernardo, California // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1994. – Vol. 78, № 5. – P. 1059-1063.
68. Seligmann H., Halkin H., Rauchfleisch S. et al. Thiamine deficiency in patients with congestive heart failure receiving long-term furosemide therapy: a pilot study // *Am. J. Med.* – 1991. – Vol. 91, № 2. – P. 151-155.
69. Senft G., Munske K., Schultz G., Hoffmann M. Der Einflub von Hydrochlorothizid und anderem sulfonamidierten Diuretica auf die 3'5'-AMP-phosphodiesterase-aktivitat in der Rattenniere // *Arch. Pharmacol. Exptl. Pathol.* – 1968. – Bd. 259, № 4. – S. 344-359.
70. Shimon I., Almig S., Vered Z. et al. Improved left ventricular function after thiamine supplementation in patients with congestive heart failure receiving long-term furosemide therapy // *Am. J. Med.* – 1995. – Vol. 98, № 5. – P. 485-490.
71. Simonian J., Bolton S., Lynch V.D. et al. Effect of commercial animal diet supplemented with lysine plus tryptophan on serum lipids of normotensive and hypertensive rats treated with chlorthalidone // *J. Appl. Nutr.* – 1984. – Vol. 36, № 1. – P. 27-33.
72. Simons L.A., Simons J., McCallum J., Friedlander Y. Dubbo study of the elderly: hypertension and lipid levels // *Atherosclerosis.* – 1992. – Vol. 92, № 1. – P. 59-65.
73. Sonnichsen A.C., Richter W.O., Schwandt P. Effect of diuretics on serum lipoproteins // *Fortschr. Med.* – 1992. – Vol. 110, № 33. – P. 625-628.
74. Spence J.D., Huff M., Barnerr P.A. Effects of indapamide versus hydrochlorothiazide on plasma lipids and lipoproteins in hypertensive patients: a direct comparison // *Can. J. Clin. Pharmacol.* – 2000. – Vol. 7, № 1. – P. 32-37.
75. Standridge M., Alemzadeh R., Zemel M. et al. Diazoxide down-regulates leptin and lipid metabolizing enzymes in adipose tissue of Zucker rats // *FASEB J.* – 2000. – Vol. 14, № 3. – P. 455-460.
76. Surwit R.S., Dixon T.M., Petro A.E. et al. Diazoxide restores beta₃-adrenergic receptor function in diet-induced obesity and diabetes // *Endocrinology.* – 2000. – Vol. 141, № 10. – P. 3630-3637.
77. Suter P.M., Haller J., Hany A., Vetter W. Diuretic use: a risk for subclinical thiamine deficiency in elderly patients // *J. Nutr. Health Aging.* – 2000. – Vol. 4, № 2. – P. 69-71.
78. Sznajderman M. Wplyw lekow hypotensyjnych na gospodarke lipidowa // *Prz. lek.* – 1986. – Vol. 43, № 4. – P. 370-374.
79. Weidmann P., Meier A., Mordasini R. et al. Diuretic treatment and serum lipoproteins: effects of tienilic acid and indapamide // *Klin. Wschr.* – 1981. – Bd. 59, № 7. – S. 343-346.
80. Weidmann P., Schiffel H., Boehringer K. et al. Effects of diuretics alone or in combination with b-adrenoceptor blockers on serum lipoproteins // *Brit. J. Clin. Pharmacol.* – 1982. – Vol. 13, Suppl. 2. – P. 449S.
81. Weidmann P., de Courten M., Ferrari P. Effect of diuretics on the plasma lipid profile // *Eur. Heart. J.* – 1992. – Vol. 13, Suppl. G. – P. 61-67.
82. Weidmann P., de Courten M., Ferrari P., Bohlen L. Serum lipoproteins during treatment with antihypertensive drugs // *J. Cardio. Pharmacol.* – 1993. – Vol. 22, Suppl. 6. – P. S98-S105.
83. Witkowska M., Kubler G., Kopel E., Karolko B. Does chronic therapy of hypertension with acebutolol or hydrochlorothiazide effect coronary risk factors? // *Kardiolog. Pol.* – 1991. – Vol. 34, № 3. – P. 143-150.
84. Yue O.Y., Beermann B., Lindstrom B., Nyquist O. No difference in blood thiamine diphosphate levels between Swedish Caucasian patients with congestive heart failure treated with furosemide and patients without heart failure // *J. Intern. Med.* – 1997. – Vol. 242, № 6. – P. 491-495.
85. Yui Y., Itokawa Y., Kawai C. Furosemide-induced thiamine deficiency // *Cardio. Res.* – 1980. – Vol. 14, № 9. – P. 537-540.
86. Zangen A., Botzer D., Zangen R., Shainberg A. Furosemide and digoxin inhibit thiamine uptake in cardiac cells // *J. Pharmacol.* – 1998. – Vol. 361, № 1. – P. 151-155.

Поступила в редакцию 09.04.2002 г.

© Н.П.Ванчакова, 2002
УДК [616.61-06:616.891.7]-003.96

Н.П.Ванчакова

ПСИХИЧЕСКИЕ И ПСИХОСОМАТИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА У БОЛЬНЫХ С РАЗНОЙ СТЕПЕНЬЮ ТЯЖЕСТИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПОЧЕК И ПРОБЛЕМАМИ АДАПТАЦИИ

N.P. Vanchakova

MENTAL AND PSYCHOSOMATIC DISORDERS IN PATIENTS WITH DIFFERENT DEGREES OF RENAL DISEASES AND PROBLEMS OF THEIR ADAPTATION

Кафедра психиатрии и наркологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова, Россия

Ключевые слова: хроническая почечная недостаточность, психические расстройства, психосоматические расстройства.
Key words: chronic renal failure, mental disorders, psychosomatic disorders.

ВВЕДЕНИЕ

Характер психических и психосоматических расстройств при заболеваниях почек тесно связан с вариантом патологии этого органа и почечной недостаточностью. Такие расстройства могут быть представлены тонкими психологическими реакциями на одном полюсе и грубыми психозами с расстройством сознания на другом.

Сразу необходимо отметить, что больший процент психических и психосоматических расстройств наблюдается у больных с хроническими почечными заболеваниями. У таких больных до развития хронической почечной недостаточности (ХПН) частота психических расстройств зависит от выраженности артериальной гипертензии, энцефалопатии, нефротического синдрома. После развития хронической почечной недостаточности к этим факторам добавляются уремическая интоксикация разной степени выраженности, анемия.

Ведущим патогенетическим механизмом психических и психосоматических расстройств при почечных заболеваниях является ухудшение способности к физическому функционированию. Качество физического функционирования зависит от клиренса креатинина, уровня гемоглобина и белка сыворотки крови, присутствия сопутствующих соматических расстройств, возраста больных. В число ведущих патогенетических механизмов психических и психосоматических расстройств входят психотравмирующее воздействие почечного заболевания и его прогноза, методы лечения, социальные факторы, семейная и/

или генетическая предрасположенность к психическим расстройствам. Так, у части больных с аффективными расстройствами при хронической почечной недостаточности выявляются данные о наличии аффективных колебаний до развития заболевания. В число патогенетических механизмов психических расстройств входит лечение хронической почечной недостаточности методом гемодиализа. Этот метод имеет черты, делающие это заболевание уникальным, и представляет собой специфические условия жизнедеятельности, сопряженные с необходимостью психической адаптации и высокой частотой психических расстройств [8].

Психические расстройства у больных почечными заболеваниями имеют следующие формы:

Нефрогенные психозы

1. Синдромы выключения сознания: оглушение, кома.

2. Синдромы помрачения сознания: атипичный делирий, аменция.

3. Эндоформные психозы: кататонические синдромы, эпилептиформное возбуждение, галлюцинаторно-параноидные, паранояльные синдромы.

Субпсихотические, невротические расстройства

1. Аффективные расстройства: тревожно-депрессивные, апатические депрессии, тревожные, панические расстройства.

2. Суициды.

3. Обсессивно-фобические расстройства, другие неврозоподобные расстройства.

4. Психопатологические расстройства, связанные с изнурительными синдромами: хронические боль, зуд.

5. Психопатологические расстройства как расстройства адаптации к новой форме жизни: ХПН и хронический гемодиализ (ХГ), трансплантация почки.

6. Реакции личности на болезнь.

Дефицитарные расстройства

1. Психопатизация личности, расстройства поведения.

2. Психоорганический синдром.

3. Деменция.

НЕФРОГЕННЫЕ ПСИХОЗЫ

Нефрогенные психозы были очень характерными расстройствами для почечной недостаточности до широкого введения в клиническую практику гемодиализа. Такие психозы могут возникнуть как при острой почечной недостаточности различной этиологии, так и при нарастании хронической и достижении предтерминального состояния. Развитие психотических расстройств, в особенности делирия или аменции, у больных с тяжелыми почечными заболеваниями зависит от выраженности уремического токсикоза, степени артериальной гипертензии, наличия и тяжести интеркуррентных инфекций, зависимости от алкоголя, резидуального органического поражения головного мозга. После создания центров и отделений гемодиализной терапии такие психозы стали редкостью.

Клиническая картина. При нарастании уремической интоксикации появляются кошмарные сновидения, иллюзии, дереализация, гипногические галлюцинации. Признаков двигательного возбуждения, как правило, нет, так как выражена астения в форме адинамии, замедления темпа психических процессов. Далее может развиваться расстройство сознания по типу колебания выраженности оглушения. Больные периодически теряют способность ориентироваться в ситуации, не сразу понимают вопросы. Объем внимания резко ограничен, а острота и точность восприятия снижены.

Делирий. В уремической стадии возможно развитие делирия, который может переходить в аментивную спутанность. Делирий включает симптомы физической слабости, слабо выраженное возбуждение, фрагментарные галлюцинации. По содержанию зрительные галлюцинации – обыденные и носят предметный характер. Часто к зрительным галлюцинациям присоединяются вкусовые, тактильные, обонятельные. Делирий быстро сменяется аменцией и/или выключением сознания. Во время

редких эпизодов прояснения сознания больные адинамичны, неспособны к умственному напряжению, не могут последовательно фиксировать события и их воспроизводить. Длительность делирия колеблется от нескольких часов до нескольких суток.

Аменция. Отличительной особенностью уремической аменции считается монотонность и стереотипность психопатологической картины, бедность эмоциональных проявлений и преобладание астено-депрессивных и апатических расстройств [4]. Клиническая картина аментивного синдрома включает следующие симптомы: выраженная истощаемость психических процессов, инкогерентное мышление, растерянность, недоумение, тревога, страх, неосмысленное выражение лица, стереотипные эмоциональные реакции и движения, нарушение узнавания окружающих. У пациентов развиваются нарушение аутопсихической и аллопсихической ориентировки и последующая амнезия периода психотических расстройств. Продолжительность аментивных синдромов составляет 10-20 дней. Исход аментивных расстройств различен. У больных с острой почечной недостаточностью в случае успешного проведения гемодиализа и адекватной терапии почечного заболевания преимущественно наступает хорошая ремиссия. У больных с хронической почечной недостаточностью психоз заканчивается, если проводится адекватный гемодиализ и в последующем больной переводится на хронический гемодиализ. Без гемодиализной терапии больные погибают.

Нефрогенные психозы начинаются после короткого инициального периода, включающего симптомы утомляемости, ощущение напряжения в голове с путаницей и произвольным течением мыслей, нарушений сна, кошмарные сновидения и аффективные нарушения. Возможно развитие аментивного синдрома после короткого периода оглушения и легкой спутанности сознания или короткого эпизода делирия. Аментивный или делириозный синдромы переходят в синдромы выключения сознания, далее развивается уремическая кома, могут быть судорожный синдром, коллапс и далее летальный исход. Смена синдромов происходит быстро.

Значительно реже развиваются *эндоформные нефрогенные психозы*. Их отличает нестойкость симптомов, психическая истощаемость, отсутствие прогрессивности. В клинической картине часто возникают *кататонические* синдромы (возбуждение, ступор), галлюцинаторно-пара-

ноидные синдромы. В клинике таких психозов на начальном этапе регистрируются двигательное беспокойство и феномены тревоги, страха, злобы, гнева. Это сочетается с импульсивностью и агрессивными действиями, как ауто-, так и экзо направленности, нестойкими галлюцинаторными и бредовыми симптомами. Далее может нарастать двигательное возбуждение, ограниченное пределами постели, возникают редкие судорожные реакции, появляются признаки помрачения сознания. Кататоническое возбуждение может переходить в ступор и наоборот. Длительность таких психотических состояний колеблется от 2-3 недель до 1,5-3 месяцев и зависит от эффективности лечения почечных расстройств.

Бредовые психозы чаще представлены бредом интерпретативного характера по типу бреда отношения. Они имеют нестойкий характер и сочетаются с аффективными расстройствами тревожно-депрессивного типа с выраженными соматовегетативными симптомами. На высоте психотических расстройств возможно возникновение страха, который трансформирует интерпретативный бред в чувственный. Длительность таких психозов более короткая: от нескольких дней до 2-3 недель, и связана с динамикой интоксикации.

У больных с резидуальным органическим поражением головного мозга, возникшим вследствие ранее перенесенных заболеваний, могут развиваться *эпилептиформные психозы* с клиникой дисфорий, сумеречных расстройств сознания, судорожными синдромами. Эти состояния короткие или мерцающие и тоже зависят от соматического состояния больного и тяжести уремической интоксикации.

Так как у больных с почечной недостаточностью часто возникает артериальная гипертензия, это привносит в клинику симптомы сосудистого характера. Больные жалуются на головные боли, головокружения, тяжелые вегетативные расстройства и обнаруживают симптомы цереброкардиального синдрома. При обследовании выявляются признаки гипертензионной энцефалопатии. У таких пациентов дисциркуляторные расстройства могут переходить в острые нарушения мозгового кровообращения с *псевдотуморозной клинической картиной*, включающей синдромы нарушенного сознания. Важно отметить, что у одного больного с хронической почечной недостаточностью на фоне консервативной терапии можно наблюдать трансформацию и переходы

выше описанных состояний в течение нескольких месяцев.

АФФЕКТИВНЫЕ РАССТРОЙСТВА

Аффективные расстройства у больных с почечными заболеваниями зависят от степени выраженности почечной недостаточности.

На начальном этапе заболевания развиваются симптомы аффективной лабильности, обусловленные глубокой *астенией*. Астенический синдром обычно имеет клинику астеноадинамического или астеновегетативного. Далее возможно развитие тревожных, астено-депрессивных, тревожно-депрессивных синдромов субпсихотического или невротического уровней.

Клиническая картина *тревожно-депрессивных* расстройств включает чувство тоски, печали, тревоги, вины, ангедонию, ранние пробуждения, утрату интереса к привычным для них занятиям, снижение социальной активности, депрессивные ассоциации, суицидные мысли, ипохондрические переживания, снижение критической оценки состояния, снижение аппетита, потерю массы тела. В их развитии принимает участие не только соматогенный фактор, но и психотравмирующее влияние тяжелого заболевания, требующего кардинального изменения образа жизни, пересмотра системы духовных ценностей.

Клиническая картина *тревожных расстройств* чаще представлена постоянной, генерализованной тревогой (длительностью не менее 3-4 месяцев). Особенностью тревоги является присутствие раздражительности, психического напряжения, двигательного беспокойства, нарушений сна, сердцебиений, соматовегетативной симптоматики, указывающей на симпатикотонию. В целом по сравнению с сосудистыми больными выраженность тревоги снижена за счет глубокой астении. На фоне тревоги возможно возникновение эпизодов более интенсивной тревоги или страха, реже простых фобий, сюжетно связанных с ситуацией хронической почечной недостаточности и хронического гемодиализа. Если клиника почечного заболевания (до развития хронической почечной недостаточности) включает приступы острых болей в форме колики или изнурительного болевого синдрома в области поясницы и феномены болезненной дизурии, то у больных могут формироваться *простые фобии* в форме страха приступа болей, страха далеко уезжать от центров медицинской помощи. Часто такие больные совсем отказываются от поездок. Кро-

ме того, они запасаются лекарствами и могут носить с собой комплект лекарств для экстренной помощи. Агорафобии и социофобии возникают редко. Опасения и страхи преимущественно касаются проведения процедуры гемодиализа, пункции артериовенозной фистулы, работы аппарата «Искусственная почка», возможных осложнений, например, коллапса и гиперкалиемии. В поведении это может выражаться контролем над действиями медперсонала, контролем над действиями лаборантов и за этапами и результатами лабораторных исследований.

Панические атаки возникают у гемодиализных больных редко (5%) и проявляются страхом внезапной смерти, потери сознания, ощущением нехватки воздуха, слабости, головокружения, сердцебиения, озноба.

Частота тревожных расстройств у гемодиализных больных зависит от наличия психотравмирующих факторов (по мере прогрессирования заболевания все большее число сторон жизни больных становится источником психотравмы), типа и выраженности реакции личности на болезнь, выраженности тревожно-мнительных черт личности.

При острой почечной недостаточности аффективные расстройства отличаются кратковременностью и выраженной напряженностью, преобладают тревога и растерянность, которые могут быстро переходить в оглушение.

При хронической почечной недостаточности аффективные расстройства носят стойкий характер. Больные с хронической почечной недостаточностью и хроническим гемодиализом отличаются большой частотой аффективных расстройств и более высокой частотой суицидов по сравнению с общей популяцией (табл. 1).

По шкале Тейлор высокая тревога выявлялась у 61% женщин и 39% мужчин [7]. По методике Спилбергера-Ханина выраженность личностной тревоги поднимается до $52,8 \pm 13,1$ баллов, а реактивной – до $48,3 \pm 12,1$ баллов [5], по шкале Гамильтона – $12,2 \pm 0,4$ баллов [1].

Для больных с хронической почечной недо-

статочностью, находящихся на хроническом гемодиализе, характерна прямая зависимость между тяжестью соматического состояния и развитием аффективных расстройств. В то же время на фоне улучшения самочувствия у больных может актуализироваться психотравмирующее влияние заболевания и социальных факторов, усиливается реакция личности на болезнь и лечение гемодиализом. Технические характеристики гемодиализа, такие как скорость ультрафильтрации, время диализа, вид диализатора и мембраны не влияют на частоту развития аффективных расстройств. Имеется прямая связь между длительностью диализа и тяжестью аффективных расстройств. Наиболее выражены аффективные расстройства и личностная дезадаптация у больных, получающих консервативную терапию хронической почечной недостаточности на терминальной стадии. Перевод на гемодиализ снимает эти вопросы, но является началом новой жизни, зависимой от аппаратов. Однако имеются ситуации, в которых возврат на лечение гемодиализом вследствие отторжения пересаженной почки приводит к развитию тревожно-депрессивных расстройств.

Из соматических факторов на частоту аффективных расстройств влияют:

тревога, обсессивно-фобические расстройства: наличие аритмии, длительность и выраженность артериальной гипертензии, анемии, показатель общего белка крови, содержание α_2 и β -глобулинов в крови, мочевины крови, креатинина крови;

депрессия: уровень гематокрита, креатинина, мочевины в сыворотке крови;

астения: возраст, соблюдение режима гемодиализа, анемия.

На значимость сосудистого фактора в происхождении тревоги у гемодиализных больных указывает то, что коррекция гипертензии ведет к уменьшению тревоги и двигательного беспокойства [2].

Развитие депрессивных и тревожных расстройств влияет на выживаемость пациентов, так как больные без тревоги и без депрессии крайне редко нарушают режим, и у них ослабляется негативное влияние сосудистого фактора и других феноменов, обусловленных симпатикотонией.

ПСИХООРГАНИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

Психоорганический синдром формируется постепенно и зависит от давности заболевания, наличия и длительности артериальной гипер-

Таблица 1

Частота аффективных расстройств у больных хронической почечной недостаточностью, получающих хронический гемодиализ

Вид расстройства	Частота встречаемости
Астения	30%
Депрессия (клинич. выражен.)	38%
Депрессия (пограничная)	40%
Тревога	50%
Обсессивно-фобические расстройства	20%

тензии, частоты обострений заболевания, степени токсикоза, длительности эпизодов нарушенного сознания вследствие токсикоза. Психоорганический синдром при почечных заболеваниях отличается выраженной астенией. При экспериментально-психологическом исследовании у таких больных выявляется замедление темпа мышления, сужение круга интересов, преобладание конкретных понятий над понятиями обобщающего характера, уменьшение объема внимания, снижение памяти. На электроэнцефалограммах обнаруживаются признаки поражения глубоких структур мозга, дисфункция срединных структур, таламических и гипоталамических. Нередко выявляется пароксизмальная активность в лимбических и ретикулярных структурах. Перечисленные зоны патологической активности объясняют разнообразие пароксизмальных расстройств, которые могут быть представлены не только генерализованными судорожными припадками, но и аффективными и вегетативными пароксизмами [4].

Психоорганический синдром встречается у 13% больных с длительным хроническим гемодиализом и в большей степени проявляется дезадаптивными реакциями, в которых выражен дисфорический или апатический компонент [1].

ПАТОПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ И ПСИХОСОМАТИЧЕСКИЕ СООТНОШЕНИЯ, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ ДЛИТЕЛЬНЫМ ГЕМОДИАЛИЗОМ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Хронический гемодиализ при хронической почечной недостаточности является особой специфической формой жизни, обеспечиваемой аппаратурой. Число больных с такой формой жизни растет, появляются пациенты с большой длительностью такой формы жизни, которая в отдельных наблюдениях приближается к сроку жизни без гемодиализа. Все это формирует свой круг психосоматических и патопсихологических проблем.

Внутренняя картина болезни. Как известно, отношение к болезни зависит не только от врожденных особенностей, но и от этапа заболевания, характера лечения, качества лечения, присутствия в клинике изнурительных или тяжелых симптомов. Динамика типов отношения к болезни больных с хронической почечной недостаточностью и хроническим гемодиализом отражает постепенную психическую адаптацию больных к лечению [6]. На этапе подготовки к гемодиализу чаще выявляется сенситивный тип отношения к болезни. В период адаптации к

гемодиализу чаще выявляется гармоничный тип отношения к болезни. На этапе стабильного гемодиализа у большего числа больных регистрируется эргопатический тип отношения к болезни. В целом преимущественно с близкой частотой у больных с хронической почечной недостаточностью и хроническим гемодиализом встречаются сенситивный (40%) и эргопатический (40%) типы отношения к болезни. Другие типы отношения к болезни встречаются значительно реже.

Сенситивный тип отношения к болезни наиболее благоприятно сказывается на соматическом состоянии больных. С таким типом отношения к болезни пациенты лучше соблюдают режим гемодиализа, контролируют режим питания, прибавки веса в междиализный промежуток времени.

Появление в клинической картине заболевания осложнений: анемии, желудочных и дуоденальных язв, способствуют формированию неврастенического типа отношения к болезни и лечению. Тип отношения к болезни не только отражает успешность адаптации больного к болезни и лечению, но и в значительной степени влияет на нее, определяя, в частности, развитие психических расстройств. Чрезмерная чувствительность, озабоченность своим состоянием, пессимизм в оценке перспектив лечения при сенситивном, неврастеническом, меланхолическом типах отношения к болезни служат почвой для формирования психических расстройств.

Особенности личности больных хронической почечной недостаточностью, получающих хронический гемодиализ. Изучение личности с помощью методики ММРІ отметило повышение показателей по шкалам психастении, паранояльности, депрессии, истерии. При этом у одного больного одновременно фиксировался подъем по нескольким шкалам. Анализ конфликтных ситуаций и поведения больных дает основание говорить о нарастании агрессивности, присутствии склонности к обвинению окружающих в развитии конфликтных ситуаций, некритичного отношения к своему поведению и повышенной требовательности к окружающим [7]. В то же время имеется группа пациентов, у которых свойственная больным на гемодиализе агрессивность может сочетаться со стремлением к рациональному разрешению проблем. Такая совокупность психологических характеристик способствует дезактуализации чувства неполноценности и не препятствует

адекватному поведению во фрустрирующей ситуации. Этот профиль личности и стиль поведения характерен для большей части больных в период адекватного гемодиализа, и суммарный показатель их социальной адаптации близок к норме.

Исследование уровня *невротизации* установило, что невроти́зация была в 4 раза выше у мужчин, чем у женщин. Оказалось, что ситуация хронической почечной недостаточности и хронического гемодиализа стирает половые различия в частоте возникновения невротических расстройств [2]. Женщины перестают быть лидерами по этой характеристике. В результате складывается противоречивая ситуация. Повышение качества жизни подразумевает сохранение социальной активности пациентов. Но сохранение социальной активности больных с хронической почечной недостаточностью, получающих хронический гемодиализ, осуществляется за счет механизмов, увеличивающих их невроти́зацию. Последнее, несомненно, составляет трудную проблему выбора при проведении психотерапии.

Психопатизация личности встречается у 10-15 % больных хронической почечной недостаточностью и хроническим гемодиализом и имеет связь с длительностью гемодиализа, характером социального окружения, признаками резидуального органического поражения головного мозга, алкогольной зависимостью. Такие больные часто проявляют вербальную и поведенческую агрессию, грубо нарушают пищевой режим, периодичность сеансов гемодиализа, капризны, употребляют алкоголь, наркотики, совершают кражи. Эти больные становятся очень трудной группой не только по медицинским критериям, но и социальным [3].

Психологические конфликты у больных с ХПН, получающих гемодиализ. Для больных с хронической почечной недостаточностью, находящихся на лечении гемодиализом, типично существование широкого спектра конфликтов, обусловленных нарушением нескольких компонентов системы внутриличностных отношений. Ведущее место в этих переживаниях занимает соматическая озабоченность и выраженная тревожность. Выраженность соматической озабоченности имела обратную корреляцию с социальной адаптацией. У больных с ХПН и ГД имеют место как невротические, так и психосоматические конфликты. *Психосоматический конфликт* у таких больных представлен противоборством стремления к независимости, с од-

ной стороны, и потребностью в зависимости, в помощи и опеке, так как они тяжело больны и не могут обходиться без этого. В структуре этого конфликта лежит и столкновение между социально принятыми нормами и нарастающей тенденцией к агрессивному поведению. *Невротический конфликт* у таких больных представлен конфликтом между уровнем притязаний и возможностями, конфликтом между их потребностями, измененными болезнью, и требованиями окружающей среды.

Наиболее интенсивно эти конфликты проявляются в системах «жизненные цели», «страхи и опасения», «чувство вины». Меньше внутриличностные конфликты отражаются в отношениях с друзьями, знакомыми, сотрудниками и подчиненными. Изучение их жизненного стиля выявило, что более 70% дают положительную оценку сферам «досуг», «семья», «секс». Источником конфликтов «сфера общения» является только для 14% больных.

С переходом на лечение гемодиализом здоровье становится главной жизненной ценностью для 84% больных. А на этапе консервативного лечения только у 22% пациентов. На фоне лечения гемодиализом в большей степени фрустрирована потребность социального достижения. Типична высокая конфликтность в области жизненных целей, которая имеет прямую корреляцию с частотой депрессивных расстройств. Чаше, чем в норме, встречается тип реакции с фиксацией на удовлетворении потребностей. Не характерна фиксация на препятствии, более характерны реакции самозащиты, стремление к рациональному выходу из конфликтной ситуации.

Трансформация системы жизненных ценностей, актуальность поиска смысла жизни, необходимость приспособления к новым условиям жизни, искусственно созданным при лечении гемодиализом, воздействие на психику больных специфических психотравмирующих факторов, связанных с гемодиализом, ведет к активизации психологической защиты.

Механизмы психологической защиты. Как известно, механизмы психологической защиты и личностные особенности взаимосвязаны. Эта же тенденция характерна для больных хронической почечной недостаточностью, получающих хронический гемодиализ. В целом, у больных с хронической почечной недостаточностью и хроническим гемодиализом встречается широкий спектр механизмов психологической защиты. Наиболее существенные различия касаются сравнения групп женщин и мужчин. Женщины чаще

применяют не эффективные механизмы: регрессию, гиперкомпенсацию, проекцию (перенос на окружающих собственных негативных чувств и представлений). Такая личностная характеристика как тревожность сочетается с напряжением всех механизмов психологической защиты, за исключением вытеснения и отрицания, которые как раз являются наиболее эффективными в отношении профилактики психогенных расстройств в специфических условиях лечения гемодиализом. Таким образом, женщины с повышенной тревожностью особенно предрасположены к психогенным расстройствам в условиях хронического гемодиализа.

Копинг-стратегии. В целом частота дезадаптивных и адаптивных стратегий близкая. Это указывает на декомпенсацию, т.к. в норме доминируют адаптивные стратегии. Из адаптивных стратегий в поведенческой сфере преобладали сотрудничество (37%), обращение к поддержке (30%), альтруизм (25%), обращение за помощью (17%), в когнитивной сфере – сохранение самообладания (72%), проблемный анализ (60%), установление собственных ценностей (56%), в эмоциональной сфере – оптимизм (72%). Перечисленные копинг-стратегии позволяют вовлекать больных в организацию лечения, помогают соблюдать режим гемодиализа, терапевтические рекомендации. Из дезадаптивных стратегий наиболее часто использовались отвлечение, избегание, смирение, религиозность, растерянность, подавление эмоций. Дезадаптивные копинг-стратегии приводят к психологической изоляции больного, сепарации от проблем болезни, лечения гемодиализом, и негативно отражаются на соблюдении лечебного режима. У мужчин адаптивные стратегии в поведении наблюдаются чаще, чем у женщин (два к одному). В то же время женщины чаще используют адаптивные стратегии в когнитивной и эмоциональной сферах копинг-поведения. Этим объясняется более низкий уровень невротизации женщин и большая социальная сохранность мужчин.

Изнурительные симптомы у больных с хронической почечной недостаточностью и хроническим гемодиализом и их влияние на психическое состояние. В число изнурительных симптомов при хронической почечной недостаточности и хроническом гемодиализе включают артериальную гипертензию, расстройства сна, боль, зуд. Считается, что боль и зуд обусловлены дистрофическими процессами, типичным примером которых является остеопороз. Эти симптомы

плохо поддаются коррекции в результате процедуры гемодиализа и применения обезболивающих средств. Так как период жизни больных с терминальной хронической почечной недостаточностью прогрессивно удлиняется благодаря совершенствованию методов гемодиализа ($34,4 \pm 18,4$ месяца или от 1 до 120), то и период жизни с болью, зудом тоже увеличивается, и это оказывает сильное влияние на психическое состояние пациентов. Локализация боли очень обширна, легче отграничить зоны, в которых боли не возникают. Это низ живота, внутренняя поверхность бедер, лицо, уши. Зуд чаще локализуется в области нижних конечностей, спины, реже бывает диффузным. Интенсивность боли и зуда высокая. По аналоговой шкале боли она колеблется в зоне от 4 до 7 баллов. По шкале зуда в зоне от 3 до 5 баллов. У больных с синдромами боли имеются выраженные расстройства сна, которые включают как нарушения, типичные для тревоги (затрудненное засыпание и частые пробуждения), так и для депрессии (ранние пробуждения и мучительное самочувствие после пробуждения).

Присоединение к клинической картине заболевания хронической боли и зуда приводит к тому, что больные начинают чаще использовать дезадаптивные стратегии совладающего поведения (табл.2).

По сравнению с больными без боли и зуда они значительно более депрессивны и более тревожны. Если сравнить аффективные расстройства у больных с болями и у больных с зудом, то становится явным, что больные с зудом более депрессивны, а больные с болью тревожно-депрессивны. Важно отметить, что зуд ассоциируется со средними показателями аффективных расстройств, а боль с высокими.

Таблица 2

Частота дезадаптивных стратегий совладающего поведения у больных с ХПН в зависимости от наличия боли и зуда

Копинг-стратегии	Боль и зуд	Без боли и зуда
Поведенческая сфера		
Компенсация	33%	0%
Отступление	26%	10%
Когнитивная сфера		
Растерянность	46%	20%
Игнорирование	60%	30%
Эмоциональная сфера		
Протест	33%	10%
Агрессивность	13%	0%
Покорность	26%	0%

ЛЕЧЕНИЕ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ У БОЛЬНЫХ С ПОЧЕЧНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

В лечении нефрогенных психозов ведущее место занимает детоксикационная терапия и как наиболее эффективный метод – гемодиализ. В классических показаниях к гемодиализу указывается, что его противопоказанием являются болезнь Альцгеймера, мультиинфарктное поражение головного мозга, опухоли головного мозга. Так как метод гемодиализа позволяет купировать тяжелые психические расстройства у больных с почечными заболеваниями, сегодня гемодиализ включен в меры экстренной помощи таким больным, но вопрос применения его решается у постели каждого конкретного пациента. Применение психофармакологических препаратов при острых психотических состояниях мало перспективно, может только на какое-то время сделать больного более управляемым в условиях отделения, подготовки к гемодиализу. Фармакокинетика психотропных препаратов при хронической почечной недостаточности изменена.

В периодической литературе имеются указания на применение антидепрессантов, транквилизаторов, нейролептиков у больных, получающих гемодиализ. Выбор препарата в таких рекомендациях традиционно ориентирован на психопатологический синдром. Как правило, не ставится цель оптимизировать терапию так, чтобы убрать и изнурительные симптомы.

Так как анальгетики у таких больных мало эффективны, то с анальгетическими целями чаще используется широкий спектр противовоспалительных препаратов, в том числе гормоны. Но эти препараты тоже далеко не всегда могут уменьшить или купировать изнурительные синдромы.

В связи с высокой частотой аффективных расстройств и опасностью суицидов у больных хронической почечной недостаточностью, получающих хронический гемодиализ, особый интерес в последние годы приобрело изучение эффективности разных групп антидепрессантов у таких больных. Есть данные, которые подтверждают хорошую эффективность антидепрессантов низко селективного типа в отношении всего комплекса расстройств: депрессия, тревога, боль, зуд, расстройства сна. Сегодня препаратом первого выбора для таких больных стал четырехциклический антидепрессант леривон [5, 9, 10]. На фоне применения антидепрессантов больные становятся спокойнее, чаще про-

являют адаптивный тип поведения, лучше спят, снижается интенсивность или полностью проходят изнурительные синдромы, исчезают депрессивные ассоциации и суицидные мысли.

Применение транквилизаторов бензодиазепинового ряда имеет ряд интересных характеристик. У больных хронической почечной недостаточностью и хроническим гемодиализом слабо проявляется гипотензивное действие этих препаратов, хотя выражено миорелаксирующее действие, антитревожное и как следствие – улучшение поведения и облегчение засыпания, уменьшение тревожных пробуждений. У больных гипертонической болезнью выражены ангиолитическое и гипотензивное действия. Именно поэтому введение реланиума и динамика артериального давления позволяет дифференцировать больных с артериальной гипертензией, обусловленной почечным заболеванием (но не на диализе), от больных с гипертонической болезнью. При гипертонической болезни введение реланиума приводит не только к уменьшению тревожных расстройств, но и к снижению артериального давления. Высокая аддиктивность транквилизаторов и развитие вялости и мышечной слабости на фоне их приема ограничивают их применение у больных с хронической почечной недостаточностью и хроническим гемодиализом. Преимущественно они выгодны в острых или экстренных ситуациях.

У больных с хронической почечной недостаточностью и хроническим гемодиализом чаще применяются следующие нейролептики: сонпакс, хлорпротиксен, тиаприд, эглонил, флюонксол, малые дозы галоперидола. Обусловлено это тем, что острые психотические состояния лучше купируются процедурой гемодиализа, а нейролептики применяются для коррекции расстройств субпсихотического или невротического уровня (тревога, страх, раздражительность, паранойяльные синдромы, расстройства поведения). Важно отметить, что нейролептики, обладающие вегетостабилизирующим влиянием или подавляющие симпатикотонию, могут уменьшать или полностью подавлять симптомы боли и зуда. Но эти эффекты в такой сложной группе больных исследованы недостаточно.

Психотерапия. В связи с тем, что чаще психические расстройства возникают у больных с хроническими почечными заболеваниями на этапе грозного прогноза, то задачи психотерапии у таких больных очень сходны с задачами психотерапии у других групп больных с заболеваниями, угрожающими жизни. Центральны-

ми проблемами психотерапии являются определение роли пациента в болезни и лечении, постановка цели (что есть выздоровление, зачем жить), преодоление страха смерти, преодоление своих затаенных обид, которые мешают больному занимать активную позицию, обучение приемам расслабления и преодоления тягостных состояний, тяжелых изнурительных симптомов, например боли.

Актуальными задачами психотерапии у больных с хронической почечной недостаточностью и хроническим гемодиализом являются обучение релаксации в момент подключения аппарата гемодиализа, повышение мотивации соблюдения режима, диетических требований, контролю водной нагрузки, подготовка к трансплантации почки. Достичь перечисленных целей возможно за счет коррекции копинг-стратегий, расширения арсенала методов психологической защиты, снижения актуальности или нейтрализации внутри личностных конфликтов. Столь сложные и многоплановые задачи являются основанием для использования разных психотерапевтических методик. Факторами, определяющими выбор метода, являются профессиональные навыки и специализация врача.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Ванчакова Н.П., Рыбакова К.В. Комплексная оценка психического состояния и стратегий совладающего поведе-

ния больных хронической почечной недостаточностью, осложнившейся синдромами боли и зуда в условиях гемодиализа. Психологические и психиатрические проблемы клинической медицины // Сб. научн. трудов.. посв. 100-летию кафедры психиатрии и наркологии СПбГМУ. - СПб.: Из-во НИИХ СПбГУ, 2000. - С. 138-139.

2. Ванчакова Н.П., Скворцов Н.Л. Транквилизаторы в комплексном лечении артериальной гипертензии. // Врачебное дело. - 1988. - № 8. - С. 48-50

3. Ванчакова Н.П., Рыбакова К.В., Смирнов А.В. Нарушения поведения и негативные эмоции у больных с ХПН, получающих гемодиализ. // Нефрология. - 2000. - Т. 4, № 2. - С. 92.

4. Наку А.Г., Герман Г.Н. Психические расстройства при заболеваниях почек. - Кишинев: Штиинца, 1981. - С. - 160.

5. Петрова Н.Н., Ванчакова Н.П. К вопросу о возникновении тревожных расстройств у больных в условиях лечения гемодиализом. // Обзор психиатрии и медицинской психологии им. В.М.Бехтерева. - 1998. - № 1. - С. 42-43.

6. Петрова Н.Н., Дмитриева Г.Ю. Внутренняя картина болезни у пациентов, получающих лечение методом перманентного гемодиализа. // Нефрология. - 1998. - Т. 2, № 1. - С. 84-88.

7. Петрова Н.Н., Васильева И.А. Психологический портрет больных, находящихся на лечении методом перманентного гемодиализа. // Нефрология. - 1998. - Т. 2, № 3. - С. 84-91.

8. Sensky T. Psychosomatic aspects of end stage renal failure // Review Psychotherap. Psychosom. - 1993. - Vol. 59, № 2. - P. 56-68.

9. Vanchakova N.P., Ignatov J.D., Rybakova K.V., Smirnov A.V. Neurotic symptoms level and strategy for coping in patients with the end-stage renal disease pain, itching under chronic haemodialysis. // Pain in Europe. III Advances in pain research and therapy. 4 Congress of the European federation of IASP Chapters. Nice, France 26-29 Sept. - 2000. P. 340.

10. Vanchakova N.P., Ignatov J.D., Rybakova K.V. Treatment of chronic pain syndrome with various antidepressants in patients with terminal renal disease under chronic haemodialysis. // Abstracts. 10th World Congress on pain. August 17-22, 2002, San Diego, California, USA. IASP press. - P. 414.

Поступила в редакцию 09.09.2002 г.

© С.А. Орлова, И.К. Клемина, Ю.А. Никогосян, И.Г. Каюков, 2002
УДК 616.611-002:612.017.1

С.А. Орлова, И.К. Клемина, Ю.А. Никогосян, И.Г. Каюков

IgA НЕФРОПАТИЯ: КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАЛЛЕЛИ

S.A.Orlova, I.K.Klemina, Yu.A.Nikogosyan, I.G.Kayukov

IgA NEPHROPATHY: CLINICO-MORPHOLOGICAL PARALLELS

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

Ключевые слова: IgA нефропатия, клиника, морфология, течение, прогрессирование.

Key words: IgA nephropathy, clinical picture, morphology, course, progressing.

ВВЕДЕНИЕ

В 1968 году J.Berger совместно с N.Hingails впервые применили флюоресцирующие антитела к IgA при исследовании нефробиоптата человека. Примерно в 25 % случаев была выявлена сильная флюоресценция IgA. Хотя некоторые биоптаты были взяты у пациентов с системной красной волчанкой (СКВ), болезнью Шенлейн-Геноха и другими диффузными заболеваниями соединительной ткани, большая их часть была получена от больных без признаков системной патологии. Отмечались отложения IgA, в меньшей степени IgG и IgM, гранулярного характера, главным образом в мезангии. Они сопровождалась отложением C3 и фибрин-связанных антигенов, но не C1q или C4. Пациенты страдали повторными приступами макрогематурии или персистирующей микрогематурией. В последующие годы эти данные были подтверждены при многочисленных исследованиях, и заболевание стало известно как болезнь Берже, гломерулонефрит с отложением IgA/IgG, IgA мезангиальная нефропатия или просто IgA нефропатия [15].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

В настоящее время IgA нефропатия является одной из наиболее распространенных первичных гломерулопатий. Преобладание ее широко варьирует в различных географических областях. Она определяется в 2-10% всех биопсий, выполненных в случае первичной нефропатии, в США, Великобритании и Канаде, от 18 до 40% во Франции, Японии, Италии и Австралии [48]. Такой разброс можно объяснить не только этническими факторами, влиянием окружающей среды, но и различным уровнем диагностики в каждом регионе.

Выраженные мезангиальные отложения IgA могут быть выявлены также при различных мультисистемных и инфекционных заболеваниях и классифицируются следующим образом [28]:

Первичные

- IgA нефропатия

Вторичные

1. Мультисистемные заболевания
 - Болезнь Шенлейн-Геноха
 - Целиакия
 - Герпетиформный дерматит
 - Болезнь Крона
 - Серонегативная артропатия (анкилозирующий спондилит, синдром Рейтера, псориаз)
2. Опухоли
 - IgA моноклональная гаммапатия
 - Муцинсекретирующая карцинома
 - Карцинома легких, гортани, глотки, поджелудочной железы
 - Mycosis fungoides
 - Синдром Sezary
3. Инфекции
 - Лепра
 - Токсоплазмоз
4. Другие
 - Порто-системные шунты
 - Наследственная иммунная тромбоцитопения
 - Эписклерит
 - Легочный гемосидероз

Традиционно принято было считать, что IgA нефропатия характеризуется доброкачественным течением, редко приводит к выраженным нарушениям функционального состояния почек и, как правило, не требует патогенетической терапии. Однако в последние годы многие нефрологи начали пересматривать общепринятые представления об этом заболевании. Дока-

зано, что в 15-30% случаев она является причиной развития терминальной хронической почечной недостаточности (ХПН), которая требует назначения заместительной почечной терапии (гемодиализ, трансплантация почек) [6,19]. Однако в целом прогноз заболевания может быть лучше, так как пациенты с умеренной гематурией очень часто не подвергаются нефробиопсии и поэтому не включаются в исследуемые группы [51]. При проведении экстенсивных долгосрочных наблюдений за больными с IgA нефропатией во Франции, Италии и Испании выявлено, что у 20-30% развитие прогрессирующей почечной недостаточности наступает через 20 и более лет от момента дебюта заболевания [28].

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Несмотря на то, что заболевание известно уже более 30 лет, патогенез его остается до конца не изученным. В развитии IgA нефропатии играют роль многие факторы. Доказано, что это заболевание обусловлено отложением циркулирующих иммунных комплексов, главным образом в мезангии, вызывающим запуск альтернативного пути активации комплемента. В состав комплексов входит IgA1, молекула которого отличается от других иммуноглобулинов тем, что содержит определенную последовательность гликопептидов в области легкой цепи. Она состоит из набора аминокислот (пролин-серин-треонин), в котором серин и треонин могут нести O-связанные олигосахариды, состоящие из сиаловой кислоты, галактозы, и N-ацетилгалактозамина с микрогетерогенностью. Некоторые исследователи выявили присутствие дефективных O-гликанов в области легкой цепи молекул IgA, полученных из сыворотки пациентов с IgA нефропатией. Это было подтверждено японскими учеными экспериментально с использованием кроличьих поликлональных антител против синтетического пептида, аналогичного легкой цепи IgA человека. Доказано, что центральный пептид легкой цепи молекулы IgA1 подвергается дегликозилированию, что изменяет его свойства и ведет к запуску определенных иммунных реакций [32,37, 56]. Более того, в некоторых работах было показано, что именно альтернативный путь активации комплемента имеет существенное значение в патогенезе IgA нефропатии [35].

В отношении антигенов, входящих в состав иммунных комплексов, не существует однозначного мнения. Многочисленные сообщения об

IgA нефропатии у пациентов с синдромами поражения IgA-секреторного эпителия желудочно-кишечного тракта, дыхательной системы, реже грудных желез, говорят о том, что по крайней мере у некоторых пациентов антитела вырабатываются как часть специфического иммунного ответа на различные поврежденные антигены этих областей. IgA, вырабатываемый в костном мозге, также может вовлекаться в этот процесс. IgA-антитела на пищевые антигены (глютен, бычий альбумин), на инфекционные антигены, такие как цитомегаловирус, вирус герпеса, *H. parainfluenzae*, аденовирус, могут быть обнаружены у некоторых пациентов с IgA нефропатией. Это усиливает возможную связь иммунитета слизистых и IgA нефропатии [28,58].

Однако не все работы подтверждают концепцию, что увеличение выработки IgA и циркулирующих иммунных комплексов у некоторых пациентов с IgA нефропатией направлено на антигены, связанные с эпителием слизистых. IgA-ревматоидный фактор, обнаруженный у некоторых больных, говорит о другом источнике Ig. Кроме того, увеличение количества IgA-секретирующих лимфоцитов было выявлено в крови больных болезнью Берже. У некоторых пациентов обнаружено скорее нарушение выделения иммунных комплексов, нежели их синтеза или синтеза IgA [28].

МОРФОЛОГИЯ

При световой микроскопии мезангиальные области обычно расширены за счет отложений, которые четко выявляются при трехцветной окраске по Масону. Характерна также гиперклеточность мезангии различной степени – от слабой до выраженной, причем она может быть различной в разных клубочках и в отдельных долях одного клубочка, что дает картину очагового сегментарного пролиферативного гломерулонефрита [16]. Гиперклеточность говорит о ранней стадии поражения, в то время как преобладание матрикса означает поздние изменения с рубцеванием клубочков [28]. В дополнение к этому могут быть полулуния, сращения с Боуменовской капсулой, а также сегментарный склероз клубочков, который свидетельствует о далеко зашедшем заболевании и сочетается с выраженной протеинурией. Полулуния чаще встречаются во время эпизодов макрогематурии. Острая почечная недостаточность, возникающая на этом фоне, может самостоятельно разрешиться при наличии менее 50% клубочков с полулуниями. При обнаружении более 50%

клубочков, содержащих полулуния, очень часто отмечается быстро прогрессирующий гломерулонефрит [28,48]. Стенки капилляров, как правило, тонкие и одноконтурные, хотя отдельные петли в небольшом проценте клубочков могут иметь двойной контур. Канальцы обычно без особенностей, но у некоторых больных с макрогематурией развивается острая почечная недостаточность и тубулярный некроз. Считается, что гемоглобин, который высвобождается в больших количествах в результате лизиса эритроцитов в просветах канальцев, тубулотоксичен [16,28].

При далеко зашедшей IgA нефропатии выражены атрофия канальцев и фиброз интерстиция. Отмечается также инфильтрация интерстиция макрофагами, Т- и В-лимфоцитами. Большое количество В-лимфоцитов может быть показателем плохого прогноза [28].

При развитии артериальной гипертензии и хронической почечной недостаточности стенки артериол утолщены, отмечается гиалиноз. У некоторых пациентов с нефротическим синдромом световая микроскопия не выявляет практически никаких изменений, имеются только отложения IgA в мезангии. Большинство из таких больных хорошо отвечают на гормональную терапию [16].

При электронно-микроскопическом исследовании нефробиоптата видны крупные электронно-плотные депозиты в парамезангиальных областях, ограниченных парамезангиальной базальной мембраной. В некоторых клубочках встречаются субэндотелиальные или субэпителиальные депозиты, что обычно сочетается с изменениями базальной мембраны – участками истончения, меньшей плотности, слоистости, разрывами. Возможно, что именно эти изменения приводят к клубочковой гематурии. При высокой протеинурии наблюдается слияние ножковых отростков подоцитов [16].

Иммунофлюоресцентное исследование нефробиоптата является главным для подтверждения диагноза – выявляются отложения легких цепей IgA в мезангии, часто в сочетании с C3 (64% по данным A.Mitsioni), иногда с IgG или IgM, дающими менее интенсивное свечение [48]. В некоторых клубочках могут быть незначительные гранулярные отложения IgA вдоль отдельных капиллярных петель, что является прогностически неблагоприятным [28]. C1q и C4 практически никогда не выявляются. Это свидетельствует о вовлечении альтернативного пути активации комплемента в патологический

процесс. Следует отметить, что если нефробиопсия выполняется у пациентов с длительным стажем заболевания, когда есть артериальная гипертензия, протеинурия и почечная недостаточность, отложения IgA все равно будут определяться. Это позволяет выявить причину ХПН у таких больных.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Хотя клинический спектр существующих признаков заболевания достаточно варьирует, наиболее частым проявлением являются повторные эпизоды макрогематурии. Это самое распространенное первичное проявление болезни во всех случаях, описанных в Европе. IgA нефропатия может быть выявлена в любом возрасте, но все-таки реже возникает до 10 и после 50 лет. Более 80% пациентов находятся в возрасте от 16 до 35 лет на момент выявления заболевания. Неясными остаются преобладание мужчин в изученных группах и принадлежность к определенной расе. В частности, отношение мужчины/женщины может быть как высоким 6:1, особенно в Европе, так и низким (в Азии) [28].

В целом же клинические проявления IgA нефропатии варьируют от асимптоматической микрогематурии до острой почечной недостаточности. В настоящее время выделяют 5 клинических синдромов дебюта заболевания [48]:

1. макрогематурия
2. асимптоматическая микроскопическая гематурия или протеинурия
3. острый нефритический синдром
4. нефротический синдром
5. смешанный нефритико-нефротический синдром.

Эпизоды гематурии (макро- или микрогематурии) часто случаются через короткий промежуток времени (1-3 дня) после появления вирусоподобных симптомов или симптомов интеркуррентной инфекции. Описаны они также после тонзиллэктомии. Такие случаи часто путают с постстрептококковым гломерулонефритом. В некоторых работах из Европы и США по изучению IgA нефропатии у детей отмечено, что более 80% пациентов имели в дебюте заболевания макрогематурию, в то время как в Японии она была выявлена только у 26% детей. Это связано с введением в медицинскую практику школьных скрининговых программ, которые позволяют выявить асимптоматическое течение заболевания, представленное лишь изменениями со стороны анализов мочи [48]. Для IgA нефропатии типичен рецидивирующий характер

гематурии, как правило, она сохраняется в течение 1-7 дней, затем резко уменьшается. При длительном ее существовании иногда появляется шум в ушах, развивается слабость, адинамия, могут быть обморочные состояния. Макрогематурия может вызвать появление дизурии, что часто заставляет ошибочно думать о бактериальном геморрагическом цистите и иногда ведет к ненужным урологическим вмешательствам и назначению антибиотикотерапии [28].

Уровень АД, как правило, остается нормальным, однако у пациентов с более поздней стадией заболевания может быть как умеренная, так и выраженная артериальная гипертензия. Отеки бывают редко, нефротический синдром у детей описан в 10% случаев. Может развиваться острая почечная недостаточность, чаще всего она связана с эпизодами макрогематурии и является обратимой. У некоторых больных течение заболевания может быть быстро прогрессирующим. Чаще это встречается тогда, когда при морфологическом исследовании почечной ткани выявляется большой процент полулуний в клубочках. Обзор опубликованных случаев IgA нефропатии с полулуниями показал, что 41% пациентов были моложе 16 лет [48].

При обследовании пациентов с IgA нефропатией в общем анализе мочи практически всегда присутствует микрогематурия, которая может чередоваться с эпизодами макрогематурии. Протеинурия чаще средняя и может иногда отсутствовать. Суточная потеря белка (СПБ) менее 1 г/сут имеет место более чем в 60 % случаев [28].

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПОЧЕК

Функциональное состояние почек при IgA нефропатии изучено сравнительно мало. На момент выявления заболевания азотовыделительная функция почек обычно не изменена. Однако происходит медленно прогрессирующее снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ), что нередко приводит к терминальной почечной недостаточности [8,24,25,27,49,62].

C.Pluvio и соавт. при изучении связи между морфологическими изменениями в клубочках и гемодинамическим ответом почек на нагрузку аминокислотами доказали, что при IgA нефропатии для более тяжелых форм гломерулярного повреждения характерно снижение базального уровня СКФ и отсутствие гемодинамического ответа на гипераминоацидемию. Это связано с комплексным нарушением регуляции клубочковой гемодинамики [53].

ПРЕДИКТОРЫ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ IgA НЕФРОПАТИИ

В настоящее время ведутся энергичные поиски предикторов прогрессирования заболевания. Уверенное предсказание степени прогрессирования очень важно не только в отношении IgA нефропатии, но и других хронических заболеваний почек [8]. Это может позволить дать как клиницисту, так и пациенту надежную информацию о возможном исходе болезни. Несомненно, что правильное понимание этого в свою очередь может оказать влияние на всю дальнейшую жизнь больного. Кроме того, идентификация факторов прогрессирования ведет к разработке профилактических мер.

В качестве предикторов исхода заболевания рассматриваются патоморфологические изменения ткани почек, выявляемые при традиционной светооптической микроскопии, при электронной микроскопии, некоторые генетические факторы, клинические и лабораторные проявления, такие как величина суточной потери белка, характер протеинурии, выраженность артериальной гипертензии, наследственный ее характер, уровень скорости клубочковой фильтрации, частота эпизодов макрогематурии и обострений заболевания, ожирение, возраст и другие [20,22,29,38,41,47,55,63].

В многочисленных работах последних десятилетий по изучению предикторов заболевания большое внимание уделяется оценке выраженности гломерулярного и интерстициального поражения почек и их влияния на исход заболевания. Остаются спорными некоторые вопросы: превалирование поражения каких компонентов (клубочков, интерстиция, канальцев) играет большую роль в прогрессировании заболевания? Коррелирует ли степень клубочкового поражения с тубулоинтерстициальными изменениями? Какой характер поражения клубочков имеет большую прогностическую значимость? Может ли объективный метод оценки степени гистологического повреждения быть развит и использован для предсказания почечной выживаемости?

Метод полуколичественной оценки тяжести поражения впервые был разработан G.L.Pirani и L.Salinas-Madrigal для изучения гломеруло-нефритов, а в дальнейшем был модифицирован и применен некоторыми исследователями к IgA нефропатии [41]. Позже S.R.Meadow и соавт. разработали гистологическую классификацию, позволяющую предсказать исход гломеруло-нефрита при болезни Шенлейн-Геноха, который имеет сходную гистологическую картину с

**Классификация морфологических изменений в почечной ткани при IgA нефропатии
(по S.M.K.Lee и соавт. [41,42]).**

Стадии	Клубочковые изменения	Тубулоинтерстициальные изменения
1	Главным образом норма. Иногда небольшое увеличение мезангия (сегментарное) с наличием или без наличия гиперклеточности.	Отсутствуют
2	< 50% клубочков с очаговой мезангиальной пролиферацией и склерозом. Редко – небольшие полулуния.	Отсутствуют
3	Диффузная мезангиальная пролиферация и утолщение (фокальное или сегментарное). Могут быть небольшие полулуния и адгезии.	Изредка выявляется фокальный интерстициальный отек и инфильтрация. Атрофия канальцев наблюдается редко.
4	Выраженная диффузная мезангиальная пролиферация и склероз. До 45 % клубочков с полулуниями. Часто сегментарный или тотальный гломерулосклероз	Атрофия канальцев, интерстициальное воспаление, иногда интерстициальные пенные клетки
5	Изменения, аналогичные ст.4, но более выраженные. Более 45% клубочков с полулуниями.	Изменения, аналогичные ст.4, но более выраженные.

IgA нефропатией [46]. Это в свою очередь привело S.M.K.Lee и соавт. к мысли о том, что данная классификация может быть применена непосредственно к IgA нефропатии. В 1982 году после некоторой модификации S.M.K.Lee выделил следующие стадии заболевания [41,42] (табл. 1).

S.M.K. Lee и соавт., используя эту классификацию при обследовании 20 пациентов с IgA нефропатией, показали высокую степень клиникопатологической корреляции. Выявлено, что 70% пациентов с 4 и 5 ст. достигли ХПН за время наблюдения (6,5 лет), в то время как пациенты с 1 – 3 ст. имели более благоприятное течение заболевания [42]. С 1982 года результаты, полученные в ходе исследования многих групп больных с IgA нефропатией, подтвердили логическое обоснование этой классификации. B.P.Crocker и соавт., D.Droz и соавт., M.Levy и соавт., G.D'Amico и соавт. обнаружили, что риск развития почечной недостаточности увеличивался с ростом степени клубочкового повреждения, которое также значительно коррелировало с тяжестью тубулоинтерстициальных изменений. В 1989 году это также было подтверждено корейским нефрологом H.S.Lee. Однако со временем некоторые исследователи столкнулись с определенными проблемами распределения пациентов по указанным группам. Главным образом это касалось 3 ст. классификации S.M.K.Lee. В 1987 году A.B.Magil и H.S.Ballon обследовали 40 больных с 3 ст. повреждения, чтобы затем определить гистологические и клинические параметры, которые можно использовать для предсказания степени прогрессирования заболевания. Они обнаружили, что 13 больных с фокальным сегментарным

гломерулосклерозом, захватывающим более 10% клубочков, имели плохой прогноз [44]. Согласно классификации S.M.K.Lee и соавт., эти пациенты могли быть отнесены ко 2-й стадии, которая предполагает хороший прогноз. Другой проблемой этой классификации явилось недостаточное выделение интерстициального фиброза как независимого прогностического показателя почечной выживаемости. Хотя большинство исследователей выявляли, что тяжелые клубочковые повреждения чаще всего сопровождаются выраженным интерстициальным фиброзом, в некоторых случаях последний не выявлялся, и почечная выживаемость была хорошей [30]. С другой стороны, выраженный интерстициальный фиброз без поражения клубочков приводил к плохому исходу. Поэтому появилось противоречие: к какой группе относить таких пациентов? В итоге в 1996 году M.Наас модифицировал классификацию S.M.K.Lee и выделил следующие классы (в авторской редакции – подклассы), (табл. 2) [29,41].

Как видно из табл. 2, классификация M.Наас построена на классификации S.M.K.Lee. Отличие состоит в том, что отдельно во 2-м подклассе автор выделил пациентов с изменениями по типу фокально-сегментарного гломерулосклероза без полулуний и выраженного интерстициального фиброза, тем самым четко разделив 2-й и 3-й подклассы, последний из которых включает полулуния. Кроме того, определена важность тубулоинтерстициального фиброза как плохого прогностического признака. M.Наас отнес таких пациентов к 5-му подклассу, не принимая во внимание тип клубочковых повреждений.

Следует отметить, что классификация как

Таблица 2

**Классификация морфологических изменений в почечной ткани при IgA нефропатии
(по M. Haas [29,41])**

Классы	Клубочковые изменения	Тубулоинтерстициальные изменения
1	Минимальные гистологические изменения. В клубочках не более чем минимальное увеличение клеточности мезангия, без сегментарного склероза. Полулуния отсутствуют.	Отсутствуют
2	В клубочках выявляются фокальные и сегментарные склеротические изменения, напоминающие первичный фокально-сегментарный гломерулосклероз, с минимальным увеличением клеточности мезангия. Полулуния отсутствуют.	Отсутствуют
3	Фокальный пролиферативный гломерулонефрит. Гиперклеточность в 50 или менее % клубочков. Увеличение клеточности может быть ограничено областью мезангия, либо может наблюдаться обтурация клубочковых капилляров пролиферирующими клетками эндотелия. Могут присутствовать полулуния.	Отсутствуют
4	Диффузный пролиферативный гломерулонефрит. Гиперклеточность имеет место в более чем 50 % клубочков. Также как в 3 кл., она может быть сегментарной и глобальной. Могут присутствовать полулуния.	Отсутствуют
5	Четко выраженные признаки хронического гломерулонефрита. Более 40 % клубочков полностью склерозированы. Любые гистологические проявления повреждения клубочков.	Более 40% атрофированных канальцев или потеря коркового вещества при окрашивании методом PAS. Более 40% атрофированных канальцев или потеря коркового вещества при окрашивании методом PAS.

S.M.K.Lee, так и M.Haas относится только к гистологическим признакам, которые полезны для определения прогноза заболевания. Несомненно, что внедрение других клинических параметров, таких как степень протеинурии, уровень артериальной гипертензии, степень почечной недостаточности на момент выполнения биопсии, в каждый из этих подклассов могло бы быть полезным для построения более значимой модели предсказания исхода почечной патологии у таких пациентов.

Известно, что протеинурия > 1 г/л, артериальная гипертензия, снижение скорости клубочковой фильтрации на момент выявления заболевания ухудшают прогноз. Это доказано в многочисленных исследованиях при ретроспективном анализе больших групп пациентов, в том числе и с различными вариантами гломерулонефрита, у которых риск развития терминальной почечной недостаточности определен на основе клинических и гистологических признаков на момент дебюта заболевания [40,47,63].

Протеинурия – кардинальный симптом любого хронического гломерулонефрита. Она является маркером активности патологического процесса. Отражая, с одной стороны, выраженность морфологических изменений клубочков, протеинурия является одним из неиммунных механизмов прогрессирования почечной патологии [1]. Само по себе проникновение крупных белковых молекул через базальную мембрану клубочковых капилляров, мезангий и эпите-

лиальные клетки может оказывать повреждающее действие на эти структуры, так же как и на клетки эпителия проксимальных канальцев, где происходит частичная реабсорбция профильтрованного белка [2,14]. Во-вторых, протеинурия приводит к развитию вторичной гиперлипидемии, накопление же липопротеидов в мезангиальных клетках ведет к развитию гломерулосклероза [14]. Кроме того, выраженная протеинурия может вызывать нарушения агрегации тромбоцитов через изменение состава плазменных белков за счет снижения концентрации сывороточного альбумина, увеличения уровня фактора Виллебранда, потери антитромбина 3. Поэтому она считается одним из наиболее важных прогностических факторов [4,14,21].

По сравнению с другими морфологическими вариантами хронического гломерулонефрита, при IgA нефропатии протеинурия более 1 г/л еще более значительно ухудшает прогноз заболевания [47]. Кроме того, доказано, что не только величина протеинурии, но и ее селективность существенно влияют на исход болезни [7, 31, 65, 66]. В принципе это относится не только к IgA нефропатии, но и ко всем гломерулопатиям, сопровождающимся протеинурией. O.Bakoush и соавт. определяли индекс селективности протеинурии на основе IgM. Было выявлено, что высокий индекс значительно коррелировал с более выраженными морфологическими изменениями, в то время как степень альбуминурии

не носила такой связи. Таким образом, определяя уровень IgM мочи, что является технически несложным и может быть выполнено в любой лаборатории, можно более надежно предсказать скорость прогрессирования заболевания [7].

Как известно, макрогематурия является одним из ведущих симптомов IgA нефропатии. Появление ее в дебюте заболевания и рецидивирующий характер в последующем являются благоприятными прогностическими признаками [10,21,50]. Также благоприятный прогноз отмечен при изолированной микрогематурии [3]. Причем важная роль этого симптома в прогнозе болезни подтверждается отсутствием различий в выживаемости больных с изолированной гематурией и при сочетании ее с протеинурией [10]. Сравнение групп с макро- и микрогематурией показало, что у больных с макрогематурией менее выражена клиническая и морфологическая симптоматика и дольше сохраняется достаточная функция почек [9,28,29,68]. С другой стороны, на фоне эпизодов макрогематурии может развиваться транзиторное снижение функции почек, что связано, как указывалось выше при описании морфологических изменений, с появлением тубулярного некроза [28,54]. Прогностическое значение такого сочетания признаков продолжает изучаться. По данным некоторых авторов, эпизоды острой обратимой азотемии обладают отрицательным прогностическим влиянием [11,12].

С тех пор, как Volhard в 1918 году впервые отнес артериальную гипертензию к факторам, ухудшающим прогноз гломерулонефрита, ее важная роль в прогрессировании заболевания показана достаточно определенно в значительном количестве работ последнего времени для различных морфологических вариантов ХГН, в том числе и для IgA нефропатии. Ухудшение прогноза при анализе выживаемости связывают с выраженностью артериальной гипертензии, ее частотой и осложнениями, а также с присоединением ее в ранние сроки от момента начала заболевания. Она может являться как маркером гистопатологических изменений, так и оказывать самостоятельное повреждающее действие на нефрон. Y.Osawa и соавт. доказали в своей работе, что поддержание оптимального уровня АД (систолическое АД <120, диастолическое АД <80 мм.рт.ст.), предложенного ВОЗ в 1999 году, предотвращает развитие выраженного гистологического поражения [52].

По данным Y.Konishi и соавт., у пациентов

с IgA нефропатией выявлена соль-чувствительность артериального давления [39]. В ходе проведения данной работы был выведен индекс соль-чувствительности, представляющий собой зависимость АД-экскреция натрия на фоне двух диет – с обычным содержанием соли и ограничением ее приема. Основная цель этой работы – определить, появляется ли эта соль-чувствительность до формирования артериальной гипертензии и связана ли она с гистологическими изменениями. Показано, что индекс чувствительности, выраженность гломерулосклероза и тубулоинтерстициального повреждения были значительно выше у пациентов с АД 120-139/80-89 мм.рт.ст., расцененного как «высоконормальное», и у пациентов с АД ≥ 140 / ≥ 90 мм.рт.ст., расцененного как гипертензия, чем у больных с АД <120/<80 мм.рт.ст., расцененного как «оптимальное». Индекс чувствительности значимо коррелировал с выраженностью гломерулосклероза и тубулоинтерстициальных изменений. У пациентов 2-й группы (высоконормальное АД) ограничение потребления поваренной соли с диетой снижало АД до оптимального уровня и уменьшало протеинурию. При этом предполагается, что у пациентов с IgA нефропатией соль-чувствительность артериального давления, связанная с гистологическим поражением, появляется раньше самой гипертензии. Кроме того, появились работы, указывающие на то, что отягощенная наследственность по артериальной гипертензии сама по себе также является независимым фактором риска прогрессирования заболевания [43].

Роль такого важного клинического показателя, как концентрация креатинина в крови и его клиренса в прогнозе любого хронического гломерулонефрита, признается большинством авторов [5,33,36,57,64,67]. Важную роль креатинина в прогнозе гломерулонефрита также подтверждают более или менее удачные попытки определения индивидуального прогноза с использованием моделей, отражающих динамику клиренса креатинина.

Информация о выраженности креатининемии и изменениях клубочковой фильтрации может быть полезна не только в случаях с определенной азотемией, но и в пограничных случаях. Так, повышение креатинина уже более 0,13 ммоль/л считают маркером неблагоприятного прогноза, поскольку оно приводит к существенному снижению выживаемости [4,10,64]. По всей видимости, важная роль концентрации сывороточного креатинина в прогнозе гломерулярных

заболеваний почек объясняется тесной связью данного показателя с такими важными морфологическими и клиническими параметрами, как выраженность тубулоинтерстициальных изменений и мезангиальной пролиферации, глобальным склерозом клубочков, образованием полулуний, артериологипертензией, артериальной гипертензией, протеинурией [5,45,50,60].

Таким образом, определение уровня креатинина сыворотки крови является скрининговым тестом для выявления нарушения функции почек. Однако очень часто при нормальном уровне креатинина СКФ оказывается сниженной, и, следовательно, может свидетельствовать о начальном нарушении функции почек. Так, при исследовании большой группы больных в Канаде было выявлено существенное преобладание значительно нарушенной функции почек среди пациентов, имеющих нормальный уровень креатинина сыворотки [23].

Известно, что нарушенная функция почек при первичном выявлении заболевания является очень важным предиктором развития терминальной ХПН. Это показано многими исследователями при ретроспективном анализе больших групп пациентов с IgA нефропатией. Для статистической обработки полученных данных используются различные программы, но чаще всего – регрессионный анализ и модель пропорциональных интенсивностей Кокса, адаптированная к анализу данных типа времени жизни. Этот статистический метод позволяет при параллельном анализе совокупности различных параметров выявлять признаки, которые значимо и независимо от других влияют на длительность дожития до определенного момента, например, развития ХПН или смерти больного от уремии [17,18]. С другой стороны, попытки оценки влияния на прогноз заболевания только одного признака, без учета его связи с другими, могут привести к неадекватным выводам из-за тесных взаимосвязей исследуемых параметров между собой. Поэтому в течение последних лет все шире применяют мультивариантные методы выявления прогностически значимых факторов, которые в настоящее время являются наиболее адекватными для решения настоящей проблемы и позволяют максимально приблизиться к индивидуальному прогнозу [8].

Таким образом, в результате многочисленных исследований было выявлено несколько факторов, ухудшающих прогноз заболевания. К ним, как уже указывалось выше, относят сте-

пень протеинурии, артериальную гипертензию, выраженность гистологических изменений, а также нарушение функции почек на момент выявления заболевания. Однако только небольшое число больных с IgA нефропатией имеют почечную недостаточность в дебюте заболевания, и ее наличие мало помогает предсказанию темпов прогрессирования заболевания. L.P.Bartosik и соавт. в своей работе, используя одновариантный линейный регрессионный анализ и пошаговую множественную линейную регрессию, попытались определить связь между возможными предикторами заболевания и снижением скорости клубочковой фильтрации, которая была рассчитана по клиренсу креатинина с использованием метода Cockcroft-Gault. Авторы пришли к выводу, что только два параметра из всех выделенных при предыдущих исследованиях имеют значение – это протеинурия и среднее артериальное давление за время наблюдения. По их данным, гистологические критерии не имели прогностической значимости. Только тяжелая степень интерстициальных изменений коррелировала с уровнем снижения СКФ при проведении одновариантного анализа, в то время как предшествующие исследования выявляли связь как гломерулосклероза, так и интерстициального фиброза с риском развития терминальной ХПН [20,38,61]. В этой работе выявлено также неравномерное распределение больных по различным классам двух гистологических классификаций S.M.K.Lee и M.Naas [8]. Таким образом, дебаты по гистологической оценке IgA нефропатии продолжаются и единой гистологической классификации пока не выработано.

Постоянно появляются работы с описанием новых факторов, влияющих на прогноз заболевания, продолжают изучаться уже известные предикторы риска терминальной почечной недостаточности. В частности, большое внимание в последнее время уделяется генетическому полиморфизму IgA нефропатии [26], в нескольких работах показано, что ожирение является также фактором риска прогрессирования IgA нефропатии [13]. J.Syrjanen и соавт. [59] и R.J.Johnson и соавт. [34] в своих работах отметили, что гипертриглицеридемия и гиперурикемия встречаются в начальной стадии почечной недостаточности чаще, чем раньше считалось. Они предположили, что при IgA нефропатии эти факторы могут быть вовлечены в прогрессирование заболевания. Так или иначе, количество работ по данной теме невелико и эта проблема продолжает изучаться.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Добронравов В.А. Морфологические и клинические признаки в оценке прогноза хронического идиопатического гломерулонефрита // Нефрология. – 1997. – Т.1, №4. – С.32-39.
2. Плоткин В.Я. Один из возможных механизмов развития и прогрессирования хронического гломерулонефрита // Тер. арх. – 1988. – Т.60, № 6. – С.19-24.
3. Рябов С.И. Хронический гломерулонефрит // Клин. Мед. – 1984. – Т.62, №1. – С.24-30.
4. Рябов С.И., Добронравов В.А. Темпы прогрессирования различных морфологических форм хронического гломерулонефрита в доазотемическом периоде // Тер. арх. – 1994. – Т.66, № 6. – С.15-18.
5. Тов Н.Л., Валентик М.Ф., Влазнева В.А. и др. Сравнительная оценка клинического течения и динамики морфологических изменений при хроническом гломерулонефрите // Тер. арх. – 1986. – Т. 58, № 7. – С.10-13.
6. Ariceta G., Gallego N., Lopez-Fernandez Y. et al. Long-term prognosis of childhood IgA nephropathy in adult life // Med. Clin. – 2001. – Vol. 116, № 10. – P. 373-374.
7. Bakoush O., Torffvit O., Rippe B., Tencer J. High proteinuria selectivity index based upon IgM is a strong predictor of poor renal survival in glomerular diseases // Nephrol. Dial. Transplant. – 2001. – Vol. 16, № 7. – P.1357-1363.
8. Bartosik L.P., Lajoie G., Sugar L., Cattran D.C. Predicting progression in IgA nephropathy // Amer. J. Kidney Dis. – 2001. – Vol. 38, №4. – P.728-735.
9. Beukhof J.R., Ockhizen Th., Halie L.M. et al. Subentities within adult primary IgA nephropathy // Clin. Nephrol. – 1984. – Vol. 22, №4. – P.195-199.
10. Bogenschuts O., Bohle A., Batz A. et al. IgA nephritis: on the importance of morphological and clinical parameters in the long-term prognosis of 239 patients // Amer. J. Nephrol. – 1990. – Vol. 10, № 2. – P.137-147.
11. Bohle A., Gise H.V., Mackensen-Haen S., Stark-Jacob B. The obliteration of the postglomerular capillaries and its influence upon the function of both glomeruli and tubuli // Klin. Wochenshr. – 1981. – Bd. 59. – S.1043-1051.
12. Bohle A., Wehrmann M., Bogenschutz O. et al. The long-term prognosis of the primary glomerulonephritides. A morphological and clinical analysis of 1747 cases // Path. Res. Pract. – 1992. – Vol. 188, №7. – P.908-924.
13. Bonnet F., Deprele C., Sassolas A. et al. Excessive body weight as a new independent risk factor for clinical and pathological progression in primary IgA nephritis // Amer. J. Kidney Dis. – 2001. – Vol. 37, №4. – P.720-727.
14. Cameron J.S. Proteinuria and progression in human glomerular diseases // Amer. J. Nephrol. – 1990. Vol. 10, Suppl. 1. – P.81-87.
15. Clarkson A.R. IgA-nephropathy. – Boston, 1987.
16. Cohen A.H., Nast C.C. (Коэн А., Наст С.) Иммуноопосредованные гломерулопатии. Перевод с англ. И.Б.Варшавской // Нефрология. – 1997. – Т.2, №2. – С.95-106.
17. Cox D.R. Regression models and life-tables (with discussion) // J. R. Statist. Soc. – 1972. – В. 34. – P.187-220.
18. Cox D.R., Oakes D. (Кокс Д.Р., Оукс Д.) Анализ данных типа времени жизни. Перевод с англ. О.В.Селезнева. – М.: Финансы и статистика, 1988 – 191 с.
19. D'Amico G. Natural history of idiopathic IgA nephropathy: role of clinical and histological prognostic factors // Amer. J. Kidney Dis. – 2000. – Vol. 36, № 2. – P.227-237.
20. D'Amico G., Minetti L., Ponticelli C. Idiopathic IgA mesangial nephropathy. Clinical and histological study of 374 patients // Quart. J. Med. – 1986. – Vol. 59, № 178. – P.363-378.
21. D'Amico G., Minetti L., Ponticelli C. et al. Prognostic indicators in idiopathic IgA mesangial nephropathy // Quart. J. Med. – 1986. – Vol. 59, № 228. – P.363-378.
22. Daniel L., Saingara Y., Giorgi R. et al. Tubular lesions determine prognosis of IgA nephropathy // Amer. J. Kidney Dis. – 2000. – Vol. 35, № 1. – P.13-20.
23. Duncan L., Heathcote J., Djurdjev O., Levin A. Screening for renal disease using serum creatinine: who are we missing? // Nephrol. Dial. Transplant. – 2001. – Vol. 16, № 6. – P.1042-1046.
24. Fofi C., Pecci G., Galliani M. et al. IgA nephropathy: multivariate statistical analysis aimed at predicting outcome // J. Nephrol. – 2001. – Vol. 14, № 4. – P.280-285.
25. Frimat L., Briancon S., Hestin D. et al. IgA nephropathy: prognostic classification of end-stage renal failure // Nephrol. Dial. Transplant. – 1997. – Vol. 12, №12. – P.2569-2575.
26. Frimat L., Kessler M. Controversies concerning the importance of genetic polymorphism in IgA nephropathy // Nephrol. Dial. Transplant. – 2002. – Vol. 17, № 4. – P.542-545.
27. Genel F., Arslanoglu S., Durmaz B., Bak M. Primary IgA nephropathy in children: association of clinical and pathological findings with prognosis // Indian J. Pediatr. – 2001. – Vol. 68, № 5. – P.409-412.
28. Glasscock R.J., Cohen A.H., Adler S.G. Primary glomerular diseases // The kidney / Ed. B.M.Brenner, F.C. Rector. 5-th ed. – 1996. – P.1392-1497.
29. Haas M. Histologic subclassification of IgA nephropathy: a clinicopathologic study of 244 cases // Amer. J. Kidney Dis. – 1997. – Vol. 29, № 6. – P.829-842.
30. Haas M. IgA nephropathy histologically resembling focal-segmental glomerulosclerosis: a clinicopathologic study of 18 cases // Amer. J. Kidney Dis. – 1996. – Vol. 28, № 3. – P.365-371.
31. Harrison D.J., Thomson D., MacDonald M.K. Membranous glomerulonephritis // J.Clin.Pathol. – 1986. – Vol. 39, № 2. – P.167-168.
32. Hiki Y., Odani H., Takahashi M. et al. Mass spectrometry proves under-O-glycosylation of glomerular IgA1 in IgA nephropathy // Kidney Int. – 2001. – Vol. 59, № 3. – P.1077-1085.
33. Hogg R.J. IgA nephropathy: clinical features and natural history – a pediatric perspective // Amer. J. Kidney Dis. – 1988. – Vol. 12, № 5. – P.358-361.
34. Johnson R.J., Kivlighn S.D., Kim Y.G. et al. Reappraisal of the pathogenesis and consequences of hyperuricaemia in hypertension, cardiovascular disease, and renal disease (editorial) // Amer. J. Kidney Dis. – 1999. – Vol.33. – P.225-224.
35. Julian B.A., Tomana M., Novak J., Mestecky J. Progress in the pathogenesis of IgA nephropathy // Adv. Nephrol. Necker. Hosp. – 1999. – Vol. 29. – P.53-72.
36. Kobayashi Y., Hiki Y., Fujii K. et al. Moderately proteinuric IgA nephropathy: prognostic prediction of individual clinical courses and steroid therapy in progressive cases // Nephron. – 1989. – Vol. 53, № 3. – P.250-256.
37. Kokubo T., Hashizume K., Iwaze H. et al. Humoral immunity against the prolin-rich peptide epitope of the IgA1 hinge region in IgA nephropathy // Nephrol. Dial. Transplant. – 2000. – Vol.15, №1. – P.28-33.
38. Konishi Y., Imanishi M., Okamura M. et al. Relationship of renal histological damage to glomerular hypertension in patients with immunoglobulin A nephropathy // J. Hypertens. – 2000. – Vol. 18, № 9. – P.1341-1343.
39. Konishi Y., Okada N., Okamura M. et al. Sodium sensitivity of blood pressure appearing before hypertension and related to histological damage in immunoglobulin A nephropathy // Hypertension. – 2001. – Vol. 38, № 1. – P.81-85.
40. Koyama A., Igarashi M., Kobayashi M. et al. Natural history and risk factors for immunoglobulin A nephropathy in Japan // Amer. J. Kidney Dis. – 1997. – Vol. 29, № 6. – P.526-532.
41. Lee S.M.K. Prognostic indicators of progressive renal disease in IgA nephropathy: emergence of a new histologic grading system // Amer. J. Kidney Dis. – 1997. – Vol. 29, №6. – P.953-958.
42. Lee S.M.K., Rao V.M., Franklin W.A. et al. IgA nephropathy: morphologic predictors of progressive renal disease // Hum. Pathol. – 1982. – Vol.13, № 4. – P. 314-322.
43. Li P.K.T., Ho K.K.L., Szeto C.C. et al. Prognostic indicators of IgA nephropathy in the Chinese – clinical and pathological perspectives // Nephrol. Dial. Transplant. – 2002. – Vol. 17, №1. – P.64-69.
44. Magil A.B., Ballon H.S. IgA nephropathy: evaluation of prognostic factors in patients with moderate disease // Nephron. – 1987. – Vol. 47, № 4. – P.246-252.
45. Matousov K., Rossmann P., Prat V., Chadimova M. Tipe

- 1 and 3 membrano-proliferative glomerulonephritis. Clinical picture and prognosis // *Cas. Lek. Ces.* – 1990. – Vol. 129, № 25. – P.778-781.
46. Meadow S.R., Glasgow E.F., White R.H.R. et al. Schonlein-Henoch nephritis // *Quart. J. Med.* – 1972. – Vol. 41, № 163. – P.241-258.
47. Mera J., Uchida S., Nagase M. Clinicopathologic study on prognostic markers in IgA nephropathy // *Nephron.* – 2000. – Vol. 84, №2. – P.148-157.
48. Mitsioni A. IgA nephropathy in children // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2001. – Vol.16, Suppl.6. – P.123-125.
49. Mustonen J., Syrjanen J., Rantala I., Pasternack A. Clinical course and treatment of IgA nephropathy // *J. Nephrol.* – 2001. – Vol. 14, № 6. – P.440-446.
50. Ng W.L., Loke S.L., Yeung C.K. et al. Clinical and histopathological predictors of progressive disease in IgA nephropathy // *Pathology.* – 1986. – Vol. 18, № 1. – P.29-34.
51. Nolin L., Courteau M. Management of IgA nephropathy: evidence-based recommendations // *Kidney Int.* – 2000. – Vol. 57, № 1. – P.348-349.
52. Osawa Y., Narita I., Imai N. et al. Determination of optimal blood pressure for patients with IgA nephropathy based on renal histology // *Hypertens. Res.* – 2001. – Vol. 24, №32. – P.89-92.
53. Pluvio C., Giordano M., Cirillo D. et al. Correlation between glomerular morphology and renal haemodynamic response to amino-acid administration in patients with IgA nephropathy // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 1996. – Vol. 11, № 12. – P. 2421-2425.
54. Praga M., Gutierrez-Millet V., Navas J.J. et al. Acute worsening of renal function during episodes of macroscopic hematuria in IgA nephropathy // *Kidney Int.* – 1985. – Vol. 28, №1. – P.69-74.
55. Radford M.G., Donadio J.V., Bergstralh E.J., Grande J.P. Predicting renal outcome in IgA nephropathy // *J. Amer. Soc. Nephrol.* – 1997. – Vol.8, № 2. – P.199-207.
56. 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. – Vol. 17, № 1. – P. 50-56.
57. Schmitt h., Bohle A., Reineke T. et al. Long-term prognosis of membranoproliferative glomerulonephritis type 1. Significance of clinical and morphological parameters: an investigation of 220 cases // *Nephron.* – 1990. – Vol. 55, № 3. – P.242-250.
58. Suzuki S., Fujieda S., Sunaga H. et al. Synthesis of immunoglobulins against Haemophilus parainfluenzae by tonsillar lymphocytes from patients with IgA nephropathy // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2000. – Vol. 15, №5. – P.619-624.
59. Syrjanen J., Mustonen J., Pasternack A. Hypertriglyceridaemia and hyperuricaemia are risk factors for progression of IgA nephropathy // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2000. – Vol. 15, № 1. – P.13-42.
60. Tateno S., Kobayashi Y. Quantitative analysis of mesangial areas in serial biopsied patients with IgA nephropathy // *Nephron.* – 1987. – Vol. 46, № 1. – P.28-33.
61. To K.F., Choi P.C., Szeto C.C. et al. Outcome of IgA nephropathy in adults graded by chronic histological lesions // *Amer. J. Kidney Dis.* – 2000. – Vol. 35, № 3. – P.392-400.
62. Usui J., Yamagata K., Kai H. et al. Heterogeneity of prognosis in adult IgA nephropathy, especially with mild proteinuria or mild histological features // *Inter. Med.* – 2001. – Vol. 40, № 8. – P.697-702.
63. Vleming L.J., de Fijter J.W., Westendorp R.G. Histomorphometric correlates of renal failure in IgA nephropathy // *Clin. Nephrol.* – 1998. – Vol. 49, № 6. – P.337-344.
64. Wehrmann M., Bohle A., Bogenschutz O. et al. Long-term prognosis of chronic idiopathic membranous glomerulonephritis. An analysis of 334 cases with particular regard to tubulo-interstitial changes // *Clin.Nephrol.* – 1989. – Vol. 31, № 2. – P.67-76.
65. Woo K.T., Lau Y.K., Yap H.K. et al. Protein selectivity: a prognosis index in IgA nephritis // *Nephron.* – 1989. – Vol. 52, № 4. – P. 300-306.
66. Woo K.T., Wong K.S., Lau Y.K. et al. Hypertension in IgA nephropathy // *Ann. Acad. Med. Singapore.* – 1988. – Vol. 17, № 4. – P.583-588.
67. Yagame M., Tomino Y., Ishida K. et al. Evaluation of prognostic features in patients with IgA nephropathy // *Jap. J. Nephrol.* – 1987. – Vol. 29, № 4. – P.71-75.
68. Yoshikawa N., Ito H., Yoshiara S. et al. Clinical course of immunoglobulin A nephropathy in children // *J. Pediat.* – 1987. – Vol. 110, № 4. – P.555-560.

Поступила в редакцию 11.10.2002 г.

© Д.Н.Паскалев, П.И.Чанкова, Б.Ц.Галунска, Т.М.Янкова, М.Е.Щайнер, 2002
УДК [616.61-008.64-036.12-085.38:612.11]:546.621+546.47+546.56

Д.Н.Паскалев, П.И.Чанкова, Б.Ц.Галунска, Т.М.Янкова, М.Е.Щайнер
ВЛИЯНИЕ АЛЮМИНИЯ, ЦИНКА И МЕДИ НА АКТИВНОСТЬ
СУПЕРОКСИДДИСМУТАЗЫ ЭРИТРОЦИТОВ БОЛЬНЫХ
НА ГЕМОДИАЛИЗЕ

D.N.Paskalev, P.I.Chankova, B.Ts.Galunska, T.M.Yankova, M.E.Steiner
ALUMINIUM OVERLOAD, ZINC AND COPPER, AND THEIR EFFECTS ON
ERYTHROCYTE SUPEROXIDE DISMUTASE IN HAEMODIALYSIS PATIENTS

Клиника гемодиализа университетской больницы «Святая Марина», кафедра биохимии медицинского университета им. проф. П.Стоянова Варна, Болгария; Институт клинической химии и патофизиологии медицинского факультета университета Росток, Германия

РЕФЕРАТ

Цель исследования. Снижение активности основного антиоксидантного фермента эритроцитов супероксиддисмутазы (СОД) имеет патогенетическое значение в развитии анемии на терминальном этапе заболеваний почек. Так как в условиях *in vitro* было показано, что алюминий способен ингибировать активность СОД, мы изучили влияние перегрузки алюминием на активность СОД эритроцитов у больных на регулярном гемодиализе (ГД). Кроме того, мы исследовали влияние меди и цинка на активность СОД эритроцитов у больных на ГД.

Пациенты и методы. Образцы венозной крови были получены у 25 больных на ГД и у 55 здоровых людей. Активность СОД определяли в гемолизате. Концентрацию меди и цинка в гемолизате и плазме и концентрацию алюминия в сыворотке анализировали с помощью метода атомной абсорбционной спектрофотометрии. Для изучения величины окислительного гемолиза красных кровяных клеток проводили тест с перекисью водорода (H_2O_2) в условиях *in vitro*.

Результаты. У больных на ГД (при сравнении со здоровыми людьми) отмечено увеличение скорости окислительного гемолиза ($13,3 \pm 2,29$ против $1,47 \pm 0,77\%$ у доноров), уменьшение активности СОД ($61,8 \pm 15,5$ против $117 \pm 37,7$ килоЕД/л эритроцитов у здоровых лиц) и увеличение концентрации алюминия в сыворотке ($98 \pm 30,12$ против $12,2 \pm 7,87$ мкг/л у доноров). Между величинами активности СОД эритроцитов и концентрацией алюминия в сыворотке выявлена отрицательная корреляция ($r = -0,85$). Концентрация меди в эритроцитах больных на ГД была такой же, как и у здоровых людей, в то время как уровень меди в плазме больных на ГД был значительно выше, чем в норме. У больных на ГД концентрация цинка, как в эритроцитах, так и в плазме крови, была ниже по сравнению с образцами крови здоровых людей. Между величинами активности СОД и концентрацией цинка в эритроцитах была обнаружена положительная корреляция ($r = +0,54$).

Заключение. Снижение активности СОД в эритроцитах больных на ГД возможно в какой-то мере является результатом перегрузки алюминием. Кроме того, в уменьшение активности СОД может вносить вклад снижение содержания в эритроцитах цинка. Низкая активность СОД связана с увеличением скорости окислительного гемолиза, что, в свою очередь, способствует сокращению времени жизни эритроцитов и развитию анемии у больных на ГД.

Ключевые слова: супероксиддисмутаза эритроцитов, алюминий, медь, цинк, гемодиализ.

ABSTRACT

Background. Decreased activity of the main erythrocyte antioxidant enzyme, superoxide dismutase (SOD), plays a pathogenic role in the development of anemia of end-stage renal disease. Since aluminium has been demonstrated to inhibit SOD activity *in vitro*, we investigated the effect of aluminium overload on erythrocyte SOD activity in patients on maintenance haemodialysis (HD). In addition, we assessed the influence of copper and zinc on erythrocyte SOD activity in HD-patients.

Methods. Venous blood was obtained from 25 HD-patients and 55 healthy controls. SOD activity was determined by a functional assay in haemolysate. Copper and zinc concentrations in haemolysate and plasma and aluminium in serum were analyzed using atomic absorption spectrophotometry. The *in vitro* hydrogen peroxide test was performed to investigate oxidative haemolysis of red blood cells.

Results. Compared to healthy controls, HD-patients demonstrated an increased oxidative haemolysis rate (13.3 ± 2.29 vs $1.47 \pm 0.77\%$), decreased erythrocyte SOD activity (61.8 ± 15.1 vs 117 ± 37.7 kU/l erythrocytes) and increased serum aluminium concentration (98 ± 30.12 vs 12.2 ± 7.87 mg/l). Erythrocyte SOD activity inversely correlated to serum aluminium concentration ($r = -0.85$). The erythrocyte copper concentrations were not significantly different in HD-patients as compared to controls whereas the plasma copper levels were significantly increased in HD-patients. A positive correlation ($r = 0.54$) was established between SOD activity and zinc in erythrocytes.

Conclusions. Decreased erythrocyte SOD activity in HD-patients might in part be the results of aluminium overload. In addition, decreased erythrocyte zinc could have an important contribution to diminished SOD activity. Decreased erythrocyte SOD activity is associated with the enhanced oxidative haemodialysis rate which in turn contributes to shortened red blood cell survival and anemia in HD-patients.

Key words: erythrocyte superoxide dismutase, aluminium, copper, zinc, haemodialysis.

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая почечная недостаточность у пациентов, получающих лечение с помощью регулярного гемодиализа, обычно сочетается с анемией, которую называют анемией терминального этапа развития заболеваний почек. Не вызывает никаких сомнений тот факт, что в развитии почечной анемии исключительно важное значение имеет недостаточная выработка эндогенного эритропоэтина. Успешное лечение анемии у больных на гемодиализе (ГД) с помощью рекомбинантного человеческого эритропоэтина подтверждает данное утверждение. Однако патогенез анемии связан с множеством причин, в том числе, с повышенной кровоточивостью, увеличением скорости гемолиза, нарушениями транспорта железа и действием различных токсических веществ [12].

Накопление алюминия у больных на ГД [11] связано с развитием микроцитарной, гипохромной анемии. Несмотря на то, что патогенез анемии, связанной с накоплением алюминия, до конца неясен, наиболее важными механизмами могут являться ингибирование биосинтеза гема и гемоглобина, а также нарушения метаболизма железа, как результат токсического действия алюминия [2, 8, 27].

Другим важным патогенетическим механизмом развития поздних осложнений у больных на ГД может быть выраженный оксидативный стресс, развивающийся в результате усиления образования свободных радикалов кислорода и/или истощения систем антиоксидантной защиты [1, 21, 24]. R. Shaikin-Kestenbaum и соавт. [24] сообщили о снижении активности супероксиддисмутазы (СОД) эритроцитов у больных на ГД и выдвинули предположение, что это может быть одной из причин усиления гемолиза в данной группе пациентов. Кроме того, было показано, что в условиях *in vitro* активность СОД уменьшается в присутствии алюминия в концентрациях, которые отмечены у пациентов на ГД [23]. В одном сообщении представлены доказательства взаимосвязи между содержанием алюминия и активностью СОД эритроцитов у больных на ГД [15].

В работах по изучению активности СОД эритроцитов главным образом идет речь о медь/цинксодержащей изоформе фермента [1, 14]. Следовательно, дефицит меди и/или цинка может оказывать влияние на активность СОД. Фермент эритроцитов содержит 60% меди красных кровяных клеток, и активность СОД является надежным функциональным индикатором содержания меди в эритроцитах [5, 6]. Насколько информативна величина активности СОД для оп-

ределения уровня цинка, однако, до конца не ясно [4]. Кроме того, концентрация меди и цинка в плазме не всегда точно отражает их концентрацию в красных кровяных клетках [3, 16].

Задачей настоящего исследования было определение величины скорости окислительного гемолиза, активности СОД эритроцитов, концентрации меди и цинка как в плазме, так и в эритроцитах больных на ГД, а также – сравнение полученных результатов с уровнем алюминия в сыворотке с использованием методов корреляционного анализа.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В настоящее исследование были включены 25 пациентов (11 женщин и 14 мужчин в возрасте от 21 года до 60 лет). Все больные получали лечение с помощью гемодиализа в течение от 1 года до 12 лет. На момент исследования все пациенты получали лекарственную терапию с помощью алюминийсодержащих препаратов, связывающих фосфаты. Заболеваниями, приведшими к уремии, были гломерулонефрит (13 пациентов) и хронический пиелонефрит (12 больных). Процедуру ацетатного гемодиализа проводили трижды в неделю по 4 часа. В диализирующем растворе концентрация меди была менее 0,01 мкмоль/л, цинка $0,75 \pm 0,12$ мкмоль/л и алюминия $7,6 \pm 0,48$ мкг/мл. Венозную кровь получали до процедуры гемодиализа. Активность СОД определяли по методике P. Misra и I. Fridovich [19] по способности СОД ингибировать самоокисление адреналина при щелочных значениях pH. Определение содержания меди и цинка проводили в гемолизате, приготовленном из эритроцитов, в соответствии с методикой C. Agenet и соавт. [3], а в плазме концентрацию меди и цинка определяли методом атомной абсорбционной спектрофотометрии с использованием AAS 3030 B (Perkin Elmer). С помощью этой же методики определяли концентрацию алюминия в сыворотке [11, 22]. Величину скорости окислительного гемолиза эритроцитов устанавливали в ходе теста с перекисью водорода (H_2O_2) в условиях *in vitro*. В ходе анализа определяли, какой процент эритроцитов гемолизируется с помощью H_2O_2 по сравнению с полным гемолизом, вызванным дистиллированной водой [13]. В качестве контрольной группы были выбраны 55 практически здоровых добровольцев (25 женщин и 30 мужчин, возраст которых был от 20 до 60 лет). Для оценки результатов представлены средние величины показателей и величины стандартных отклонений ($\bar{X} \pm SD$). Для сравнения средних ве-

Скорость окислительного гемолиза, активность супероксиддисмутазы (СОД) эритроцитов и концентрация алюминия в сыворотке крови больных на ГД по сравнению со здоровыми лицами ($\bar{X} \pm SD$)

Обследуемые	Скорость окислительного гемолиза, %	Активность СОД, килоЕД/л эритроцитов	Концентрация алюминия в сыворотке, мкг/л
Здоровые лица	$1,47 \pm 0,77 n=32$	$117,00 \pm 37,70 n=32$	$12,20 \pm 7,87 n=55$
Больные на ГД	$13,30 \pm 2,29 * n=25$	$61,80 \pm 15,10 * n=25$	$98,20 \pm 30,12 * n=22$

Примечания: n - число обследованных; * - данные достоверно отличаются от данных доноров ($p < 0,001$)

личин использовали t-критерий Стьюдента. Величины коэффициентов корреляции определяли в ходе регрессионного анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В табл. 1 представлены величины скорости окислительного гемолиза, активности СОД эритроцитов и концентрации алюминия в контрольной группе и у пациентов на ГД. По сравнению со здоровыми людьми у больных на ГД отмечено значительное увеличение скорости окислительного гемолиза и концентрации алюминия в сыворотке, в то время как активность СОД эритроцитов была значительно снижена. Найдена отрицательная корреляция между активностью СОД эритроцитов и концентрацией алюминия в сыворотке ($r = -0,85$; $p < 0,0001$; рис.1). В табл. 2 показаны величины концентрации меди и цинка в группах доноров и больных на ГД. Содержание меди в эритроцитах пациентов на ГД незначительно отличалось от величин у здоровых лиц, в то время как концентрация меди в плазме была достоверно увеличена у больных на ГД. У паци-

ентов на ГД была снижена концентрация цинка как в плазме, так и в эритроцитах.

Между активностью СОД эритроцитов и концентрацией цинка в красных кровяных клетках найдена положительная корреляция ($r = +0,54$, $p < 0,001$) (рис.2).

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящем исследовании мы показали уменьшение активности СОД эритроцитов у больных на ГД, что подтверждает данные более ранних работ [21, 24-26]. Снижение активности СОД может быть результатом ингибирования фермента, усиления образования свободных радикалов кислорода или сочетанием обеих причин.

Снижение активности СОД в красных кровяных клетках сдвигает равновесие между антиоксидантами и оксидантами в сторону последних, что приводит к усилению перекисного окисления липидов, вызванного радикалами кислорода. В результате увеличивается проницаемость эритроцитарной мембраны. Не так давно мы выдвинули гипотезу о том, что оксидативный стресс и усиленная липидная пероксидация в сочетании с недостаточной мощностью местной антиоксидательной активности (за счет снижения содержания в эритроцитах витамина Е) может быть в какой-то мере причиной снижения концентрации калия в эритроцитах больных на ГД [20]. У эритроцитов,

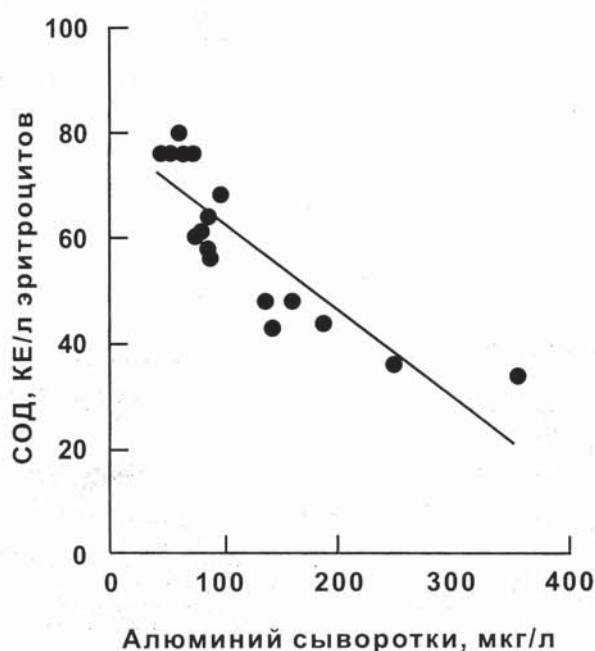


Рис. 1. Корреляция между активностью СОД эритроцитов и концентрацией алюминия сыворотки у пациентов на ГД ($n=22$, $r = -0,85$, $p < 0,0001$).

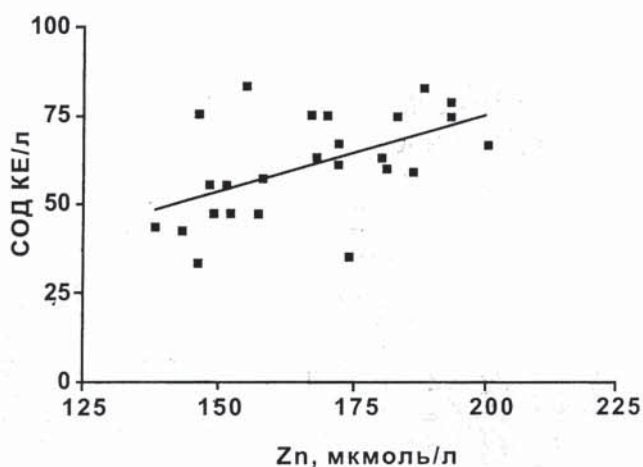


Рис. 2. Корреляция между активностью СОД эритроцитов и содержанием в них цинка ($n=25$, $r = +0,54$, $p < 0,0001$).

Концентрации меди и цинка в эритроцитах и плазме больных на ГД по сравнению со здоровыми лицами ($\bar{X} \pm SD$)

Обследуемые	Концентрация меди в эритроцитах, мкмоль/л эритроцитов	Концентрация меди в плазме, мкмоль/л	Концентрация цинка в эритроцитах, мкмоль/л эритроцитов	Концентрация цинка в плазме, мкмоль/л
Здоровые лица	16,80 $\pm$ 5,60 n=32	15,30 $\pm$ 3,12 n=55	231,00 $\pm$ 51,40 n=32	14,60 $\pm$ 2,54 n=55
Больные на ГД	16,300 $\pm$ 3,55 n=25	18,20 $\pm$ 2,20 *n=25	167,20 $\pm$ 18,21 *n=25	9,64 $\pm$ 2,31 *n=25

Примечания: n - число обследованных; * - данные достоверно отличаются от данных доноров (p<0,001)

более подверженных оксидативному стрессу, отмечается снижение проницаемости для воды и в последующем они подвергаются гемолизу [9, 26]. Определив скорость окислительного гемолиза в условиях *in vitro*, нам удалось показать, что в случае больных на ГД он увеличен почти на порядок. Таким образом, постоянный окислительный гемолиз, развивающийся в результате ряда биохимических дефектов, следует рассматривать как основной патогенетический механизм сокращения времени жизни эритроцитов у пациентов на ГД.

У больных, длительно получающих лечение с помощью регулярного гемодиализа, обычно отмечается увеличение концентрации алюминия в крови, которое развивается из-за приема алюминийсодержащих препаратов для связывания фосфатов [11, 28]. В результате развивается целый ряд осложнений, в том числе анемия, энцефалопатия и остеодистрофия [8, 27, 28]. В основе механизма развития токсических эффектов, появляющихся в результате увеличения концентрации алюминия в крови, лежат прооксидантные свойства последнего [2]. В опытах *in vitro* было показано, что алюминий образует комплексы с супероксидным радикалом, тем самым увеличивая его активность [17]. Кроме того, алюминий способен инактивировать СОД и сила этого воздействия зависит от количества металла [23]. Учитывая данные результаты, можно предположить, что подобные процессы происходят и в организме больных на ГД. В настоящем исследовании нам удалось выявить увеличение концентрации алюминия у пациентов на ГД. Величина концентрации алюминия обратно пропорциональна активности СОД эритроцитов. В одном исследовании сделана попытка установить взаимосвязь между активностью СОД эритроцитов и уровнем алюминия в плазме и эритроцитах больных на ГД. Выраженная отрицательная корреляция была найдена между концентрацией алюминия в эритроцитах и активностью СОД, в то время как уровень алюминия в плазме коррелировал с активностью СОД эритроцитов положительно [15]. Несмотря на то, что эти данные кажутся несколько противоречивыми,

их можно объяснить перераспределением алюминия между различными компартментами (плазма, красные кровяные клетки). Обычно по концентрации алюминия в плазме или сыворотке судят о суммарном накоплении алюминия в организме больных на ГД [10, 11]. Ингибиторные свойства алюминия различных компартментов в отношении активности СОД эритроцитов, возможно, связаны с метаболическими нарушениями и заслуживают дальнейшего изучения.

Имеются данные о взаимосвязи между стадией хронической почечной недостаточности и активностью СОД эритроцитов. У больных, не леченых гемодиализом, активность СОД эритроцитов увеличена, при лечении пациентов с помощью регулярного ГД активность фермента уменьшается [18]. С другой стороны, было показано, что снижение активности СОД происходило по мере прогрессирования почечной недостаточности и самая низкая активность фермента отмечена у больных на ГД [7]. Таким образом, перегрузка алюминием, обычная для пациентов на фоне лечения ГД, может быть причиной снижения активности СОД. Полученные нами данные подтверждают это предположение.

В более ранних исследованиях показана связь между снижением активности СОД эритроцитов и дефицитом меди и цинка в плазме крови больных на ГД. Однако при этом не были определены уровни меди и цинка в эритроцитах [21]. Такой подход представляется необходимым, так как у больных на ГД концентрации меди и цинка в плазме не обязательно отражают количество их в красных кровяных клетках [3, 16]. Данная точка зрения получила дальнейшее подтверждение в настоящей работе (см. табл. 2), в которой мы показали, что уровень меди в эритроцитах не выходит за пределы нормальных значений, в то время как концентрация меди в плазме значительно увеличена, что подтверждает ранее полученные данные [3]. Избирательное накопление меди происходит в плазме больных на ГД, в результате чего концентрация меди в плазме и эритроцитах различна, а это не наблюдается в физиологических условиях [5].

В настоящем исследовании было показано, что уровень цинка снижен как в плазме, так и в эритроцитах, что может быть проявлением дефицита цинка у больных на ГД [16] и влиять на активность СОД эритроцитов. Медь и цинк весьма важны для поддержания структуры и активности СОД. Медь участвует в формировании активного центра фермента, а цинк стабилизирует СОД [14]. Поэтому дефицит цинка в эритроцитах может быть одним из факторов нестабильности фермента, что усиливает ингибирование активности СОД, вызванное увеличением концентрации алюминия. Данное утверждение подкреплено полученными нами данными о том, что между активностью СОД эритроцитов и концентрацией цинка в красных кровяных клетках больных на ГД имеется положительная связь (рис.1). Требуется провести дальнейшие исследования, чтобы установить связь между показателями, характеризующими метаболизм меди и цинка, и активностью СОД у больных на ГД.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, показано, что у больных на ГД низкая активность СОД эритроцитов отрицательно коррелирует с концентрацией алюминия в сыворотке. Снижение содержания цинка в эритроцитах может вносить вклад в нестабильность фермента и/или усиливать ингибирование СОД, вызванное повышением концентрации алюминия в крови. Снижение активности СОД в эритроцитах, возможно, в какой-то мере отвечает за увеличение скорости окислительного гемолиза, который, в свою очередь, способствует уменьшению времени жизни эритроцитов в кровяном русле и развитию анемии у больных на ГД.

Авторы благодарят Dr. K. Andrassy (Heidelberg) и Dr. G.P. Tuszyński (Philadelphia) за критическое обсуждение и предложения в ходе подготовки настоящей рукописи.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Цветков Н., Бочев П. Свободно-радикални увреждания. Перспективи на антиоксидантна профилактика и терапия. - София: ЦИМ, 1996.
2. Abreo K., Glass J. Cellular, biochemical, and molecular mechanisms of aluminium toxicity // Nephrol. Dial. Transplant. - 1993. - Vol. 8, Suppl. 1. - P. 5-11.
3. Agenes C., Brugere C.C., Reynier J.P. Concentrations de cuivre et de zinc plasmatiques et intra-erythrocytaires chez les sujets uremiques traites par hemodialyse periodique // Ann. Biol. Clin. - 1989. Vol. 47. - P. 493-496.
4. Aggett P.J., Favier A. Zinc // Int. J. Vit. Nutr. Res. - 1993. - Vol. 63. - P. 301-307.
5. Arnaud J. Copper // Int. J. Vit. Nutr. Res. - 1993. - Vol. 63. - P. 308-311.
6. Bennett F.I., Golden M. H. N., Golden B. E., Ramdath D.D.

- Red cell superoxide dismutase as a measure of copper status in man // Trace elements in man and animals /Ed. C.F. Mills, I. Bremner, I.K. Chesters. - London: CAB, 1985; Vol.5. - P. 578-581.
7. Bochev P., Tzvetkov N., Alexandrova M. et al. Development of oxidative stress in chronic kidney insufficiency following the progression of disease // Nephron. - 1997. - Vol. 77. - P. 244-245.
8. Cannata - Andia J., Fernandez-Martin The clinical impact of aluminium overload in renal failure // Nephrol. Dial. Transplant. - 2002. - Vol. 17, Suppl. 2. - P. 9-12.
9. Chiu D., Kuypers F., Lubin B. Lipid peroxidation in human red cells // Semin Hematol. - 1989. - Vol. 26. - P. 257-276.
10. De Broe M.E., D'Haese P.C., Couttenye M.M. et al. New insights and strategies in the diagnosis and treatment of aluminium overload in dialysis patients // Nephrol. Dial. Transplant. - 1993. - Vol. 8, Suppl 1. - P. 47-50.
11. D' Haese P. Aluminium accumulation in patients with chronic renal failure: Monitoring, diagnosis and therapy. - EED studio, Amsterdam/ Antwerpen, 1988.
12. Eckardt K.-U. Pathophysiology of renal anemia // Clin. Nephrol. - 2000. - Vol. 53, Suppl. 1. - P. 2-8.
13. Farrel P.M., Bieri J.G., Fratanoti J.F. et al. The occurrence and effects of human vitamin E deficiency // J. Clin. Invest. - 1977. - Vol. 60. - P. 233-241.
14. Halliwell B., Gutteridge J.M.C. Free radicals in biology and medicine. - Oxford: Clarendon Press, 1989. - P. 106-112.
15. Hasanoglu E., Altan N., Sindel S. et al. The relationship between erythrocyte superoxide dismutase activity and plasma levels of some trace elements (Al, Cu, Zn) of dialysis patients // Gen. Pharmac. - 1994. - Vol. 25. - P. 107-110.
16. Kerr D.N.S. Zinc in renal failure // Proceedings 8th International Congress of Nephrology. - Basel: Karger, 1981. - P. 1014-1021.
17. Kong S., Liochev S., Fridovich I. Aluminium (III) facilitates the oxidation of NADH by the superoxide anion // Free Rad. Biol. Med. - 1992. - Vol. 13. - P. 79-81.
18. Mimic-Oka J., Simic T., Ekmescic V., Dragicevic P.. Erythrocyte glutathione peroxidase and superoxide dismutase activities in different stages of chronic renal failure // Clin. Nephrol. - 1995. - Vol. 44. - P. 44-48.
19. Misra P., Fridovich I. The role of superoxide anion in the autooxidation of epinephrine and a simple assay for superoxide dismutase // J. Biol. Chem. - 1972. - Vol. 247. - P. 3170-3175.
20. Paskalev D., Tchankova P., Jankova T. et al. Alteration in red blood cell sodium and potassium concentrations and increased lipid peroxidation in patients with chronic renal failure in maintenance hemodialysis: a hypothesis // Am. J. Nephrol. - 1994. - Vol. 14. - P. 246-248.
21. Richard M.J., Arnaud J., Jurkovic C. et al. Trace elements and lipid peroxidation abnormalities in patients with chronic renal failure // Nephron. - 1991. - Vol. 57. - P. 10-15.
22. Savory J., Wills M.R. Analytical methods for aluminium measurement // Kidney Int. - 1986. - Vol. 29, Suppl. 18. - P. 24-27.
23. Shaikin-Kestenbaum R., Adler A.J., Berlyne G.M., Caruso C. Effect of aluminium on superoxide dismutase // Clin. Sci. - 1989. - Vol. 77. - P. 463-466.
24. Shaikin-Kestenbaum R., Caruso C., Berlyne G.M. Reduced superoxide dismutase activity in erythrocytes of dialysis patients: a possible factor in the etiology of uremic anemia // Nephron. - 1990. - Vol. 55. - P. 251-253.
25. Steiner M., von Appen K., Klinkmann H., Ernst B. Superoxide dismutase activity and lipid peroxidation products in patients with chronic renal failure on maintenance haemodialysis // Nephrol. Dial. Transplant. - 1992. - Vol. 7. - P. 368-369.
26. Turi S., Nemeth I., Vargha I. et al. Erythrocyte defense mechanisms against free oxygen radicals in haemodialysed uraemic children // Pediatr. Nephrol. - 1991. - Vol. 5. - P. 179-183.
27. Wills M.R., Savory J. Aluminium and chronic renal failure: sources, absorption, transport, and toxicity // Crit. Rev. Clin. Lab. Sci. - 1989. - Vol. 27. - P. 59-107.
28. Zumkley H. Aluminium in der Nephrologie. - Munchen-Deisenhofen: Dustri-Verlag Dr Karl Feistle, 1982.

Поступила в редакцию 16.09.2002 г.

© А.В.Колосков, О.И.Филиппова, Е.А.Селиванов, В.Б.Мосягин, Б.Н.Челноков, Т.И.Яковлева, 2002
УДК [616.61-008.64-036.12-085.38-06:616.155.194]:612.11-089.583.29

*А.В.Колосков, О.И.Филиппова, Е.А.Селиванов, В.Б.Мосягин,
Б.Н.Челноков, Т.И.Яковлева*

ПРИМЕНЕНИЕ КРИОКОНСЕРВИРОВАННЫХ ЭРИТРОЦИТОВ ДЛЯ КОРРЕКЦИИ АНЕМИЧЕСКОГО СИНДРОМА У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ, ПОЛУЧАЮЩИХ ЛЕЧЕНИЕ МЕТОДОМ ГЕМОДИАЛИЗА

*A.V.Koloskov, O.I.Filippova, E.A.Selivanov, V.B.Mosyagin,
B.N.Chelnokov, T.I.Yakovleva*

USE OF CRYOPRESERVED RED CELLS FOR CORRECTION OF ANEMIC SYNDROME IN PATIENTS WITH CHRONIC RENAL FAILURE ON HEMODIALYSIS TREATMENT

Российский Научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Минздрава РФ, ГУЗ «Городская больница № 26», Санкт-Петербург, Россия

РЕФЕРАТ

Изучены результаты лечения 17 больных (первая группа), получавших трансфузии криоконсервированных эритроцитов и 21 больного (вторая группа), получавших трансфузии отмытых эритроцитов. Продемонстрировано, что показатель прироста гемоглобина у больных в первой группе был выше по сравнению с аналогичным показателем у больных во второй группе. Кроме того, антианемический эффект при использовании криоконсервированных эритроцитов сохранялся более длительное время.

Ключевые слова: криоконсервированные эритроциты, анемия, гемодиализ

ABSTRACT

Two groups of patients were compared. The first group consisted of 127 patients treated with cryopreserved red cells and the second one - of 21 patients treated with washed red cells. The study has shown that the increase of hemoglobin in the first group was higher than that in the second group. In addition, the effect of treatment with cryopreserved red cells was retained for a longer time.

Key words: cryopreserved red cells, anemia, hemodialysis.

ВВЕДЕНИЕ

Анемия является весьма распространенным явлением у больных хронической почечной недостаточностью (ХПН), находящихся на лечении программным гемодиализом, и остается одним из основных факторов, снижающих качество жизни больных [2, 5]. Ведущей причиной развития анемии при заболевании почек является снижение продукции эритропоэтина.

Внедрение в клиническую практику препаратов рекомбинантного эритропоэтина позволило добиться значительных успехов в лечении анемии у больных с ХПН. Учитывая патогенетическую направленность действия эритропоэтина, его применение следует считать методом выбора при лечении нефрогенной анемии. Однако высокая стоимость препаратов рекомбинантного эритропоэтина все еще остается существенным фактором, ограничивающим его доступность для пациентов.

Кроме того, нарушения гемостаза, потери крови через желудочно-кишечный тракт, гемолиз, кровопотери при проведении сеансов диализа могут быть причинами достаточно резкого снижения гемоглобина у больных с ХПН, что может потребовать неотложной коррекции анемического синдрома с использованием трансфузии донорских эритроцитов.

Таким образом, в настоящее время нельзя полностью избежать применения донорских эритроцитов для коррекции анемического синдрома у больных с патологией почек. Роль гемотрансфузионной терапии остается особенно значимой в случаях, требующих оказания неотложной помощи больному.

Закономерно, что применение компонентов донорской крови делает актуальной задачу обеспечения безопасности трансфузионной терапии [4]. Одним из направлений снижения рис-

ка гемотрансфузионной терапии является использование более безопасных компонентов крови, например таких, как эритроциты, консервированные при умеренно низких температурах. Отмытые размороженные эритроциты обладают рядом преимуществ перед другими эритроцитарными средами.

Во-первых, эритроциты, консервированные методом замораживания, после длительного хранения практически не отличаются по физиологическим свойствам от свежезаготовленной эритроцитарной массы.

Во-вторых, в процессе процедуры замораживания-оттаивания и последующего отмывания данная трансфузионная среда в значительной степени освобождается от функционально неполноценных эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов, микросгустков, калия и цитрата.

В-третьих, длительный период хранения (до 12 месяцев) позволяет накопить несколько доз эритроцитов от одного донора и обеспечить лечение по принципу один реципиент – один донор [3].

В-четвертых, данный срок хранения эритроцитов позволяет провести их карантинизацию и обеспечить для больного более высокую вирусологическую безопасность при использовании препаратов донорской крови.

Кроме того, метод консервации эритроцитов при умеренно низких температурах со сниженной концентрацией глицерина не требует сложного холодильного оборудования и дорогостоящих растворов для консервации и отмывания клеток крови, что делает его доступным для использования в практической медицине.

В своей работе мы преследовали цель оценить клиническую эффективность применения размороженных отмытых эритроцитов, консервированных при умеренно низких температурах, для коррекции анемического синдрома у больных с ХПН, получающих лечение методом гемодиализа.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 38 больных (21 мужчина и 17 женщин) в возрасте от 35 до 70 лет (средний возраст 53 года) с хронической почечной недостаточностью, получающих постоянную гемодиализную терапию на отделении хронического гемодиализа ГУЗ «Городская больница № 26» (Санкт-Петербург). Причиной развития хронической почечной недостаточности у 28 пациентов (16 мужчин и 12 женщин) явился хронический гломерулонефрит, у 4 боль-

ных (1 мужчина и 3 женщины) – поликистоз почек, у 2 человек (1 мужчина и 1 женщина) – мочекаменная болезнь, осложненная хроническим пиелонефритом, у 2 больных (1 мужчина и 1 женщина) – первично сморщенная почка и по 1 больному (мужчины) с диабетической нефропатией и врожденной гипоплазией почки.

Процедуры гемодиализа проводили на односторонних аппаратах «Искусственная почка» Frezenius A2008C (Германия), Hospal-Integra (Франция), Bellco-Formula – 2000 (Италия), B.Braun HD Secura (Германия), Althin-DW-1000 (Швеция). Использовался бикарбонатный диализирующий раствор «Меделен» (Россия) следующего состава: натрий 138-140 ммоль/л, калий 2,0 ммоль/л, кальций 1,75 ммоль/л, хлор 110 ммоль/л, бикарбонат 35,0 ммоль/л, магний 0,5 ммоль/л, ацетат 3,0 ммоль/л. Перед приготовлением диализирующего раствора очистку воды производили при помощи аппарата Battentechник RO-18 (Швеция).

Использовались капиллярные диализаторы с мембранами из купрофана, гемофана и полисульфона фирмы Bellco (Италия), площадью поверхности 1,2 – 1,6 м². Процедуры гемодиализа проводили 3 раза в неделю по 4-6 часов при скорости кровотока 250 – 350 мл в минуту и скорости протока диализирующего раствора 500 мл в минуту. Величины трансмембранного давления варьировали в зависимости от планируемого объема ультрафильтрации для достижения «сухой» массы тела к концу сеанса гемодиализа. Все диализаторы подвергались репроцессингу с помощью раствора «Медлокс» фирмы «Меделен» (Россия).

Длительность диализной терапии в среднем составляла $70,4 \pm 8,6$ месяца (минимальная – 1 месяц, максимальная 192 месяца). Уровень креатинина до процедуры гемодиализа составлял в среднем $0,96 \pm 0,12$ ммоль/л (минимальный – 0,66 ммоль/л, максимальный – 1,37 ммоль/л), мочевины – $30,12 \pm 5,98$ ммоль/л (минимальный – 18,87 ммоль/л, максимальный – 41,05 ммоль/л), а после процедуры гемодиализа соответственно $0,42 \pm 0,03$ ммоль/л (минимальный – 0,23 ммоль/л, максимальный – 0,59 ммоль/л) и $13,35 \pm 5,37$ ммоль/л (минимальный – 6,64 ммоль/л, максимальный – 23,95 ммоль/л). Показатель Kt/V по Готчу составил от 1,1 до 1,5 (среднее $1,25 \pm 0,21$).

Средний уровень гемоглобина у больных составил $58,6 \pm 5,36$ г/л (минимальный – 35,0 г/л, максимальный 76,0 г/л). Среднее количество эритроцитов составило $2,03 \pm 0,11 \times 10^{12}/л$ (минимальное – $1,7 \times 10^{12}/л$, максимальное $2,5 \times 10^{12}/л$), а

средний показатель гематокрита – $26.5 \pm 1.62\%$ (минимальный – 23.0% , максимальный 30.5%). Уровень сывороточного железа составлял в среднем – 13.81 ± 0.99 мкмоль/л (минимальный – 9.21 мкмоль/л, максимальный – 16.85 мкмоль/л), при этом средний уровень железосвязывающей способности сыворотки составлял – 78.67 ± 12.54 мкмоль/л (минимальный – 29.92 мкмоль/л, максимальный – 84.37 мкмоль/л).

Все больные были рандомизированы по случайному признаку и разделены на две группы.

В первую группу вошли 17 больных (9 мужчин и 8 женщин) в возрасте от 35 до 69 лет (средний 54 года). Длительность диализной терапии у больных этой группы в среднем составляла 79.2 ± 51.7 месяца (минимальная – 11 месяцев, максимальная 192 месяца).

Во вторую группу вошел 21 пациент (12 мужчин и 9 женщин) в возрасте от 41 до 75 лет (средний 56 лет). Длительность диализной терапии у представителей этой группы в среднем составляла 63.4 ± 41.1 месяца (минимальная – 1 месяца, максимальная – 132 месяца).

В первой группе проводилась гемотрансфузионная терапия размороженными отмытыми эритроцитами. Эритроцитарная масса для криоконсервации была получена из цельной донорской крови в первый час после ее заготовки, путем центрифугирования (центрифуга Sorvall RC 3C Plus, США) в течение 8 минут при факторе разделения $3600g$ и температуре $+4^{\circ}C$. Криоконсервацию эритроцитарной массы производили не позднее чем через 48 часов от момента заготовки по методике консервации эритроцитов при умеренно низких температурах со сниженной концентрацией глицерина, разработанной Российским НИИ гематологии и трансфузиологии Министерства здравоохранения РФ [1].

Для замораживания эритроцитов использовали криоконсервирующий раствор ЦНИИГПК 11_5M с содержанием глицерина 40 объемных %. В полимерный контейнер со 150 мл эритроцитов медленно (в течение 7 минут) при постоянном помешивании добавляли равный объем криоконсервирующего раствора. Полученную взвесь экспонировали 15 минут при комнатной температуре и помещали в электрохолодильник при минус $38^{\circ}C$, где осуществлялось их нерегулируемое медленное замораживание и последующее хранение. Оттаивание эритроцитов производили в водяной бане при температуре $+44^{\circ}C$ в течение 12 минут при постоянном покачивании (60 циклов в 1 минуту). Отмывание эритро-

цитов проводили при факторе разделения $1200g$ в течение 15 минут и температуре $+20^{\circ}C$ (центрифуга Sorvall RC 3C Plus, США) последовательно в трех растворах хлорида натрия в понижающейся концентрации – 3.2% , 2.0% и 0.9% .

Трансфузии отмытых размороженных эритроцитов проводились 1–2 раза в неделю, непосредственно во время процедуры гемодиализа, до достижения у пациента уровня гемоглобина $90 - 100$ г/л. Индивидуальная доза трансфузии определялась с учетом уровня гемоглобина и клинического состояния больного. Средний объем трансфузии за курс лечения составил 670 ± 230.5 мл (минимальный – 370 мл, максимальный – 1120 мл).

Больные во второй группе получали трансфузионную терапию отмытыми эритроцитами, приготовленными стандартным способом из эритроцитарной массы со сроком хранения не более 48 часов. Эритроцитарная масса для отмывания была получена из цельной донорской крови по вышеописанной методике.

Трансфузии отмытых эритроцитов проводились 1–2 раза в неделю, непосредственно во время процедуры гемодиализа, до достижения у пациента уровня гемоглобина $90 - 100$ г/л. Индивидуальная доза трансфузии определялась с учетом уровня гемоглобина и клинического состояния больного. Средний объем трансфузии за курс лечения составил 704 ± 255.5 мл (минимальный – 180 мл, максимальный – 1310 мл).

Как в первой, так и во второй группе все больные получали эритроцитарную массу однокрупную по антигенным системам АВО, Резус и Келл.

При анализе эффективности использования размороженных отмытых эритроцитов и отмытых эритроцитов для коррекции анемического синдрома оценивали средний уровень гемоглобина, эритроцитов и гематокрит до лечения, сразу после завершения курса лечения и через 1 месяц после лечения, а также изменения основных биохимических показателей в указанные сроки. Кроме того, оценивали средний прирост уровня гемоглобина у пациентов в расчете на 100 мл перелитой трансфузионной среды после 1-й и 2-й трансфузии.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием общепринятых методов медицинской статистики. Статистическая обработка материала выполнялась на ПЭВМ с использованием стандартных пакетов программ прикладного статистического анализа (Statgraphics v. 7.0., Statistica for

Таблица 1

Основные гематологические и биохимические показатели у исследуемых больных ($\bar{X} \pm m$)

Показатель	Ед.измерен.	1-я группа (n=17) (размороженные отмытые эритроциты)			2-я группа (n=21) (отмытые эритроциты)		
		до лечения	после лечения	через 1 мес. после лечения	до лечения	после лечения	через 1 мес. после лечения
гемоглобин	г/л	56,6±9,12	100,5±13,21*	93,6±17,9*	61,1±11,1*	95,5±6,02*	78,8±7,7*
эритроциты	$\times 10^{12}/л$	2,1±0,24	2,91±0,14*	3,02±0,19*	2,31±0,29*	3,01±0,17*	2,82±0,21*
гематокрит	%	25,6±3,56	31,4±3,27*	30,1±3,11*	26,5±2,98*	29,9±3,01*	27,8±3,42*
железо	мкмоль/л	13,4±5,72	13,9±6,06	12,0±5,89	15,8±5,14	14,0±5,58	14,8±5,79
железосвязывающая способность	мкмоль/л	25,2±7,6	27,5±6,83	26,7±7,25	24,8±6,42	24,0±7,58	25,9±7,29
общий белок	г/л	69,1±4,58	70,1±3,61	68,3±3,46	67,5±5,2	69,5±3,58	65,3±3,63
билирубин	мкмоль/л	6,5±1,58	7,1±1,49	9,7±2,81	6,6±0,97	6,5±1,75	9,9±1,47
АЛТ	ед.	28,3±14,9	29,1±10,59	37,5±11,31	25,4±13,77	28,6±12,68	22,9±9,97
АСТ	ед.	25,7±9,72	33,9±14,25	32,7±13,19	22,1±8,21	25,4±10,23	26,9±12,32
креатинин до начала диализа	ммоль/л	0,99±0,11	0,87±0,09	0,87±0,09	1,04±0,13	1,05±0,13	1,06±0,17
креатинин после диализа	ммоль/л	0,37±0,08	0,34±0,07	0,34±0,07	0,44±0,07	0,45±0,07	0,46±0,07
мочевина	ммоль/л	27,6±5,23	27,4±4,8	33,5±8,26	32,1±8,45	33,4±8,2	33,4±8,02
калий	ммоль/л	5,2±0,59	5,6±0,47	5,7±0,6	5,5±0,81	5,6±0,55	5,5±0,61
кальций	ммоль/л	2,1±0,28	2,1±0,27	11,9±0,28	2,0±0,23	1,9±0,2	2,0±0,21
фосфор	ммоль/л	1,9±0,49	1,8±0,51	1,8±0,48	2,0±0,5	2,2±0,51	1,9±0,51
натрий	ммоль/л	138,2±4,1	138,9±6,49	138,0±5,12	139,3±1,91	138,7±5,21	138,9±4,62

Примечание. * - различия между 1-й и 2-й группами статистически достоверны ($p < 0.01$)

Windows v.7). Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы «p» принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Как видно из данных, представленных в табл. 1, проведение гемотрансфузионной терапии анемического синдрома не ухудшало основные биохимические показатели, оцениваемые при проведении гемодиализа, у представителей, как первой, так и второй исследуемых выборок.

Гемотрансфузионная терапия была эффективной как у больных первой группы, получавших отмытые размороженные эритроциты, так и у больных второй группы, получавших отмытые эритроциты. Однако эффективность использования размороженных отмытых эритроцитов для коррекции анемического синдрома у больных с хронической почечной не-

достаточностью, получающих лечение методом гемодиализа, была выше. Так, в первой группе в результате проделанной терапии отмечено повышение среднего показателя уровня гемоглобина с $56,6 \pm 0,00$ г/л до $100,5 \pm 0,0$ г/л, а во второй – с $61,1 \pm 0,00$ г/л до $95,5 \pm 0,00$ г/л. Различия между группами было статистически достоверным ($p < 0,01$). При этом средний объем трансфузии за курс лечения был несколько выше во второй группе ($704 \pm 255,5$ мл в сравнении с $670 \pm 230,5$ мл).

Помимо различий в эффективности повышения уровня гемоглобина, было отмечено, что в 1-й группе больных через 1 месяц после завершения лечения средний уровень гемоглобина был достоверно ($p < 0,01$) выше данного показателя у представителей второй группы ($93,6 \pm 17,9$ г/л и $78,8 \pm 7,7$ г/л соответственно).

При оценке среднего уровня прироста уровня гемоглобина в расчете на 100 мл перелитой

Таблица 2

Прирост уровня гемоглобина у больных при повторных трансфузиях в зависимости от используемой трансфузионной среды ($\bar{X} \pm m$)

Исследуемая группа	Прирост уровня гемоглобина (г/л) в расчете на 100 мл трансфузионной среды		
	после 1-й трансфузии	после 2-й трансфузии	за весь курс
1-я группа (размороженные отмытые эритроциты)	5,5 ± 2,89	7,49 ± 3,6 *	6,63 ± 2,8 *
2-я группа (отмытые эритроциты)	5,2 ± 2,61	4,6 ± 2,33 *	4,95 ± 2,5 *

Примечание. * - различия между 1-й и 2-й группами статистически достоверны ($p < 0,01$)

трансфузионной среды обнаружено (табл. 2), что этот показатель был выше у пациентов в первой группе, по сравнению с таковым у больных во второй группе ($6,63 \pm 2,8$ мл и $4,95 \pm 2,5$ мл соответственно), при этом различие было статистически достоверным ($p < 0,01$).

Анализ динамики среднего прироста уровня гемоглобина в расчете на 100 мл перелитой трансфузионной среды показал, что данный показатель варьировал в зависимости от кратности трансфузий, и имел различные тенденции у больных первой и второй групп. Так, у представителей первой группы среднее значение показателя прироста гемоглобина в расчете на 100 мл перелитой трансфузионной среды составило $5,5 \pm 2,89$ мл и $7,49 \pm 3,6$ мл, соответственно после 1-й и 2-й трансфузии. У больных во второй выборке данный показатель составлял соответственно $5,2 \pm 2,61$ мл и $4,6 \pm 2,33$ мл.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные в нашем исследовании данные свидетельствуют о том, что отмытые размороженные эритроциты, консервированные при умеренно низкой температуре (-38°C) являются трансфузионной средой, превосходящей по клинической эффективности отмытые эритроциты, хранившиеся в стандартных условиях ($+4^{\circ}\text{C}$).

Размороженные отмытые эритроциты эффективно повышают показатель гемоглобина после первой трансфузии и усиливают свой антианемический эффект при повторной трансфузии. Антианемический эффект после использования

отмытых размороженных эритроцитов сохраняется более длительное время в сравнении с таковым после переливания отмытых эритроцитов.

Таким образом, размороженные отмытые эритроциты являются эффективной трансфузионной средой для неотложной коррекции анемического синдрома у больных с хронической почечной недостаточностью, применение которой позволяет обеспечить более высокий уровень безопасности гемотрансфузионной терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные позволяют полагать, что размороженные отмытые эритроциты могут быть рекомендованы в качестве адекватной трансфузионной среды для неотложной терапии анемии у больных с хронической почечной недостаточностью, получающих лечение поддерживающим гемодиализом.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Метод криоконсервации эритроцитов при умеренно низких температурах со сниженной концентрацией глицерина. Методические рекомендации. - Л., 1990. - 15 с.
2. Мухин Н.А., Тареева И.Е. Диагностика и лечение болезней почек. - М. Медицина, - 1985. - 240 с.
3. Румянцев А.Г., Аграненко В.А. Клиническая трансфузиология. - М. Гэотар Медицина, - 1997. - 575 с.
4. Шевченко Ю.Л., Жибурт Е.Б. Безопасное переливание крови. - СПб., Питер, - 2000. - 320 с.
5. Шулуто Б.И. Болезни печени и почек. - СПб., Ренкор, 1995. - 480 с.

Поступила в редакцию 1.10.2002 г.

© К.М. Сергеева, Н.Н.Захарьева, 2002
УДК [616.613-002-053:616.839]-036.8

К.М. Сергеева, Н.Н.Захарьева

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И ПРОГНОЗ ПРИ ПИЕЛОНЕФРИТЕ У ДЕТЕЙ С РАЗЛИЧНЫМИ ВАРИАНТАМИ ВЕГЕТАТИВНЫХ РЕГУЛЯЦИЙ

K.M.Sergeeva, N.N.Zakharieva

THE SPECIFIC FEATURES AND PROGNOSIS IN PYELONEPHRITIS CHILDREN WITH DIFFERENT VARIANTS OF VEGETATIVE REGULATIONS

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

РЕФЕРАТ

Целью настоящей работы явилось изучение механизмов взаимодействия ведущих функциональных систем гомеостаза при пиелонефрите у детей школьного возраста в зависимости от типа вегетативных регуляций, что дает возможность оценить их взаимозависимость, а также особенности индивидуально-типологических реакций, формирующих течение заболевания и прогноз.

Ключевые слова: пиелонефрит, типы вегетативных регуляций, нормотония, симпатикотония, парасимпатикотония, типы кардиогемодинамики, эукинетический, гиперкинетический, гипокинетический, функциональные системы, «плотность» и «жесткость» корреляционных связей, прямые и обратные корреляции.

ABSTRACT

The aim of the present work was to investigate the interaction mechanisms of the leading functional systems in pyelonephritis in school age children depending on vegetative regulation types that makes it possible to evaluate their interdependence and peculiarities of the individual typologic reactions affecting the course of the disease and its prognosis.

Key words: pyelonephritis, vegetative regulation types, normotonia, sympathicotonia, parasympathicotonia, cardiohemodynamics types, eukinetic, hyperkinetic, hypokinetic, functional systems, «density» and «hardness» of correlation links, direct and reverse correlation.

ВВЕДЕНИЕ

Пиелонефрит (ПН) остается актуальной проблемой педиатрии [3,9]. Это связано с тем, что в последние годы отмечается увеличение частоты пиелонефрита во всех возрастных периодах детства [9].

В настоящее время в практическую медицину широко входят представления о системном подходе [6-8] для решения различных проблемных вопросов. В основном это касается механизмов регуляции системного и регионарного кровообращения [1,3,10]. В значительной степени этому способствует широкое внедрение новых методик и приемов физиологической информатики в клиническую практику [2, 5, 8]. Применение средств вычислительной техники позволяет проводить многоуровневый количественно-качественный анализ взаимодействия различных функциональных параметров [2,8,12-14]. В последние годы в физиологии и практической медицине широко используют представления о типах вегетативных регуляций и типах системной кардиогемодинамики человека для оценки индивидуально-типологичес-

ких особенностей адаптационных реакций организма в различных физиологических ситуациях [1,2,8,10,11,13,14], в основе которых лежат взаимоотношения функциональных систем [5, 8,10].

Вместе с тем, закономерности формирования «эффекторного интеграла» ведущих функциональных систем, обеспечивающих гомеостазис при патологических состояниях у детей, их индивидуально-типологические особенности с учетом заболевания мочевой системы, в том числе пиелонефрита, до настоящего времени не исследовались.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 140 детей в возрасте 7–14 лет, страдающих пиелонефритом. Дети обследовались и лечились в нефрологическом отделении детской больницы № 8 г. Волгограда. Клиническое обследование проводилось по общепринятым методикам с оценкой состояния всех органов и систем. В оценку активности воспалительного процесса включали общий анализ крови, биохимические показатели – общий белок и белковые фракции крови, иммунограмму

(количество лимфоцитов, Т-лимфоциты, В-лимфоциты, сывороточные иммуноглобулины- IgA, IgG, IgM, ЦИК, фагоцитоз) с использованием стандартных методик, показатели гемостаза методом электрокоагулографии с оценкой всех фаз свертывания крови, ретракции и фибринолиза кровяного сгустка. Подтверждением диагноза служили изменения показателей мочевого осадка (общий анализ мочи, количественное исследование мочевого осадка по Нечипоренко и по Каковскому-Аддису, качественная лейкоцитурия), характер бактериурии (с определением чувствительности выделенной флоры к антибиотикам). О функциях почек судили по показателям скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и реабсорбции по эндогенному креатинину, мочеvine крови и мочи, креатинину сыворотки крови, креатинину мочи, пробе Зимницкого с использованием стандартных методик. Функции канальцев дополнительно оценивали по показателям радиоизотопной ренографии (РРГ) с вычислением эмпирических параметров ($T_{\text{макс.}}$ и $T_{1/2 \text{ макс.}}$) и расчетных показателей (секреторная мощность – СМ, общая концентрационная способность – ОКС, минутная секреция – МС, минутная экскреция – МЭ) по методу R.P.Krueger и C.C.Winter. Всем больным проводилось ультразвуковое (УЗИ) исследование органов мочевой системы, по показаниям – рентгеноурологическое (микционная цистография, внутривенная урография) обследование.

Для оценки состояния системного кровообращения использовали метод интегральной реографии по K.W.Kubicek и соавт. [15] с анализом показателей кровообращения: ударный объем сердца – УО, минутный объем кровообращения – МОК, сердечный индекс – СИ, общее периферическое сопротивление – ОПСС, удельное периферическое сопротивление – УПСС, среднегемодинамическое давление – СДГ. Расшифровка реографических показателей проводилась математической обработкой амплитудно-частотных характеристик с применением стандартных программ. Типологические особенности вегетативных регуляций определяли методом вариационной пульсометрии [1] с их последующим математико-статистическим анализом. КИГ регистрировали на отечественном полианализаторе в одном отведении с точностью интервалов R-R 0,02 сек. 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.

Выделяли типы вегетативных регуляций: симпатикотонию с показателями ИН, равным $189,0 \pm 29,8$ усл. ед., островершинными гистограммами, равносторонним узким основанием; нормотонию – с ИН, равным $110 \pm 24,5$ усл. ед., одно- и двухвершинными гистограммами; парасимпатикотонию – с ИН, равным $40,3 \pm 16,4$ усл. ед., с многовершинными, уплощенными гистограммами, смещенными по оси распределения интервалов R-R вправо.

Статистическую обработку данных проводили на персональном компьютере типа IBM с использованием программы Microstat Copyright, 1985; Ecosoft. Inc. Критический уровень достоверности различий принимался равным 0,05 – 0,001. Анализировали корреляционные связи между параметрами функциональных систем (ФС) на уровне внутрисистемных и межсистемных взаимоотношений. Оценивали количество связей («плотность» взаимодействия), уровень «силы» корреляций (при коэффициенте корреляции 0,9-0,7 – сильный; 0,6-0,4 – средней силы; 0,3 – слабый), 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 [8, 13, 14].

Пациентов с первичным пиелонефритом было 63 (45%), с вторичным – 77 (55%), с острым процессом – 25 детей (18%), с обострением хронического заболевания – 115 (82%). Результаты УЗИ и рентгеновского обследования позволили уточнить морфологические особенности мочевыделительной системы: аномалии или пороки развития выявлены у 46 больных (32,8%), пузырно-мочеточниковый рефлюкс – у 17 детей (12,1%), нейрогенный мочевой пузырь – у 15 человек (10,7%), хронический цистит – у 10 пациентов (7,1%). На этом фоне у 19 человек (13,5%) отмечен энурез, у 14 больных (10%) выявлена кристаллурия.

Из сопутствующих пиелонефриту заболеваний чаще всего диагностировали вегето-сосудистую (ВСД) (64,3%), реже – хронический тонзиллит (30,7%), кариес зубов – (20,7%), дисбактериоз кишечника (20%), лямблиоз кишечника (20%), хронические заболевания желудка (13,5%), вульвит (13,5%).

Нарушение функций почек в острую стадию заболевания имели 124 больных (88,5%), что проявлялось снижением скорости фильтрации (ниже 70 мл/мин у 29,3% больных вторичным пиелонефритом и у 26,2% – первичным), транзиторным усилением фильтрации (свыше 120 мл/мин у 26,8% больных вторичным и у 18,2% – первичным пиелонефритом). У 64,7% детей вторичным пиелонефритом и у 25% – первичным пиелонефритом отмечалось транзиторное снижением реабсорбции воды (ниже 98%). Гипо- или изостенурию выявляли у 32,9% детей с вторичным и у 22,7% – первичным пиелонефритом, никтурию соответственно у 50% и 38,8% больных. По данным радиоизотопной ренографии нормальная канальцевая функция имела место только у 29 детей (20,7%). В активную стадию пиелонефрита отмечалась небольшая протеинурия ($0,05 \pm 0,03$ г/л), в исследованиях по Нечипоренко лейкоцитурия составила $37,6 \pm 10,2 \times 10^3$, в анализах по Каковскому – Аддису – $11,34 \pm 0,87 \times 10^6$ в сутки, лейкоцитурия носила нейтрофильный характер. Значителен удельный вес больных, имевших транзиторную микрогематурию – 48,3%, чаще на фоне кристаллурии. Диагностическая бактериурия обнаружена у 56% больных, доминирующей флорой была неэнтеропатогенная *B. Coli*, реже выделялись *Klebsiella*, *Protei*, энтеробактерии. Флора мочевых путей, как правило, была устойчива к антибиотикам. Реже всего отмечалась устойчивость к гентамицину.

Среди обследованных не было больных с хронической почечной недостаточностью. Показатели почечного гомеостаза и функциональные лабораторные тесты указывали на сохранность почечных функций жизнеобеспечения: показатель креатинина крови составил $56,98 \pm 0,99$ мкмоль/л (44,25 – 83,05 мкмоль/л), креатин мочи – $49,41 \pm 0,79$ мкмоль/л (39,2 – 73,7 мкмоль/л), мочевины крови – $5,1 \pm 0,13$ ммоль/л (2,9–6,2 ммоль/л) при СКФ – $97,41 \pm 3,28$ мл/мин (45 – 159 мл/мин), реабсорбции – $97,67 \pm 0,13\%$ (96,5– 99%).

Активность воспалительного процесса характеризовали следующие показатели крови: лейкоциты крови $7,18 \pm 0,48 \times 10^9$, нейтрофилы – $3,9 \pm 0,56 \times 10^9$, лимфоциты – $2,30 \pm 0,24 \times 10^9$, моноциты – $0,30 \pm 0,02 \times 10^9$, сывороточные ЦИК – $0,65 \pm 0,026$ усл.ед., IgM – $1,86 \pm 0,12$ г/л, IgA – $1,59 \pm 0,18$ г/л, IgG – $16,62 \pm 0,77$ г/л.

Показатели свертывающей системы крови в активной стадии заболевания отражали тенденции к гиперкоагуляции, что определялось ук-

рочением времени свертывания крови, высокой плотностью кровяного сгустка, замедлением фибринолиза.

Больные пиелонефритом получали этиотропную и патогенетическую терапию. При высокой выраженности воспаления назначали антибиотики с учетом чувствительности флоры мочи, а при отсутствии положительного высева – по клиническому эффекту с учетом доминирующей флоры пиелонефрита у больных на данном этапе. При снятии интоксикации продолжали лечение уросептиками. При удовлетворительном состоянии и на старте лечения назначали уросептики. Продолжительность антибактериальной терапии определялась индивидуальными характеристиками течения заболевания в соответствии с существующей на сегодня тактикой длительной терапии. В терапию включали витамины группы В, Е, при выходе в ремиссию – А. При выявлении кристаллурии назначали общепринятую патогенетическую терапию на фоне диеты. Все больные получали лечение сопутствующих заболеваний. При диагностировании ВСД использовали лечебную тактику, соответствующую типу вегетативной дистонии.

Купирование воспаления к выписке из стационара достигнуто у 92% больных.

РЕЗУЛЬТАТЫ

С учетом типов вегетативных регуляций и системной кардиогемодинамики были проанализированы результаты функциональных исследований мочеобразовательной, гемопоэтической, иммунной, гемокоагуляционной функциональных систем, характер их взаимодействий. При этом учитывали, что нормотония является отражением равновесия вегетативных механизмов регуляции [6,8,12], поэтому характеристики функциональных систем при этом типе вегетативного баланса в дальнейшем рассматривали, как контрольные.

У больных пиелонефритом с нормотонией заболевание имело как острое (13,6%), так и хроническое (86,4%) течение. Преобладающим был вторичный пиелонефрит (69,6%). У 36,3% он был обусловлен наличием пороков или аномалий развития органов мочевой системы, у 27,7% – дисметаболическими нарушениями обмена.

У 62% детей отмечен отягощенный по наследственным заболеваниям анамнез, в котором первое ранговое место занимают болезни сердечно-сосудистой системы (41%). Реже отмечены нефропатии (24%) и хронические заболевания желудочно-кишечного тракта

Таблица 1

Функциональные показатели почек по данным радиоизотопной ренографии при пиелонефрите с нормотонией

Показатель функции почек	Правая почка $\bar{X} \pm m$	Левая почка $\bar{X} \pm m$	Здоровые (правая; левая) $\bar{X} \pm m$
$T_{\max}$, мин	$3,2 \pm 0,9$	$3,0 \pm 1,1$	$3,7 \pm 0,14; 3,3 \pm 0,17$
$T_{1/2}$, мин	$9,2 \pm 4,4$	$7,1 \pm 3,2$	$4,9 \pm 4,35; 4,3 \pm 0,2$
СМ, усл.уд.	$1,9 \pm 1,0$	$1,7 \pm 0,6$	$1,6 \pm 0,04; 1,5 \pm 0,03$
ОКС, %	$81,6 \pm 13,0$	$79,2 \pm 13,4$	$90,0 \pm 4,15; 86 \pm 4,53$
МС, %	$19,1 \pm 2,2^*$	$15,5 \pm 4,6^*$	$25,0 \pm 1,37; 28,0 \pm 1,4$
МЭ, %	$19,8 \pm 2,4^*$	$16,0 \pm 4,6^*$	$24,0 \pm 1,43; 28,0 \pm 1,4$
СКФ, мл/мин.	$98,4 \pm 25,0$ мл/мин		80-120 мл/мин**
Реабсорбция, %	$97,7 \pm 0,3$ %		86 - 94%**
Креатинин крови, мкмоль/л	$53,2 \pm 7,3$ мкмоль/л		44-46 мкмоль/л**

Примечания. * - различия со здоровыми ($p < 0,05$); ** - показатели здоровых - по Неверовой Л.Г., Яковлеву Д.В., 1977, Игнатовой М.С., 1982.

(24%). В раннем возрасте 57% больных имели сниженную резистентность и наблюдались как часто и длительно болеющие дети. На момент обследования и лечения 50% детей имели сопутствующие пиелонефриту заболевания: ВСД (50%), урогенитальные заболевания (39,3%), хронические болезни желудочно-кишечного тракта (34,8%), хронический тонзиллит (31,8%).

Клинически наиболее часто заболевание проявлялось интоксикацией (71,2%), боль в

животе отмечена у 39,3% больных, боль в пояснице, положительный симптом поколачивания - у 19,6%, визуальные изменения мочи - у 19,6%. Диагностическая бактериурия выявлена у 21,2% больных, у всех больных она была обусловлена *B. Coli*.

Комплексное обследование позволило констатировать нарушение функций почек в активной стадии пиелонефрита у 81,8% детей. Не отмечено статистически достоверной разницы показателей функций почек при сравнении острого и хронического течения заболевания. По результатам статистического анализа параметры функций правой и левой почек, определенные методом РРГ, не имеют значимых различий между собой, хотя отличаются от здоровых по показателям МС и МЭ (табл.1). Анализ корреляционной матрицы показал, что внутрисистемные корреляционные связи параметров функций почек представлены сильными (20), средней силы (13) и слабыми (3) корреляциями (рис.1). Следовательно, значимые связи являются оп-

Таблица 2

Сравнительная характеристика корреляционных связей между показателями функциональных систем у больных пиелонефритом 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	36	1,5	10,1	20	13	3	24	1,5	3,0	12	8	4	21	0,7	-	7	9	5
Функций почек и ВНС	22	1,1		11	10	1	17	0,5		4	8	5	10			0	7	3
КГД	11	1,7		7	5	0	8	1,0		3	3	2	6			4	0	2
КГД и ф. почек	6			0	3	3	3			0	2	1	5			0	5	0
КГД и ВНС	11	0,2		1	10	0	4			0	0	4	16	0,6		6	9	1
Гемопозза	7	0,7		2	3	2	8	1,0		4	4	0	8	0,2		1	5	2
Гемопозза и функций почек	5			0	2	3	8	6,0		6	1	1	8	2,0		2	1	5
Гемопозза и ВНС	9			0	3	6	13	3,5		7	2	4	11	0,14		1	7	3
Иммунитета	6			0	5	1	10			10			12	1,2		5	4	3
Иммунитета и функций почек	2			0	0	2	7	1,0		3	3	1	9	0,14		1	7	1
Иммунитета и ВНС	9	0,12		1	8	0	12	2,6		8	3	1	9	0,4		2	5	2
Иммунитета и гемопозза	11	0,16		1	6	4	20	2,0		12	6	2	19	0,36		4	11	4
Гемокоагуляции	18	3,5		14	4	0	16	1,2		5	4	7	9	0,7		3	4	2
Гемокоагуляции и функций почек	48	0,8		20	23	5	30	0,4		7	15	8	46	0,4		11	24	11
Гемокоагуляции и ВНС	15	2,0		6	3	6	14	0,4		4	10	0	17	0,3		3	11	3
ВСЕГО, %	216	0,85		83	97	36	194	1,23		85	69	40	206	0,45		50	109	47

Нормотония: Всего сильных связей - 83 (38,4%), (прямые - 45, обратные - 38). Внутрисистемные - 43 (52,4%): прямые - 28 (65,1%), обратные - 15 (34,8%). Межсистемные - 40 (48,1%): прямые - 17 (42,5%), обратные - 23 (57,5%). Симпатикотония: Всего сильных связей - 85 (43,8%), (прямые - 29, обратные - 56). Внутрисистемные - 34 (40%): прямые 14 (41,1%), обратные - 20 (58,8%). Межсистемные - 51 (60%): прямые - 15 (29,4%), обратные - 36 (70,5%). Парасимпатикотония: Всего сильных связей - 50 (24,2%), (прямые - 25, обратные - 35). Внутрисистемные - 20 (40%): прямые - 15 (75%), обратные - 5 (25%). Межсистемные - 30 (60%): прямые - 10 (33,3%), обратные - 20 (66,6%). Обозначения: П - «плотность», Ж - «жесткость», А - ауторегуляция, С - сильные корреляции, СС - средней силы корреляции, СЛ - слабые корреляции.

ределяющими в консолидации эффекторов мочеобразовательной системы при нормотонии, они отмечены между всеми одноименными РРГ показателями правой и левой почек. Между показателями, отражающими разные функции правой и левой почек, чаще отмечены связи средней силы. Преобладание сильных корреляций определило величину «жесткости» взаимодействия показателей – 1,53. Соотношение между обратными и прямыми корреляционными связями равно 0,17 (табл. 2). Наличие корреляционных связей между показателями функций правой и левой почек может рассматриваться как свидетельство синхронности механизмов мочеобразования парного органа у больных с нормотонией.

Установлено, что межсистемные взаимоотношения параметров функций почек и вегетативного баланса прослеживаются на уровне сильных (11) и средней силы (10) корреляций, слабая связь установлена в одной зависимости (см. рис. 1). Преобладание значимых по «силе» корреляционных связей в данном функциональном блоке свидетельствует о наличии механизмов регуляции вегетативной нервной системой (ВНС) процесса мочеобразования.

Отмечено, что при сбалансированном типе вегетативных регуляций могут встречаться разные типы системной кардиогемодинамики (КГД), чаще – эукинетический (ЭуК), реже – гиперкинетический (ГрК) и гипокINETический (ГоК). Анализ корреляционной матрицы показал, что параметры функций почек взаимосвязаны с показателями гемодинамики по-разному в типах КГД. При пиелонефрите с нормотонией и ЭуК типом кровотока взаимодействия параметров функций почек и КГД реализуются на уровне сильных и средней силы корреляций (показатель фильтрации – ФИ коррелирует с показателями СИ ($r = -0,8$), УО ($r = -0,7$), МОК ($r = -0,8$), ОПСС ($r = +0,8$), УПСС ($r = +0,8$), СГД ($r = -0,4$), показатель реабсорбции – РЕ – с показателями СГД ($r = -0,5$), МОК ($r = -0,3$), что обеспечивает средней силы прямую связь показателей ФИ и РЕ ($r = +0,5$). У больных с ГрК типом КГД, по сравнению с ЭуК типом, межсистемные связи функциональных параметров почек и кровотока, внутрисистемные связи показателей функций почек ослабевают: отмечены корреляционные связи между ФИ и ЧСС ($r = -0,5$), ОПСС ($r = -0,3$), СГД ($r = +0,3$), показателем РЕ и МОК ($r = +0,3$), СИ ($r = +0,4$), ОПСС ($r = +0,3$). В этом функциональном блоке показатели функций почек ФИ и РЕ нахо-

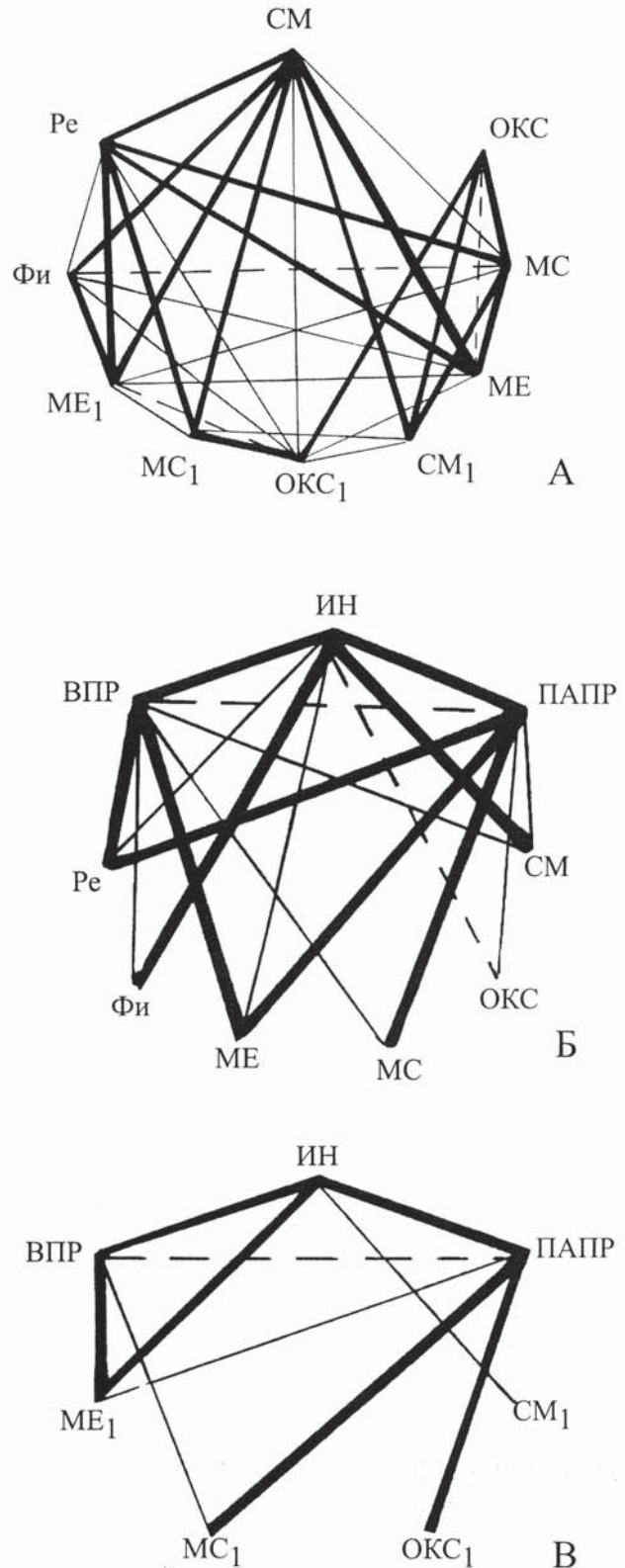


Рис. 1. Характеристика внутрисистемных взаимосвязей показателей функций почек (А) и межсистемных связей показателей функций почек и вегетативного баланса (Б – правая почка, В – левая почка) у больных пиелонефритом с нормотонией.

Обозначения: толстые линии – сильные связи, тонкие линии – связи средней силы, пунктирные линии – слабые связи. СМ – секреторная мощность, ОКС – общая концентрационная способность, МС – минутная секреция, МЕ – минутная экскреция, ФИ – клубочковая фильтрация, РЕ – канальцевая реабсорбция.

дятся в слабых взаимосвязях ($r = +0,3$). У больных с Гок типом КГД, по сравнению с Эук типом, увеличивается число межсистемных связей параметров функций почек и кровотока, возрастает удельный вес сильных связей, что свидетельствует о напряжении механизмов взаимодействия [8]: показатель ФИ связан с показателями СИ ($r = -0,8$), УО ($r = -0,8$), МОК ($r = -0,8$), ОПСС ($r = +0,7$), УПСС ($r = +0,7$), а показатель РЕ – с УО ($r = +0,6$), МОК ($r = +0,6$), СИ ($r = +0,6$), ОПСС ($r = -0,7$), УПСС ($r = -0,7$), СГД ($r = -0,3$). Однако это «напряжение» неэффективно, так как в данном функциональном блоке «сила» взаимодействия показателей функций почек (ФИ – РЕ) ослабевает ($r = -0,3$). Анализ взаимоотношений функциональных систем мочеобразования и кардиогемодинамики позволяет сделать вывод, что в условиях одинаковой активности регуляторных систем (нормотонии) механизмы регуляции функций почек реализуются неравнозначно при разных типах КГД. Оптимальны они при Эук типе, так как обеспечивают наиболее тесную связь параметров функций почек.

У больных с нормотонией показатели активности воспалительного процесса (протеинограммы, гемограммы, иммунограммы, гемокоагуляции) не имели статистически значимых различий в активной фазе заболевания при остром и хроническом течении пиелонефрита. Как показал анализ корреляционной матрицы, внутрисистемные связи параметров гемопоза и иммунитета реализуются преимущественно на уровне средней силы (8 из 13), а гемокоагуляции – на уровне сильных корреляций (14 из 18). Межсистемные взаимоотношения параметров функций почек и показателей изученных функциональных систем реализуются преимущественно на уровне корреляций средней силы и слабых (61 из 80 – см. табл. 2).

Общее число связей между показателями всех изученных функциональных систем – 216. Сильные корреляции составляют 38,4% (83), средней силы – 44,9% (97), слабые – 16,6% (36). «Жесткость» взаимодействия функциональных параметров равна 0,85.

Среди сильных связей 45 (54,2%) – прямые, 38 (45,7%) – обратные. «Плотность» внутрисистемных сильных корреляционных связей параметров функций почек равна 20, число прямых (10) и обратных (10) уравновешено. Сумма внутрисистемных сильных связей всех изученных функциональных систем – 43, из которых 28 (65,1%) прямые, 15 (34,8%) – обратные. Сумма

межсистемных сильных связей всех изученных функциональных систем – 40 (48,1%), из которых 17 (42,5%) – прямые, 23 (57,5%) – обратные (см. табл. 2).

Течение пиелонефрита с нормотонией у всех больных было гладким, без осложнений, нормализация лабораторных параметров активности наступила в среднем через 18 дней от начала заболевания. Рецидивы заболевания при 2-летнем катамнезе отмечены у 5 (7,5%) больных с вторичным пиелонефритом и хроническим течением заболевания.

Симпатикотонический тип вегетативных регуляций отмечен у 41 больного пиелонефритом. В этой группе детей, по сравнению с контролем, в 1,4 раза чаще отмечался отягощенный по заболеваниям наследственный анамнез, был выше удельный вес сопутствующей пиелонефриту патологии, среди которой чаще диагностировались ВСД (в 1,7 раза), урогенитальные заболевания (в 2,6 раза), хронические заболевания желудочно-кишечного тракта (в 1,4 раза), аллергии (в 3 раза), ожирение (в 2,9 раза).

Как и в контроле, среди больных с симпатикотонией преобладали дети с хроническим течением заболевания (83%). Наиболее частым клиническим симптомом, как и в контроле, была интоксикация (80,4%), некоторые клинические проявления которой встречались чаще, чем в контроле (повышение температуры тела, увеличенная печень). Диагностическая бактериурия отмечена в 1,6 раза чаще у больных с симпатикотонией, доминирующей флорой мочевых путей была *V. Coli*. Удельный вес больных, имеющих нарушение функций почек, был в 1,13 раза выше, чем в контроле (92,3%). У больных с симпатикотонией в 1,3 раза чаще выявляли никтuriю, в 2,1 раза чаще гипо- или изостениурию, в 1,6 раза чаще транзиторную микрогематурию. Сопоставление показателей функций почек у пациентов с разными вариантами вегетативных регуляций позволило отметить тенденцию к более выраженному снижению функций почек у больных с симпатикотонией, при этом функции, обеспечивающие почечный гомеостаз, как и в контроле, не нарушались.

При сопоставлении корреляционных матриц у больных с симпатикотонией, по сравнению с контролем, установлено снижение в 1,5 раза числа корреляций между параметрами функций почек (с 36 до 24) при неизменной «жесткости» (1,5) (см. табл. 2). Теряются связи между одноименными РРГ – показателями правой и левой почек (см. рис. 2). Изменяется уровень ауторегуляторных процессов деятельности почек (в 3 раза уве-

личивается число обратных связей), что может расцениваться как дезинтеграция внутрисистемных взаимоотношений эффекторов почек в условиях симпатикотонии.

Изменяется уровень межсистемного взаимодействия показателей функций почек с параметрами вегетативного баланса: общее число связей в этом функциональном блоке снижается в 1,4 раза, «жесткость» связей – в 1,3 раза (см. рис. 2). В функциональном блоке, объединяющем системы мочеобразования, вегетативного баланса и кардиогемодинамики, по сравнению с контролем, отмечены дезинтеграция внутри- и межсистемного взаимодействия, что отражает снижение «плотности» корреляционных связей в 1,9 раза, при одновременном увеличении «жесткости» взаимодействий в 1,2 раза (см. табл. 2).

Межсистемные связи параметров функций почек с показателями белкового спектра крови, гемопоза, иммунитета, гемокоагуляции имеют разнонаправленные тенденции.

В группах сравнения не отмечено статистически значимой разницы показателей протеинограммы. Однако в данном функциональном блоке (по сравнению с контролем) отмечено напряжение внутрисистемных связей между параметрами белкового спектра крови и межсистемных взаимоотношений показателей белков крови и функций почек и параллельное снижение внутрисистемных связей показателей функций почек. Последнее в определенной степени объясняет тенденции к снижению функциональных возможностей почек у больных ПН с симпатикотонией по сравнению с нормотонией.

У больных с симпатикотонией в активной стадии пиелонефрита, по сравнению с контролем, отмечены более выраженные реакции периферической крови, различия в показателях иммунитета (рис. 3 и 4). При этом на фоне общей тенденции этой группы больных – снижения прочности взаимодействия параметров функций почек – отмечены напряжение и дисбаланс межсистемных отношений показателей функций почек, гемопоза и иммунитета. Общее число внутри- и межсистемных связей повышается в этих функциональных блоках в 1,6 раза, резко нарастает «жесткость» взаимоотношений параметров (см. табл. 2).

У больных с симпатикотонией, как и в контроле, в активной стадии пиелонефрита отмечена гиперкоагуляция, при этом показатель плотности кровяного сгустка статистически значимо отличается от такового при нормотонии ($p < 0,01$). Общее число внутри- и межсис-

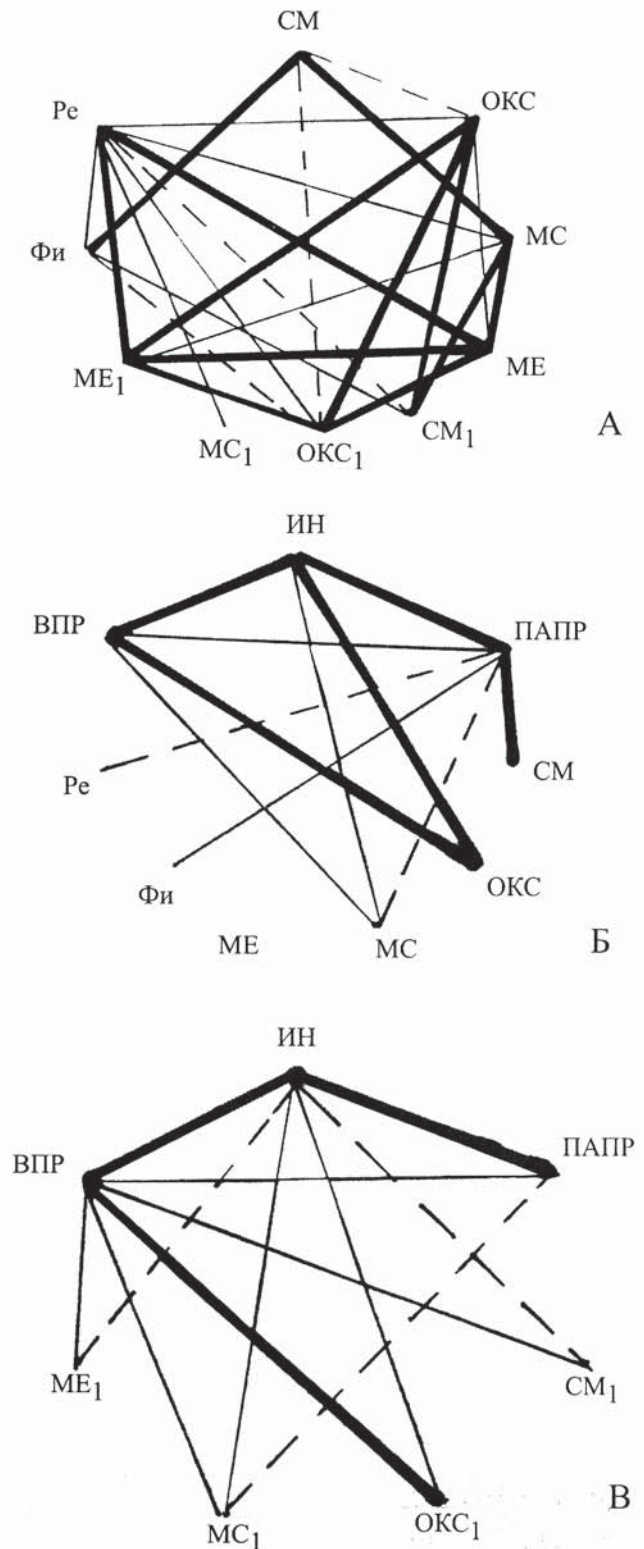


Рис. 2. Характеристика внутрисистемных взаимосвязей показателей функций почек (А) и межсистемных связей показателей функций почек и вегетативного баланса (Б – правая почка, В – левая почка) у больных пиелонефритом с симпатикотонией.

Обозначения: толстые линии – сильные связи, тонкие линии – связи средней силы, пунктирные линии – слабые связи. CM – секреторная мощность, OKC – общая концентрационная способность, MC – минутная секреция, ME – минутная экскреция, ФИ – клубочковая фильтрация, PE – канальцевая реабсорбция.

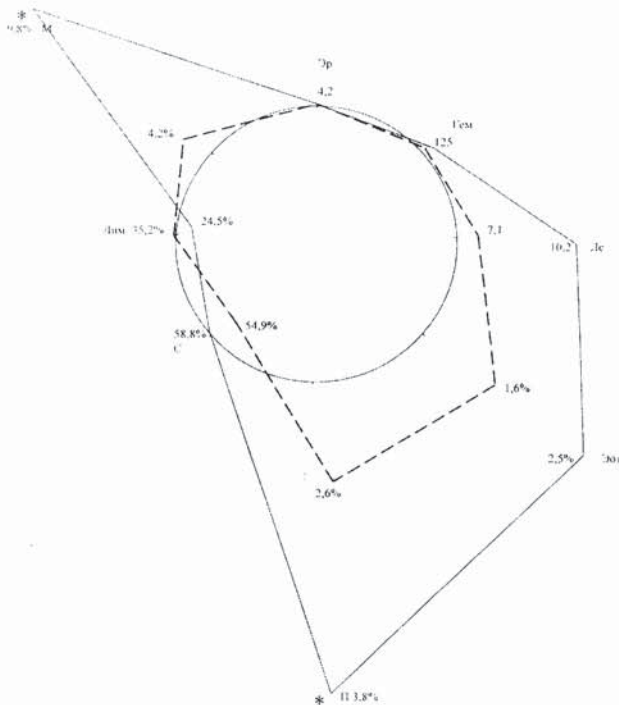


Рис. 3. Характеристика гемограммы при остром и хроническом течении пиелонефрита с симпатикотонией.

Обозначения: сплошная – острое течение, пунктирная – хроническое течение, радиус круга – показатели при нормотонии, * – статистически достоверные различия показателей. Эр – эритроциты, Гем – гемоглобин, Ле – лейкоциты, Эоз – эозинофилы, П – палочкоядерные нейтрофилы, С – сегментоядерные нейтрофилы, Лим – лимфоциты, М – моноциты.

темных связей в этом функциональном блоке, по сравнению с контролем, снижается в 1,4 раза, показатель «жесткости» снижается в 2,4 раза.

У больных с симпатикотонией, по сравнению с нормотонией, отмечены качественные отличия взаимосвязей показателей функций почек и изученных функциональных систем: часть связей между параметрами сохраняется, часть исчезает, часть формируется вновь.

Общее число корреляционных связей всех изученных систем при симпатикотонии – 194, из которых 85 (43,8%) – сильные, 69 (35,5%) – средней силы, 40 (20,6%) – слабые. «Жесткость» взаимодействия составила 1,23. Общее число связей снижено, по сравнению с контролем, на 10,2%.

Сумма сильных корреляционных связей всех изученных функциональных систем у больных пиелонефритом с симпатикотоническим типом вегетативных регуляций по сравнению с контролем увеличилась на 5,4%, при этом число прямых корреляций снизилось в 1,55 раза (29 – 34,1%), обратных – увеличилось в 1,47 раза (56 – 65,8%). Эти тенденции отмечены как на уровне внутри-, так и межсистемных связей: сумма внутрисистемных сильных связей всех изученных систем – 34 (40,0%), из которых прямые – 14 (41,1%), обратные – 20 (58,8%). Сумма межсистемных

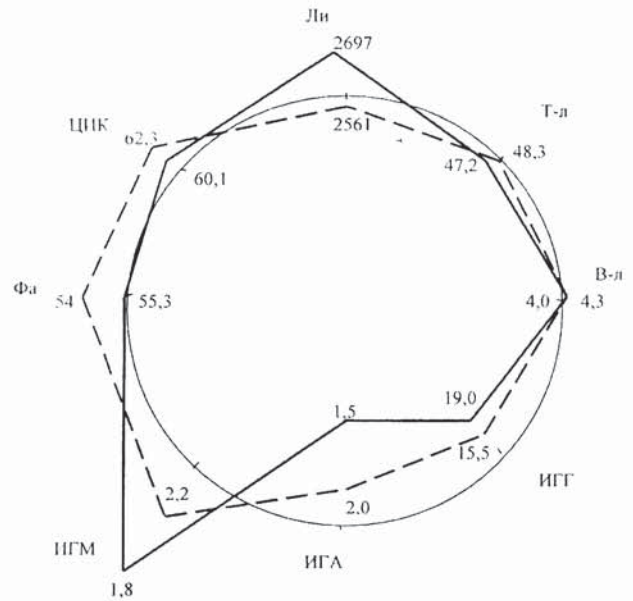


Рис. 4. Характеристика иммунитета при остром и хроническом течении пиелонефрита с симпатикотонией.

Обозначения: сплошная линия – острое течение, пунктирная линия – хроническое течение, радиус круга – показатели иммунитета при пиелонефрите с нормотонией.

Ли – абс. количество лимфоцитов, Т-л – Т-лимфоциты, ИГГ – иммуноглобулины класса G, ИГА – иммуноглобулины класса A, ИГМ – иммуноглобулины класса M, Фа – фагоцитоз, ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы.

сильных связей всех изученных функциональных систем – 51 (60%), из которых – 15 прямые (29,4%), 36 – обратные (70,5%).

Таким образом, в структуре общего количества корреляционных связей параметров функци-

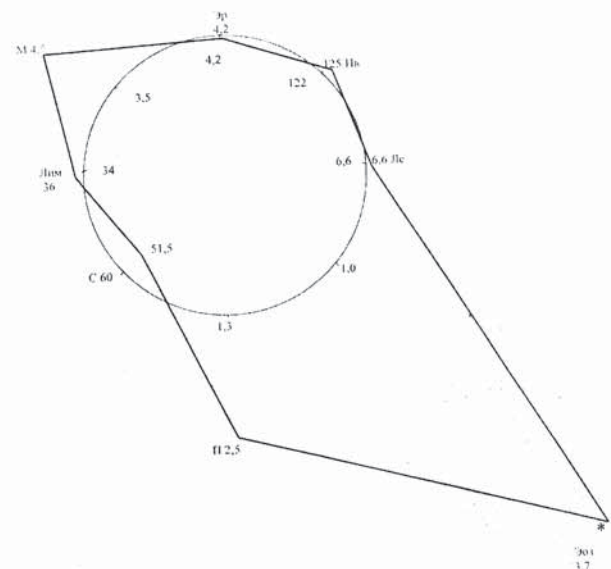


Рис. 5. Сравнительная характеристика показателей гемограммы при хроническом пиелонефрите с парасимпатикотонией и нормотонией.

Обозначения: сплошная линия – парасимпатикотония, радиус круга – нормотония, * – статистически значимые различия показателей.

Эр – эритроциты, Гем – гемоглобин, Ле – лейкоциты, Эоз – эозинофилы, П – палочкоядерные нейтрофилы, С – сегментоядерные нейтрофилы, Лим – лимфоциты, М – моноциты.

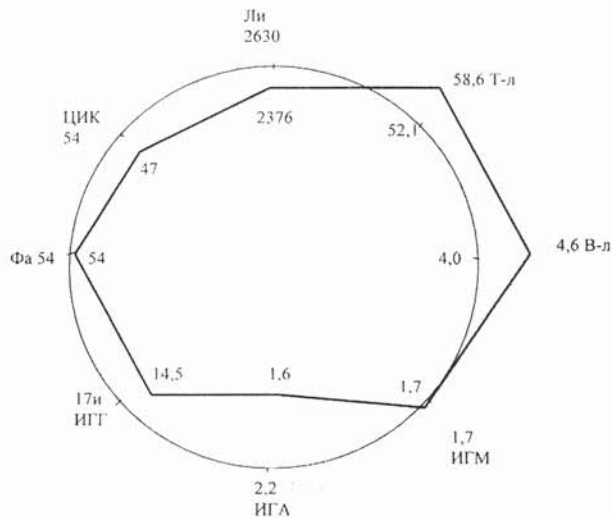


Рис. 6. Сравнительная характеристика иммунитета при хроническом пиелонефрите с парасимпатикотонией и нормотонией. Обозначения: сплошная линия – парасимпатикотония, радиус круга – нормотония. Ли – абс. количество лимфоцитов, Т-л – Т-лимфоциты, В-л – В-лимфоциты, ИГГ – иммуноглобулины класса G, ИГА – иммуноглобулины класса A, ИГМ – иммуноглобулины класса M, ФА – фагоцитоз, ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы.

ональных систем при пиелонефрите с симпатикотонией преобладают обратные корреляции, в контроле – прямые.

У больных пиелонефритом с симпатикотонией купирование симптомов активности воспаления отмечалось в среднем на 22-й день от начала заболевания, рецидивы обострения при 2-летнем катамнезе отмечены у 7 человек (17%).

Больные пиелонефритом с парасимпатикотонией в сравнении с контролем чаще в 1,3 раза имеютотягощенную по заболеваниям наследственность, в которой первые ранговые места занимают заболевания желудочно-кишечного тракта и нефропатии. Из сопутствующих пиелонефриту чаще других отмечены урогенитальные заболевания (70,5%), что в 1,8 раза чаще, чем в контроле, и ВСД (64,7%, в 1,3 раза чаще контроля), аллергии (в 2 раза чаще), ожирение (в 1,6 раза чаще).

Все больные этой группы имели хроническое течение пиелонефрита, нарушение функций почек в активной стадии болезни отмечено у 73,5% (25 чел.) больных.

У больных с ваготонией пиелонефрит наиболее часто манифестировался симптомами интоксикации (58,8% больных), при этом, по сравнению с контролем, чаще отмечены боли в животе – в 1,2 раза, боли в пояснице – в 1,64 раза, увеличение печени – в 3 раза, функциональный шум сердца – в 1,54 раза.

Сравнение функциональных характеристик почек с контролем показало, что почки больных ПН с ваготонией обеспечивают физиоло-

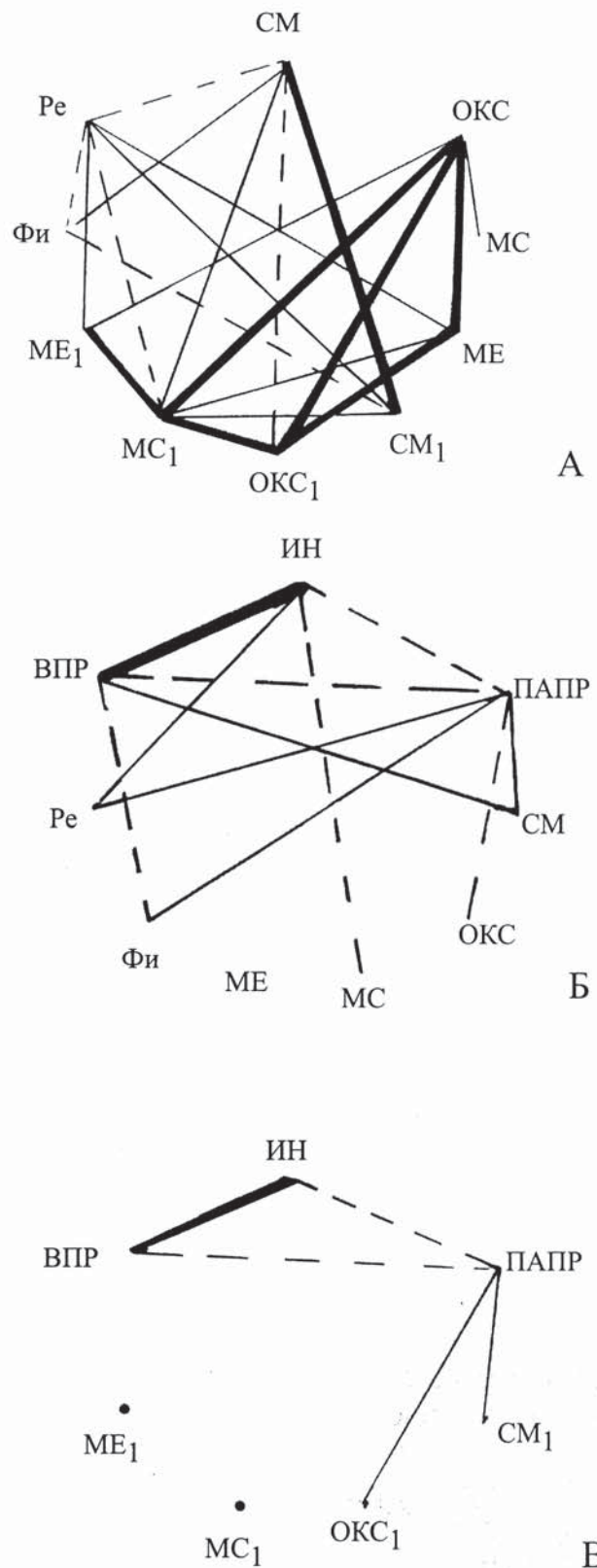


Рис. 7. Характеристика внутрисистемных взаимосвязей показателей функций почек (А) и межсистемных связей показателей функций почек и вегетативного баланса (Б – правая почка, В – левая почка) у больных пиелонефритом с парасимпатикотонией.

гические параметры гомеостаза по уровню креатинина крови ($58,3 \pm 12,1$ мкмоль/л), креатинина мочи ($56,1 \pm 10,1$ мкмоль/л), мочевины крови ($4,7 \pm 1,4$ ммоль/л), при клубочковой фильтрации $93,9 \pm 27,7$ мл/мин, канальцевой реабсорбции $97,5 \pm 0,5\%$. Никтурия и гипо- или изостенурия отмечены в 1,3 раза реже, чем в контроле. Тем не менее, показатели РРГ – МС и МЭ по сравнению с нормотонией имеют статистически значимые различия ($p < 0,01$). Диагностическая бактериурия выявлена у 20,5% больных с парасимпатикотонией, что не отличается от контроля.

Анализ корреляционных матриц показал, что при парасимпатикотонии, по сравнению с нормотонией, отмечается одновременное снижение в 1,7 раза «плотности» (общее число корреляций 21) и в 2 раза «жесткости» связей между параметрами функций почек (табл. 2). При этом отмечено снижение числа сильных корреляций (с 20 до 7) за счет прямых (с 10 до 7) и обратных (с 10 до 0). В данном функциональном блоке снижается уровень взаимодействия показателей ФИ и РЕ (коэффициент корреляции снижается с $+0,6$ до $+0,3$) (рис. 5).

В межсистемных взаимоотношениях параметров функций почек и вегетативного баланса сильные связи отсутствуют, тогда как в контроле они представлены 11 корреляциями. Следовательно, взаимодействие параметров функций почек и вегетативного баланса ослабевает (общее число связей снижается в 2,2 раза), оно осуществляется на уровне средней силы и слабых корреляций, в то время как при нормотонии – на уровне сильных и средней силы (см. табл. 2). Это свидетельствует о нарушении саморегуляции и вегетативной регуляции функциональной системы мочеобразования у больных пиелонефритом с парасимпатикотоническим типом вегетативных регуляций.

О нарушении процессов взаимодействия функциональных систем организма при парасимпатикотонии свидетельствуют дезинтеграция внутри- и межсистемных взаимоотношений в блоке системного кровотока и функций почек: при снижении числа корреляций отмечено повышение «жесткости» взаимодействия показателей КГД и функций почек.

Анализ показал, что параметры белкового спектра крови, гемопоэза, иммунитета и гемокоагуляции в группах сравнения статистически значимых различий не имеют (рис. 6 и 7), но межсистемные связи показателей функций почек и вышеперечисленных функциональных си-

стем имеют, по сравнению с контролем, разнонаправленные тенденции.

Прочность связей параметров функций почек с показателями гемопоэза и иммунитета находится в состоянии неэффективного напряжения (увеличивается «плотность» корреляций в 1,6 и 4,5 раза и «жесткость» взаимодействия), так как при этом не обеспечивается усиление прочности внутрисистемной связи функциональных показателей почек. Межсистемные связи параметров функций почек и гемокоагуляции различаются с контролем незначительно по «плотности» корреляций (соответственно 46 и 48), но значительно – по «жесткости» взаимоотношений (0,45 и 0,86 соответственно) (см. табл. 2).

Взаимоотношения показателей функций почек с другими функциональными системами претерпевают при ваготонии качественные изменения: часть связей сохраняется, часть теряется, часть формируется вновь.

Все вышеописанное позволяет расценивать парасимпатикотонию как менее благоприятный вариант в обеспечении механизмов регуляции функций почек по сравнению с нормотонией.

При ваготонии общее число связей между параметрами изученных систем равно 206, что на 4,7% ниже контроля. Общее число сильных внутри- и межсистемных связей равно 50, что ниже контроля в 1,66 раза. Эти отличия обусловлены снижением как прямых, так и обратных корреляций. В структуре общего числа сильных корреляционных связей прямых – 25 (50,0%), обратных – 25 (50,0%), в контроле соответственно 54,2% и 45,7%.

Общее число внутрисистемных связей – 20 (40,0%), из них 15 – прямые (75%), 5 – обратные (25%). По сравнению с контролем общее число внутрисистемных связей снижено в 2,1 раза, однако, как и в контроле, преобладающими в их структуре являются прямые корреляции.

Общее число межсистемных связей 30 (60,0%), из них 10 – прямые (33,3%, ниже контроля в 1,7 раза), 20 – обратные (66,6%, выше контроля 1,3 раза).

Больные пиелонефритом с парасимпатикотонией купировали активность воспаления в среднем на 20-й день от начала болезни. При 2-летнем наблюдении в анамнезе рецидивы отмечены у 4 человек (11,7%).

ОБСУЖДЕНИЕ

У 140 больных пиелонефритом изучены системные механизмы организации получения полезного результата деятельности функциональных

систем организма (регуляторной, кардиогемодинамической, мочеобразовательной, иммунной, гемопозитической, гемокоагуляционной) с учетом многокомпонентного внутри- и межсистемного взаимодействия эффекторов функциональных систем.

Применен метод комплексного системно-количественного исследования иерархической организации, структуры, закономерностей и механизмов внутри- и межсистемного взаимодействия гомеостатических функциональных систем [2, 7, 8, 12, 13, 14] на модели пиелонефрита у детей школьного возраста.

У всех обследованных больных пиелонефрит, независимо от характера течения болезни (острое или хроническое), в активной стадии заболевания при констатации нарушений функций почек, по данным лабораторных тестов, протекал без нарушений гомеостаза. Вопросы формирования и реорганизации системных механизмов регуляции функций почек, определяющие индивидуально-типологические особенности сохранения гомеостаза при пиелонефрите у детей школьного возраста при отсутствии ОПН и ХПН, изучены нами впервые.

Установлено, что индивидуально-типологические различия поддержания почечного гомеостаза различны в разных типах вегетативного регулирования и кардиогемодинамики. Они определяются характером полипараметрического взаимодействия эффекторов функциональных систем. Эти взаимодействия проявляются специфическими формами и характеризуются:

1. Структурой организации корреляционных связей.
2. Характером иерархических взаимодействий функциональных систем.
3. Конкретными механизмами внутри- и межсистемного взаимодействия эффекторов гомеостатической деятельности организма.
4. Ролью доминирующих структур в организации этого взаимодействия.

Эти данные являются новыми в представлении о механизмах регуляции функций почек и расширяют представления о типологических различиях функциональных систем организма у детей, установленных ранее [5, 7, 8, 14].

Установлено, что структурную организацию типа определяют состав мобилизованных эффекторов, сила и характер взаимосвязи между ними, формируемые механизмы взаимодействия и их иерархия, различающиеся в типах регуляции при пиелонефрите у детей.

При анализе типологических закономерностей

полипараметрического взаимодействия совокупности эффекторов изученных функциональных систем у больных пиелонефритом проявилась неравнозначность типов вегетативных регуляций. У пациентов с пиелонефритом: внутри- и межсистемные отношения оптимально распределены при нормотоническом типе вегетативных регуляций, обеспечивая консолидацию эффекторов почек. Общее число связей параметров всех изученных функциональных систем у больных пиелонефритом и нормотонией максимальное (216), с преобладанием корреляций средней силы и слабых (133) над сильными (83), последние в структуре общих связей составляют 38,4%. При пиелонефрите с парасимпатикотонией отмечена практически такая же «плотность» взаимоотношений (206), при этом удельный вес сильных связей составил 24,2%. При пиелонефрите с симпатикотоническим типом вегетативных регуляций общее число связей минимальное (194), при этом число сильных корреляций максимальное и составляет 43,8% всех связей. Аналогичный характер взаимодействий параметров функциональных систем отметил О.С. Глазачев [8] у клинически здоровых детей.

У больных пиелонефритом с нормотонией в структуре сильных корреляционных связей преобладают прямые корреляции (54,2 %), у больных с парасимпатикотонией они составляют 50,0%, у детей с симпатикотонией отмечен наиболее низкий удельный вес прямых сильных связей – 32,9%.

Внутрисистемные взаимодействия параметров функциональных систем при пиелонефрите с нормотонией и парасимпатикотонией определяют преимущественно прямые корреляции соответственно (65,1% и 75%), при симпатикотонии их удельный вес снижен и составляет 41,1%. Аналогичные тенденции отмечены и в межсистемных взаимоотношениях: прямые корреляционные связи максимально представлены при пиелонефрите с нормотонией – 42,5%, при парасимпатикотонии они составляют 33,3%, при симпатикотонии – 29,4%.

Снижение «плотности» взаимосвязей с одновременным увеличением удельного веса сильных и обратных корреляций между параметрами функциональных систем при симпатикотонии свидетельствует о напряжении и дезинтеграции взаимоотношений эффекторов функциональных систем у больных с данным типом вегетативных регуляций, что позволяет отнести его в ряд неблагоприятных по форми-

рованию механизмов регуляции функций почек.

Как общее число (36), так и число сильных (20) внутрисистемных связей почечных эффекторов при пиелонефрите с нормотонией является максимальным, при этом прямые (10) и обратные (10) корреляции находятся в состоянии равновесия, показатель ауторегуляции равен 1,0. У больных пиелонефритом с симпатикотонией и парасимпатикотонией число внутрисистемных корреляционных связей эффекторов почек снижено в 1,7 – 1,5 раза по сравнению с контролем, а число сильных связей – в 1,66 – 2,85 раза. Другой особенностью этих взаимодействий является преобладание отрицательных связей при симпатикотонии и отсутствие таковых при ваготонии. Это также позволяет отнести симпатикотонию к наиболее неблагоприятному типу вегетативных регуляций в силу дезинтеграции функций почек.

Параметры кардиогемодинамики по-разному взаимодействуют в типах вегетативной регуляции у больных пиелонефритом. При нормотонии и зукинетическом типе кардиогемодинамики механизмы регуляции функций почек отмечены, как оптимальные.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С позиций теории системогенеза взаимосвязи показателей регуляторной, кардиогемодинамической, иммунной, гемопоетической, гемокоагуляционной систем у детей, больных пиелонефритом, проявляются перестройкой полиэффекторных взаимоотношений функциональных систем гомеостаза. В пределах единой гомеостатической деятельности организма создаются многоуровневые иерархические взаимоотношения эффекторов различных функциональных систем. Величина вклада различных механизмов в общую структуру гомеостатического взаимодействия определяется их местом в функциональной иерархии.

Каждый тип вегетативных регуляций имеет специфические функциональные основы, отличия

которых заключены в формах взаимодействия эффекторов гомеостаза. Выявленные особенности последних позволяют предполагать глубину этих изменений при пиелонефрите у детей.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Баевский Р.М. Прогнозирование состояния на грани нормы и патологии. - М. - 1979. - 295с.
2. Баевский Р.М., Кириллов О.И., Клецкин С.З. Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе. - М: Наука, 1984. - 220с.
3. Борисов И.А. Пиелонефрит // Нефрология/ Ред. И.Е. Тареева. - М.: Медицина, 1995. - Т.2, вып. 1. - С.109-140.
4. Вельтищев Ю.Е. Почечная физиология в возрастном аспекте. // Детская нефрология/ Ред. Игнатова М.С., Вельтищев Ю.Е. - Л.: Медицина, 1982. - С.64-94.
5. Гавриков К.В., Глазачев О.С. Типы организации гемодинамики как критерии донозологической диагностики здоровья младших школьников // Вопросы охраны мат. И детства. - 1991. - №7. - С.73-74.
6. Гавриков К.В., Глазачев О.С. Индивидуальные особенности кардиогемодинамики детей и устойчивость к школьному эмоциональному напряжению // Педиатрия. - 1993. - № 4. - С.44-47.
7. Глазачев О.С. Физиологический анализ эмоционального напряжения и адаптации ребенка шести лет к обучению в школе: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Волгоград, 1988. - 16с.
8. Глазачев О.С. Закономерности мультипараметрического взаимодействия функциональных систем у детей в радиозоологически неблагоприятной среде: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. - М, 1997. - 43с.
9. Игнатова М.С., Вельтищев Ю.Е. Детская нефрология. - Л.: Медицина, 1986. - 527с.
10. Исупов И.Б. Системные закономерности типологических регуляций общего и регионарного кровообращения в различных возрастных группах населения: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - М. 1996. - 24с.
11. Калугина Г.В., Клушанцева М.С., Шехаба Л.Ф. Хронический пиелонефрит // Клиническая медицина. - 1996. - №2. - С.54-56.
12. Лифанова Е.В. Типологические закономерности регуляции кардиогемодинамики взрослого человека: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - М., 1989. - 23с.
13. Никитин С.А. Закономерности системной организации механизмов гомеостаза и их роль в обеспечении кровообращения: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. - М., 1991. - 45с.
14. Осадчая Л.Б. Системные механизмы оптимизации и адаптации кардиогемодинамики человека: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. - Волгоград, 1997. - 39с.
15. Kubicek W.G., Karnegis I., Patterson R. et al. Development and evaluation of an impedance cardiac output system // Aerospace Med. - 1966. - Vol. 12. - P. 1208-1215.

Поступила в редакцию 08.10.2002 г.

© И.И. Папкевич, И.В. Бегун, Л.Г. Кожарская, 2002
УДК 616.61-006-089:611.61

И.И. Папкевич, И.В. Бегун, Л.Г. Кожарская

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ ПОЧЕЧНЫЙ РЕЗЕРВ У ДЕТЕЙ, ИЗЛЕЧЕННЫХ ОТ НЕФРОБЛАСТОМЫ

I.I. Papkevich, I.V. Begun, L.G. Kazharskaya

FUNCTIONAL RENAL RESERVE IN CHILDREN CURED FROM NEPHROBLASTOMA

Республиканский научно-практический центр детской онкологии и гематологии, кафедра педиатрии №1 Белорусской медицинской академии последипломного образования, г. Минск, Республика Беларусь

РЕФЕРАТ

Цель работы: определить уровень функционального почечного резерва (ФПР) у излеченных от нефробластомы детей с учетом их возраста и срока после нефрэктомии, а также выявить динамику изменений почечного кровотока при проведении белковой нагрузочной пробы.

Острая проба с пероральной нагрузкой белком была проведена 25 излеченным от нефробластомы и 15 здоровым детям. Наряду с показателями почечной функции при этом оценивалась динамика изменений доплеровских параметров почечного кровотока. Показано, что ФПР сохранен у больных детей 7-12 лет (со средним сроком после нефрэктомии $63,1 \pm 8,63$ месяца). У больных 13-18 лет (со средним сроком после нефрэктомии $92,66 \pm 2,21$ месяца) ФПР был достоверно ниже по сравнению с контрольной группой, что может свидетельствовать об относительном снижении ФПР в этой возрастной группе. В результате изучения динамики показателей почечного кровообращения отмечено увеличение объемного почечного кровотока, а также разнонаправленное изменение резистентности циркуляторного русла почки – повышение на уровне главных почечных артерий и снижение на уровне сегментарных, междолевых и дуговых почечных артерий.

Ключевые слова: нефробластома, единственная почка, функциональный почечный резерв, доплерография, почечный кровоток.

ABSTRACT

The aim of the work was to study the level of functional renal reserve in patients cured from nephroblastoma with special reference to age and time after nephrectomy, and also the dynamics of doppler changes in the renal blood flow.

Acute protein loading was carried out in 25 patients cured from Wilms tumor and in 15 healthy children. During the probe the changes in the renal function were compared to the dynamics of doppler parameters in the renal blood flow. It was shown that the functional renal reserve (FRR) was retained in sick children aged 7-13 years (with the mean time after nephrectomy 63.1 ± 8.63 months). In the group of age from 13 to 18 years (with the mean time after nephrectomy 92.66 ± 2.21 months) FRR was significantly lower as compared to the control group that might suggest a relative reduction of FRR in this group. The investigation of the dynamics of renal circulation indices has noted an increased volume of renal blood flow and differently directed changes in resistance of the circulation in the single kidney – an elevation at the level of the main renal artery and lowering at the level of segmental, interlobar and arcuate renal artery.

Key words: nephroblastoma, single kidney, renal functional reserve, dopplerography, renal blood flow.

ВВЕДЕНИЕ

Комплексное лечение больных нефробластомой детей, применяемое в последние годы (хирургическое, лучевая и химиотерапия), позволило улучшить показатели выживаемости больных этой группы до 80% [6]. Поэтому проблема функциональной адаптации единственной почки является одной из самых актуальных у лечившихся по поводу нефробластомы детей. В.М. Regazzoni и соавт. в своих исследованиях показали, что функциональный почечный резерв (ФПР) у больных с нефробластомой в анамнезе постепенно снижается с увеличением срока после нефрэктомии. В то же время большинство исследователей не отмечают ухудшения функции единственной почки и ФПР у нефрэктомизированных по поводу опухоли Вильмса детей [8,10,13].

В норме оптимальный уровень развития функций почек достигается у детей в возрасте 10–11 лет, а полное использование функциональных резервов в условиях напряжения становится возможным у лиц, достигших 18 лет [2]. Возрастная динамика изменений ФПР у излеченных от опухоли Вильмса детей остается неизученной.

В последнее время одной из самых распространенных теорий прогрессирования заболевания почек является «гемодинамическая теория» В.М. Brenner, в которой показано, что внутри клубочковая гиперперфузия и гипертензия в сохранившихся нефронах приводит в конечном итоге к их склерозированию и выключению из процесса мочеобразования. Определение ФПР позволяет в таких случаях оценить нарушения

внутриклубочковой гемодинамики. Большинство исследователей считают, что критерием развития внутриклубочковой гипертензии является снижение значений ФПР менее 5% [3,7].

Применение комплексного ультразвукового исследования с использованием современных доплеровских технологий позволяет оценить состояние почечной гемодинамики на уровнях от главной до дуговой артерии. По полученным нами ранее данным, гемодинамическая адаптация единственной почки сопровождается значимым снижением показателей резистентности циркуляторного русла [4]. Однако исследования почечного кровотока с помощью доплеровских методов в условиях функциональных нагрузочных проб не проводились.

Целью данного исследования явилось определение уровня ФПР с учетом возраста детей и срока после нефрэктомии, а также выявление динамики изменений почечного кровотока при проведении белковой нагрузочной пробы.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 25 больных 7–18 лет, излеченных от опухоли Вильмса. Всем детям была выполнена односторонняя нефрэктомия по поводу опухоли Вильмса. Срок после нефрэктомии в группе детей 7–12 лет составил $63,1 \pm 8,63$ месяца, а в группе 13–18 лет – $92,66 \pm 2,21$ месяца. Все дети проходили курс предоперационной и послеоперационной химиолучевой терапии по протоколам НИИ онкологии и медрдиологии МЗ РБ до 1993 года и позже по про-

токолам Siop-93. Здесь и далее дети, излеченные от нефробластомы, будут именоваться «больные». Контрольную группу составили 15 практически здоровых детей.

Для определения резерва фильтрации всем больным и здоровым детям была проведена острая проба с пероральной нагрузкой белком [9]. Суть пробы заключалась в определении скорости клубочковой фильтрации (СКФ) до и через 2–3 часа после острой пероральной нагрузки белком из расчета 1,5 г белка на 1 кг массы тела или 5 г отварной говядины на 1 кг массы тела. СКФ в исходном и после нагрузки определяли методом клиренса эндогенного креатинина, и ее значения были приведены к стандартной площади поверхности тела ($BSA=1,73 \text{ м}^2$).

Исследования почечного кровотока выполнялись с помощью ультразвуковой диагностической системы «Logiq 500 GEMS». Определяли объемный почечный кровоток и индекс резистентности на уровне главных, сегментарных, междолевых и дуговых почечных артерий. Статистическая обработка результатов проводилась на персональном компьютере с помощью программы Microsoft Excel.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Не было выявлено достоверных отличий по возрасту, площади поверхности тела, исходному уровню креатинина крови и клиренсу по эн-

Таблица 1

Характеристика группы больных и здоровых детей с исходными показателями креатинина крови и клиренса по эндогенному креатинину в возрастных группах 7–12 и 13–18 лет ($\bar{X} \pm m$)

Показатели	Больные дети		Здоровые дети	
	7-12 лет n=15	13-18 лет n=10	7-12 лет n=8	13-18 лет n=7
BSA, м^2	$0,97 \pm 0,02$	$1,53 \pm 0,05$	$0,92 \pm 0,05$	$1,44 \pm 0,05$
Срок после нефрэктомии, мес.	$63,1 \pm 8,63$	$92,66 \pm 2,21$	-	-
Креатинин сыворотки крови, мкмоль/л	$51,7 \pm 5,08$	$62 \pm 3,51$	$45 \pm 2,31$	$53,2 \pm 3,21$
Клиренс эндогенного креатинина, мл/мин/1,73 м^2	$121,11 \pm 16,69$	$85,66 \pm 3,89$	$96,86 \pm 6,50$	$103,63 \pm 7,54$

Таблица 2

Показатели функции почки у больных и здоровых после проведения белковой нагрузочной пробы в группах 7–12 и 13–18 лет ($\bar{X} \pm m$)

Показатели	Больные дети		Здоровые дети	
	7-12 лет n=15	13-18 лет n=10	7-12 лет n=8	13-18 лет n=7
Уровень креатинина сыворотки крови после нагрузки, мкмоль/л	$75,7 \pm 7,15$	$91,33 \pm 11,67$	$79 \pm 1,96$	$85 \pm 8,67$
Клиренс креатинина после нагрузки, мл/мин/1,73 м^2	$141,32 \pm 10,7$	$97,92 \pm 6,22^{**}$	$120,85 \pm 5,54$	$143,13 \pm 6,93$
ФПР, мл/мин	$20,22 \pm 10,89$	$12,26 \pm 5,74^{*}$	$23,98 \pm 9,22$	$39,5 \pm 6,48$
ФПР, %	$16,68 \pm 8,39$	$14,31 \pm 6,34^{*}$	$24,76 \pm 3,47$	$38,11 \pm 6,98$
Время максимального значения КФ, мин	$120 \pm 12,57$	$90 \pm 13,41$	$140,12 \pm 12,2$	$132,5 \pm 20,55$

Примечания. * – достоверность различий с показателями группы контроля ($p < 0,05$); ** – достоверность различий с показателями группы контроля ($p < 0,01$).

догенному креатинину между обеими группами детей (табл. 1). У больных детей средний базальный уровень клиренса по эндогенному креатинину составил $125 \pm 7,35\%$ от уровня контрольной группы в группе 7–12 лет и $82,6 \pm 5,74\%$ от уровня контрольной группы у детей 13–18 лет.

После белковой нагрузки отмечено увеличение уровня клиренса по эндогенному креатинину у всех больных, кроме одного в группе 7–12 лет и двух в выборке 13–18 лет и одного представителя группы контроля 7–12 лет. В то же время большинство (88,89%) больных детей имели значения ФПР более 10%.

Статистическая обработка полученных данных показала, что отличие стимулированной величины клиренса от базальной не было достоверным у больных детей, а у детей контрольных групп достоверно возрастало ($p < 0,05$ у детей 7–12 лет и $p < 0,01$ у детей 13–18 лет).

В табл. 2 представлены данные уровней креатинина сыворотки крови и клиренса креатинина после нагрузки, ФПР (в мл/мин и%), а также время пикового значения СКФ после белковой нагрузки. Уровень креатинина сыворотки крови достоверно увеличивался после белковой нагрузки как у больных, так и у здоровых детей ($p < 0,05$ у больных детей и $p < 0,01$ у детей в группе контроля). ФПР, оцененный в мл/мин и % не имел достоверных отличий у больных детей 7–12 лет по сравнению с группой контроля. У больных 13–18 лет отмечалось снижение функционального почечного резерва как в мл/мин, так и в % по сравнению с контролем ($p < 0,05$). Не было достоверно подтвержденных отличий между группами больных и здоровых детей по времени регистрации максимального значения скорости СКФ.

Установлена положительная корреляционная связь между уровнем ФПР в группе больных детей 7–12 лет и периодом после нефрэктомии ($r = 0,64$; $p < 0,05$), чего не наблюдалось у больных 13–18 лет. Определялась также отрицательная корреляционная связь между концентрацией креатинина в сыворотке крови до нагрузки и уровнем базального клиренса ($r = -0,54$; $p < 0,05$) у больных детей 7–12 лет.

Результаты исследований почечной гемодинамики после проведения белковой нагрузочной пробы по сравнению с исходными данными показали, что только на уровне главных почечных артерий происходило увеличение индекса резистентности (ИР), на уровне сегментарных, междолевых и дуговых почечных артерий индекс резистентности снижался. Прирост вели-

чины ИР у здоровых детей на уровне главных почечных артерий составил $10,38 \pm 1,2\%$; у больных – $1,46 \pm 0,01\%$ ($p < 0,01$). Объемная скорость кровотока по главной почечной артерии возрастала от $0,68 \pm 0,02$ мл/мин до $0,84 \pm 0,03$ мл/мин у больных и от $0,28 \pm 0,01$ мл/мин до $0,37 \pm 0,02$ мл/мин у здоровых детей ($p < 0,05$). Снижение величины индекса резистентности на уровне сегментарных, междолевых и дуговых артерий у здоровых детей составило $1,84 \pm 0,03\%$; $3,98 \pm 0,6\%$ и $5,25 \pm 0,89\%$ соответственно, а у больных детей – $3,38 \pm 0,5\%$ ($p < 0,05$); $1,12 \pm 0,07\%$ ($p < 0,01$) и $1,14 \pm 0,05\%$ ($p < 0,01$) соответственно.

У больных со сниженным функциональным резервом единственной почки не наблюдалось значимого снижения показателей резистентности внутривисцерального сосуда после нагрузки белком, а имелась тенденция к их увеличению ($p < 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Базовый уровень креатинина крови, СКФ и ФПР, определенный нами у больных и здоровых детей, соответствует уровню, представленному в литературных данных [8,10,13]. С. Chevallier и соавт. [10], обследовавшие 33 пациентов с опухолью Вильмса в анамнезе, в среднем в течение $4,6 \pm 3,1$ лет после нефрэктомии отмечают, что базовый клиренс креатинина составил 93 ± 13 мл/мин. I. Wikstad и соавт. [13] (1986) изучали почечную функцию у 22 пациентов после односторонней нефрэктомии по поводу опухоли Вильмса и продемонстрировали базальный уровень креатинина в сыворотке крови, который составил 92% от уровня контрольной группы. Исследования D.M. Bhisitkul [8] показывают, что в течение 15 лет после контралатеральной нефрэктомии у детей с опухолью Вильмса нет случаев прогрессивной потери почечной функции или резервных возможностей почки, связанной с длительновременной гиперфильтрацией. Наши результаты также подтверждают, что у большинства излеченных от нефробластомы детей функция единственной почки в течение длительного времени остается компенсированной.

В зависимости от степени увеличения СКФ в ответ на стимулы большинство исследователей различают сохранный ФПР – более 10%, сниженный – 5–10% и отсутствие резерва фильтрации – если ФПР менее 5% [3,7]. У большинства обследованных нами больных детей ФПР сохранный. Изучение же динамики изменений ФПР показывает, что имеется его относительное

снижение с увеличением возраста больных и периода после нефрэктомии. У здоровых детей ФПР с возрастом увеличивается, что согласуется с имеющимися литературными данными [2].

Д.Г. Пеньков, Н.Д. Савенкова [5] доложили о высоком уровне ФПР у больных с единственной врожденной почкой и после контралатеральной нефрэктомии по поводу гидронефроза и мультикистоза ($114,4 \pm 12,2\%$ и $97,2 \pm 19,3\%$ соответственно), при этом средние значения стимулированной величины клиренса достигали у больных с врожденной единственной почкой $207 \pm 15,6$ мл/мин. В наших исследованиях СКФ после нагрузки превышала 200 мл/мин только у одного пациента.

Примечательно, что 3 больных детей из обследованных нами имели негативный уровень ФПР. При этом большая частота случаев отмечена у пациентов 13–18 лет. Отсутствие увеличения СКФ или ее снижение в ответ на стимуляцию расценивают как истощение резерва фильтрации и характеризуют как состояние гиперфильтрации даже при исходно нормальных или сниженных показателях КФ [3,7]. В то же время, гиперфильтрация уже присутствует в единственной почке, так как базовый уровень клиренса креатинина не отличается от данных контрольной группы.

Снижение индекса резистентности на уровне дуговых артерий у здоровых детей, по-видимому, отражает гемодинамические сдвиги, происходящие при нагрузке белком на уровне афферентных артериол. Отсутствие аналогичных изменений у больных с единственной почкой, очевидно, свидетельствует о ее напряженном функционировании в условиях гиперфильтрации: снижение показателей резистентности сосудистого русла почки у излеченных от нефробластомы детей, по нашим данным, регистрируется уже в покое [4]. Под влиянием нагрузки у больных детей самые заметные колебания сосудистого тонуса наблюдаются на уровне сегментарных артерий. С учетом значительного увеличения объемной скорости кровотока при проведении пробы выявленные гемодинамические сдвиги могут указывать на развитие в этих случаях шунтирования внутрипочечного кровотока.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При интерпретации результатов исследования ФПР у детей необходимо учитывать динамику изменений в зависимости от возраста.

Полученные нами данные свидетельствуют об относительном снижении ФПР с увеличением возраста детей и срока после нефрэктомии у излеченных от нефробластомы детей. Уменьшение амплитуды изменений индекса резистентности кровотока на уровне дуговых артерий при проведении белковой нагрузочной пробы может служить дополнительным критерием развития гиперфильтрации. Исследование ФПР должно быть неотъемлемой частью рутинного обследования ребенка с единственной почкой и проводиться в динамике на протяжении всего периода наблюдения за такими пациентами. Диагностика изменений почечного кровотока при проведении белковой нагрузочной пробы позволяет судить о резерве гемодинамических возможностей единственной почки.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Бреннер Б.М. Механизмы прогрессирования болезней почек // Нефрология. – 1999. – Т. 3, № 4. – С. 23-26.
2. Игнатова М.С., Вельтищев Ю.Е. Детская нефрология: Руководство для врачей. Л: Медицина. – 1989. – 456с.
3. Кутырина И.М., Рогов В.А., Шестакова М.В. и др. Гиперфильтрация как фактор прогрессирования хронических заболеваний почек // Тер. арх. – 1992. – № 6. – С. 10-15.
4. Папкевич И.И., Бегун И.В., Кожарская Л.Г. Допплеровские критерии гемодинамической адаптации единственной почки у детей с нефробластомой // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2001. – № 2. – С.
5. Пеньков Д.Г., Савенкова Н.Д. Исследование функционального почечного резерва у детей с единственной почкой и после нефрэктомии контралатеральной по поводу гидронефроза и мультикистоза // Тезисы IX Всероссийской конференции по физиологии и патологии почек и водно-солевого обмена. – Нефрология. – 2001. – Т. 5, № 3. – С. 126.
6. Дурнов Л.А., Поляков В.Е., Ахметов Б.П. и др. Руководство по детской онкологии. – Ташкент: Изд-во «Абу Али ибн Сино», 2000. – С. 303-342.
7. Шестакова М.В., Мухин Н.А., Дедов И.И. и др. Восстановление резерва фильтрационной функции почек у больных сахарным диабетом при лечении каптоприлом // Тер. арх. – 1991. – Т. 63, № 6. – С. 50-54.
8. Bhisitkul D.M., Morgan E.R., Vozar M.A. et al. Renal functional reserve in long-term survivors of unilateral Wilms tumor // J. Pediatr. – 1991. – Vol. 118, № 5. – P. 698-702.
9. Bosch J.P., Saccagi A., Lauer A. Renal functional reserve in humans // Am. J. Med. – 1983. – Vol. 75. – P. 943-949.
10. Chevallier C., Haddj A.A., Brunat-Metigny N. Renal function after nephrectomy for Wilms tumour // Arch. Pediatr. – 1997. – № 7. – P. – 39-44.
11. Regazzoni B.M., Genton N., Pelet J. et al. Long-term follow up of renal functional reserve capacity after unilateral nephrectomy in childhood // J. Urology. – 1998. – Vol. 160, №3 (Pt 1). – P.844-848.
12. Welch T.R., McAdams A.J. Focal glomerulosclerosis as a late sequela of Wilms tumor // J. Pediatr. – 1986. – Vol. 108, № 1. – P. 107-109.
13. Wikstad, B.A. Peterson, G. Elinder et al. A comparative study of size and function of the remnant kidney in the patients nephrectomized in childhood for Wilms' tumor and hydronephrosis // Acta Paediatr. Scand. – 1986. – Vol. 75, №3. – P. 408-414.

Поступила в редакцию 20.07.2002 г.

© А.Н.Шишкин, Е.Н.Бирюкова, Т.В.Гупалова, И.Г.Иванов, Д.Е.Янченко, 2002
УДК 616.12-008.4:616.633.962.3

А.Н.Шишкин, Е.Н.Бирюкова, Т.В.Гупалова, И.Г.Иванов, Д.Е.Янченко

МИКРОАЛЬБУМИНУРИЯ У БОЛЬНЫХ С СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

A.N.Shishkin, E.N.Biryukova, T.V.Gupalova, I.G.Ivanov, D.E.Yanchenko

MICROALBUMINURIA IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE

Кафедра терапии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета и лаборатория генетики микроорганизмов Научно-исследовательского института экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия

РЕФЕРАТ

Целью работы явилось выявление микроальбуминурии (МА) у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), ее связи и степени выраженности в зависимости от функционального класса (ФК). Было обследовано 96 пациентов, которые были разделены на группы в зависимости от ФК ХСН. Обследование включало общеклинические методы, эхокардиографию, определение МА методом иммуно-ферментного анализа. МА была выявлена в группах больных с III ФК ХСН в 48 % случаев и с IV ФК – в 88 % случаев. Выявлена зависимость между нарастанием уровня экскреции микроальбумина и прогрессированием ХСН.

Ключевые слова: микроальбуминурия, хроническая сердечная недостаточность

ABSTRACT

Chronic heart failure (CHF) leads to kidney impairment. One of the symptoms of the kidney impairment is proteinuria which is insufficiently studied in patients with CHF. To investigate proteinuria in patients with CHF, its level and association with the stage of CHF (by NYHA) 96 patients were included into the study. They were divided into 4 groups corresponding to the stage of CHF. The study involved echocardiography, microalbuminuria test and clinical examination. Microalbuminuria was found in patients with the III stage CHF (NYHA) in 48% of cases and stage IV CHF (NYHA) in 88% of cases. The level of the albumin excretion has increased due to CHF progression.

Key words: microalbuminuria, chronic heart failure.

ВВЕДЕНИЕ

Особое внимание, которое совершенно справедливо кардиологи уделяют проблеме хронической сердечной недостаточности (ХСН), связано не только с сохраняющейся высокой заболеваемостью и смертностью, но и с неуклонным ростом числа случаев. В разных странах от нее страдают от 0,4% до 2% населения и даже более. Большая часть больных умирает в течение 6 лет с момента появления первых симптомов, причем примерно половина смертельных исходов приходится на первый год болезни [2,6]. Эти цифры говорят об очевидной актуальности вопросов сердечной недостаточности, которая обещает стать основной проблемой кардиологии в XXI веке [1, 3, 8].

Сердечная недостаточность – это заболевание далеко не только сердечно-сосудистой системы. В последнее время большое внимание уделяется ее связи с поражением почек [1, 12].

Почки не просто являются органом-мишенью сердечной недостаточности, но играют значительную роль в патогенезе развития и прогрессирования этого недуга. Прослежива-

ются некоторые механизмы патогенетической связи наличия сердечной недостаточности с работой почек: повышение продукции ренина, снижение эффективного почечного кровотока, уменьшение клубочковой фильтрации, снижение натрийуреза, повышение перитубулярного онкотического давления и развитие протеинурии [3, 9, 11]. Однако данные о том, в какой степени ХСН ведет к развитию протеинурии, немногочисленны [3, 4, 13]. Особый интерес вызывает взаимосвязь ХСН и микроальбуминурии (МА), которая в настоящее время считается одним из самых надежных маркеров раннего поражения почек [5, 7, 8, 12–15]. В связи с этим представляется актуальным выявление протеинурии у пациентов с ХСН, ее связь и степень выраженности в зависимости от функционального класса (ФК).

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 96 пациентов с I-IV функциональным классом ХСН, из них 17 женщин и 79 мужчин, средний возраст $58,7 \pm 10,4$ лет. Распределение больных в зависимости от причины ХСН представлено на рис. 1.

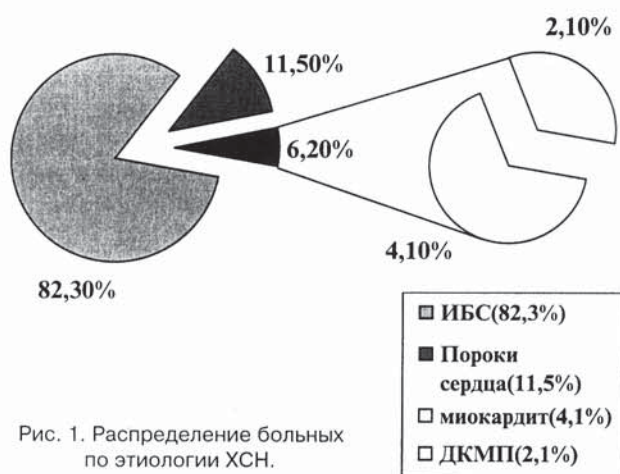


Рис. 1. Распределение больных по этиологии ХСН.

Пациенты старше 70 лет, с артериальной гипертензией, заболеваниями почек, эндокринной патологией, протеинурией в общем анализе мочи, регулярно получающие ингибиторы ангиотензинпревращающегося фермента (АПФ), в исследование не включались. Все обследуемые были разделены на 4 группы в зависимости от функционального класса ХСН. Кроме общепринятого клинического обследования проводилось доплер-эхокардиографическое исследование на аппарате «Toshiba-SSH-160A» (Япония). Определяли фракцию выброса (ФВ) с помощью модифицированной методики Симпсона из апикальной четырехкамерной позиции и парастеральной позиции короткой оси левого желудочка (ЛЖ) на уровне митрального клапана и папиллярных мышц. Диастолическую функцию оценивали с помощью доплеровского спектра диастолического потока. Измеряли скорость раннего диастолического наполнения (пик Е), скорость предсердного диастолического наполнения (пик А), коэффициент Е/А.

Уровень МА (т.е. потерю альбумина с мочой от 30 до 300 мг/сут) определяли методом иммуноферментного анализа, модифицированного в лаборатории генетики микроорганизмов на базе НИИ экспериментальной медицины. В основе модификации – замена антисыворотки на специфический альбуминовый рецептор, полученный генноинженерным путем. При выполнении методики в лунки полистироловых планшетов вносили по 100 мкл раствора альбуминового рецептора (1 мкг/мл) в 0,1 М бикарбонатном буфере pH 9,6 и выдерживали планшеты в течение ночи при 4°C, затем несвязавшийся рецептор удаляли, а планшеты трижды промывали раствором PBS с 0,05% раствором Твина 20 (PBST).

В лунки планшетов с иммобилизованным рецептором вносили по 50 мкл стандартного

препарата альбумина в диапазоне концентрации (40 – 1 мкг/мл) (серия разведений на PBST) и цельных анализируемых образцов мочи, вслед за которыми добавляли по 50 мкл ферментного конъюгата (альбумина, меченого пероксидазой) в соответствующем разведении.

Кроме того, в одну лунку планшета вносили только конъюгат (вместо пробы – 50 мкл PBST). Планшет 30 мин. выдерживали при 37°C, несвязавшийся материал отмывали три раза раствором PBST. В отмытые лунки вносили по 100 мкл хромогенного субстратного раствора. 0,04% ортофенилендиамина в 0,1 М нитратном буфере, pH = 5,0, содержащем 0,05% перекиси водорода. Реакция осуществлялась в темноте 30 мин. Затем реакция останавливалась добавлением по 50 мкл раствора 2Н серной кислоты. Измерение оптической плотности производилось при длине волны 450 нм на «Multiskan». Интенсивность окрашивания в лунке с контрольным разведением альбумина должна нарастать по мере уменьшения концентрации альбумина. Содержимое лунки с отрицательным контролем должно приобрести интенсивное желтое окрашивание. На основании результатов строилась калибровочная кривая зависимости оптической плотности от концентрации альбумина, значение оптической плотности в лунке с отрицательным контролем принималось за 0 мкг/мл альбумина.

Всем пациентам проводилась проба Реберга с целью определения скорости клубочковой фильтрации (СКФ).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Как видно из таблицы, в группе пациентов с I ФК давность ХСН составляла $0,6 \pm 0,2$ года, с II ФК – $2,2 \pm 0,5$ года, с III ФК – $3,4 \pm 0,7$ года, а в группе с IV ФК – $5,8 \pm 0,9$ лет. Систолическая функция миокарда оценивалась по уровню ФВ и составила $56,6 \pm 3,3\%$, $55,4 \pm 2,3\%$, $44,8 \pm 1,7\%$, $34,7 \pm 1,3\%$ соответственно. Показатель диастолической функции (коэффициент VE/VA) в группе пациентов с I ФК составил $0,94 \pm 0,08$, с II ФК – $0,87 \pm 0,07$, с III ФК – $1,74 \pm 0,06$. В группе пациентов с IV ФК коэффициент VE/VA составил $2,65 \pm 0,09$. Далее мы приводим значения СКФ и МА. В группе пациентов с I ФК ХСН МА составила, в среднем, 4,8 мг/сут, СКФ – 97,1 мл/мин. В группе с II ФК МА составила 8,1 мг/сут, СКФ – 87,8 мл/мин, с III ФК – 38,1 мг/сут и 55,7 мл/мин соответственно; в группе с IV ФК – 38,1 мг/сут и 53,2 мл/мин. Из приведенных данных видно, что МА обнаружена в

Показатели систолической и диастолической функций у пациентов в зависимости от функционального класса и длительности ХСН

Функциональный класс ХСН	I (n = 11)	II (n = 34)	III (n = 26)	IV (n = 25)
Давность ХСН(лет)	0,6±0,2	2,2±0,5	3,4±0,7	5,8±0,9
ФВ (%)	56,6±3,3	55,4±2,3	44,8±1,7	34,7±1,3
VE/VA (ед.)	0,94±0,08	0,87±0,07	1,74±0,06	2,65±0,09

группе больных с III и IV ФК ХСН. При этом в группе с III ФК МА обнаружена у 48 % больных (у 12 из 26 человек), тогда как в группе с IV ФК – у 88 % больных (у 22 из 25 человек). Нарастание уровня экскреции альбумина происходило по мере прогрессирования ХСН (рис.2).

Приводим наблюдение.

Пациент Р. 54 лет поступил в кардиологическое отделение с жалобами на давящие боли за грудиной, одышку и сердцебиение при незначительной физической нагрузке, слабость и отеки голеней и стоп. Из анамнеза известно, что в 1996 году перенес проникающий острый инфаркт миокарда верхушечной области. С тех пор стали беспокоить давящие боли за грудиной. С 1997 года стал отмечать снижение работоспособности, появление одышки при интенсивной физической нагрузке. Не лечился. Самочувствие постепенно ухудшалось, что и послужило причиной госпитализации. При осмотре: общее состояние средней тяжести. Сознание ясное. Акроцианоз. Умеренные отеки голеней и стоп. АД составляло 110 / 75 мм рт. ст. Пульс – 90 в одну минуту, ритмичный, удовлетворительного наполнения и напряжения. Тоны сердца приглушены, ритмичные. Частота дыхания – 20 в одну минуту. Над легкими в нижних отделах определяется притупление перкуторного звука. Дыхание ослаблено. Выслушиваются единичные мелкопузырчатые влажные хрипы. Живот мягкий, несколько болезненный в правом подреберье. Печень выступает из-под края реберной дуги на 2 см; край мягкий, закруглен. Селезенка и почки не пальпируются. При обследовании: общий анализ крови и мочи – без особенностей, уровень креатинина крови – 0,09 ммоль/л, скорость клубочковой фильтрации составила 66 мл/мин. Данные эхокардиографического исследования: ФВ – 45 %, коэффициент VE/VA – 1,9. ЭКГ: синусовая тахикардия, ЧСС – 100 в 1 минуту. Руб-

цовые изменения в области верхушки. Умеренно выраженная субэпикардальная ишемия в области боковой стенки. Рентгенограмма легких: признаки умеренных застойных явлений в нижних отделах. Установлен диагноз: ИБС. Стенокардия напряжения III функционального класса. Постинфарктный кардиосклероз. Осложне-

ния: Сердечная недостаточность III ФК. Наряду с другими исследованиями определялась МА. Ее исходный уровень у данного пациента составил 67, 5 мг/сут. Был назначен лизиноприл (диротон) в дозе 5 мг в сутки. Через 2 месяца после начала лечения уровень экскреции альбумина снизился, составив 30 мг/сут.

Представленное наблюдение иллюстрирует нефропротективное действие лизиноприла у больных с сердечной недостаточностью и микроальбуминурией.

При проведении корреляционного анализа были получены тесные корреляционные связи между МА и давностью ХСН ($r = 0,72$; $p < 0,05$), МА и диастолической дисфункцией ($r = 0,47$; $p < 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Выявление «доклинических» признаков поражения почек подразумевает использование ранних лабораторных маркеров структурных и функциональных поражений почечной ткани. В этом плане микроальбуминурия является общепризнанным критерием начальных повреждений клубочкового аппарата почки [5]. Поскольку при сердечной недостаточности происходит снижение почечного кровотока, а также увеличение сопротивления в почечных сосудах, мы вправе ожидать наличия у таких пациентов признаков структурно-функциональных изменений почек. Анализ полученных данных показал, что у больных с ХСН на фоне отсутствия белка в моче, определяемого обычными методами, происходит повреждение клубочкового аппарата почек, о чем свидетельствует выявленная МА и тенденция к гипофильтрации при выраженной ХСН IV функционального класса. Полученные данные показывают, что вероятность повреждения почек тем выше, чем длительнее течение ХСН. Кроме того, появление МА сочетается с высокими степенями сердечной недостаточности (III и IV функциональные классы). Согласно данным исследования возникает необходимость оценки не только систолической, но и диастолической функции ЛЖ, так как нормальная фракция выброса не исключает повреждения почек [13].

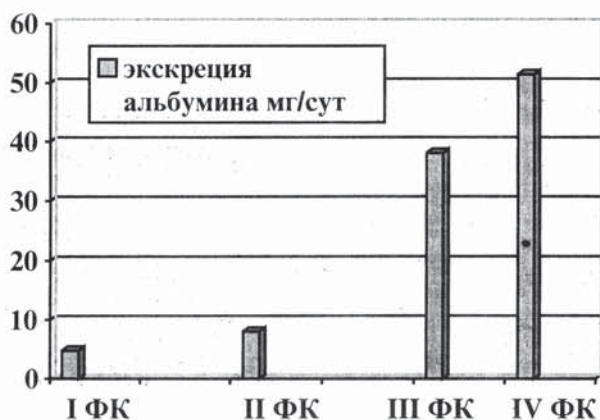


Рис. 2. Суточная потеря альбумина с мочой в зависимости от ФК ХСН.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, МА может рассматриваться и как маркер прогрессирования, и как важный критерий для оценки давности существования ХСН. Полученные данные позволяют рекомендовать пациентам с высокими степенями сердечной недостаточности обязательное включение в комплексную терапию ингибиторов АПФ, обладающих нефропротекторным действием.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю. Роль различных клинических, гемодинамических и нейрогуморальных факторов в определении тяжести ХСН // Кардиология. - 1998. - Т. 5, N 11. - С. 4 - 12.
2. Беленков Ю.Н. Динамика диастолического наполнения и диастолического резерва левого желудочка у больных с ХСН // Кардиология. - 1996. - Т. 36, N 9. - С. 38-51.
3. Кушаковский М. С. Хроническая сердечная недостаточность - СПб. - 1998. - 320 с.
4. Рябов С.И., Наточин Ю.В. Функциональная нефрология. - СПб. - 1997. - 300 с.
5. Bakris GL. Microalbuminuria: what is it? // Clin. Hypertension. - 2001. - Vol. 3. - P. 99-102.
6. Bassand J.P., Bernard Y. Epidemiology of congestive heart failure // Clin. Cardiol. - 2000. - Vol. 46. - P. 9 - 23.
7. Berton G., Citro T., Petuccio S. et al. Microalbuminuria is increased during acute myocardial infarction and strongly predicts early mortality // Circulation. - 1997. - Vol. 96. - P. 3338-3345.
8. Braunwald. E. Textbook in medicine. - Oxford University Press, - 1996. - 540 p.
9. Covic M.R., Wodt D.A. The development of heart failure in patients with normal left ventricular function // Clin. Cardiol. - 1999. - Vol. 71. - P. 26-34.
10. Diercks G.F., Janssen W.M., van Boven A.J. et al. Rationale, design, and baseline characteristics of a trial of prevention of cardiovascular and renal disease with fosinopril and pravastatin in nonhypertensive, nonhypercholesterolemic subjects with microalbuminuria (the prevention of renal and vascular end stage Disease Intervention Trial [PREVEND IT]) // Am J Cardiol. - 2000. - Vol. 86, N 6. - P. 635-638.
11. Donadio C., Ardini M. Low-molecular weight proteins as indicators of glomerular filtration rate // Pharm. Biomed. Anal. - 2001. - Vol. 7. - P. 12-14.
12. Hall W.D. Abnormalities of kidney function as a cause of cardiovascular disease // Med Sci. - 1999. - Vol. 317. - P. 176-182.
13. Hans L., Arman R. Renal function and survival in patients with CHF. // Nephrology. - 1999. - Vol. 17. - P. 334-339.
14. Mogensen CE. Microalbuminuria: an important warning sign from the laboratory // J. Diabetic Comp. - 1994. - Vol. 8. - P. 135-136.
15. Vesely D.L., Perez-Lamboy G.I., Schocken D.D. Long-acting natriuretic peptide, vessel dilator, and kaliuretic peptide enhance urinary excretion rate of albumin, total protein, and beta(2)-microglobulin in patients with congestive heart failure // J. Card Fail. - 2001. - Vol. 7, N1. - P. 55-63.

Поступила в редакцию 17.06.2002 г.

© Е.А. Алексеева, Т.В. Антонова, 2002
УДК 616.986.7:616.61

Е.А. Алексеева, Т.В. Антонова

ПОРАЖЕНИЕ ПОЧЕК ПРИ БЕЗЖЕЛТУШНЫХ И ЖЕЛТУШНЫХ ФОРМАХ ЛЕПТОСПИРОЗА

E.A. Alekseeva, T.V. Antonova

INJURY OF THE KIDNEYS AT ANICTERIC AND ICTERIC FORMS OF LEPTOSPIROSIS

Кафедра инфекционных болезней и эпидемиологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова, Россия

РЕФЕРАТ

Представлен анализ клинико-лабораторных симптомов вовлечения почек в патологический процесс у 47 больных безжелтушными и 81 больного желтушными формами лептоспироза. Установлено, что степень нарушения функции почек соответствует тяжести инфекции и наличию осложнений. Показатели эндогенной интоксикации – уровень веществ средней и низкой массы – могут быть использованы для оценки состояния больных.

Ключевые слова: почки, лептоспироз, эндогенная интоксикация, нефрит

ABSTRACT

Under analysis were clinico-laboratory symptoms of the involvement of the kidneys in the pathological process in 47 patients with anicteric and 81 patients with icteric forms of leptospirosis. It was found that the degree of impairment of the renal function is in accordance with the severity of infection and complications. The indices of endogenous intoxication such as the level of medium and low mass substances can be used for the assessment of the patients' state.

Key words: kidneys, leptospirosis, endogenous intoxication, nephritis.

ВВЕДЕНИЕ

Лептоспироз – распространенная зоонозная инфекция, представляющая сложную проблему здравоохранения, в том числе в масштабах такого крупного мегаполиса, как Санкт-Петербург. Инфекция отличается тяжелым течением с высокой летальностью [1]. Неблагоприятные исходы заболевания обычно обусловлены развитием таких серьезных осложнений, как инфекционно-токсический шок (ИТШ), острая почечная (ОПН) и острая почечно-печеночная недостаточность (ОППН), массивный геморрагический синдром, инфекционный миокардит и др.

Следует отметить, что поражение почек при лептоспирозе закономерно определяется прямым действием на почечную ткань лептоспир и их токсинов, иммунопатологическими и аутоиммунными реакциями [3, 5], а также включением опосредованных механизмов повреждения, связанных с прогрессированием инфекции – ИТШ, гемолиз, капилляротоксикоз и геморрагический синдром [4]. Исходя из патогенеза заболевания можно предположить обязательное вовлечение почек в патологический процесс при лептоспирозе, однако клинически значимые манифестные

проявления почечной патологии обычно присущи тяжелым и осложненным формам заболевания. Вместе с тем, следует признать недостаточную изученность этого аспекта лептоспироза, имеющего, на наш взгляд, важное практическое значение. Значительно возросший в начале 90-х годов уровень заболеваемости лептоспирозом в Санкт-Петербурге [6] остается стабильным, без тенденции к снижению. Следует отметить, что среди зарегистрированных случаев было большое число среднетяжелых и тяжелых форм лептоспироза. Можно предположить, что часть больных с малосимптомными и стертыми формами инфекции остались не выявленными или имела ошибочные диагнозы. Это касается в первую очередь безжелтушных форм лептоспироза, представляющих нередко диагностические трудности. Мы предприняли попытку проанализировать характер поражения почек у больных безжелтушными и желтушными формами заболевания.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 128 больных лептоспирозом, находившихся на лечении в инфекционной боль-

нице № 30 им. С.П. Боткина в Санкт-Петербурге. Диагноз лептоспироза верифицирован в большинстве случаев серологически (у 116 больных – 90,6%), и у 12 больных бактериологически – высеваем лептоспир из крови (7), из спинномозговой жидкости (1) или обнаружением возбудителя в тканях при постмортальном исследовании (4 случая).

Среди обследованных были 78 мужчин и 50 женщин. Больных безжелтушными формами лептоспироза наблюдалось 47 человек, желтушными формами – 81. 24 случая тяжелой желтушной формы лептоспироза имели летальный исход.

По этиологии заболевания больные были распределены следующим образом: половина обследованных, 64 человека, переносили лептоспироз, вызванный *L. Icterohaemorrhagiae*, 53 больных (41,4%) – *L. Canicola*, 3 больных (2,3%) – *L. Pomona*, 7 больных (5,5%) – *L. Grippotyphosa*, один больной (0,8%) – *L. Tarassovi*. В Санкт-Петербурге в последние годы, наряду с преобладанием *L. Icterohaemorrhagiae*, большое распространение получила *L. Canicola* [6].

В соответствии с установленным у 124 больных эпидемиологическим анамнезом наиболее частым источником заражения человека были грызуны – у 49 (39,5%) и собаки – у 44 (35,4%) больных. Среди обследованных были работники продовольственных магазинов и ларьков – 11 (8,6%), мясокомбинатов и животноводческих ферм – 7 (5,5%), слесари-сантехники – 13 (10,2%), 4 (3,1%) лица БОМЖ. Выявлены 4 случая заболевания в семейных очагах (всего 9 человек), при этом источником заражения людей были домашние собаки.

Наряду с анализом динамики клинических и общепринятых лабораторных данных, у 62 больных были изучены показатели эндогенной интоксикации – уровень веществ средней и низкой массы плазмы крови (ВСНМпл) и мочи (ВСНМм) методом И.И. Габриэлян в модификации М.Я. Малаховой (1995). Одновременно определяли олигопептиды (по Lowry Q., 1951) в плазме крови (ОПпл) и в моче (ОПм).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Безжелтушная форма лептоспироза наблюдалась у 47 (35,9%) человек. Среди них преобладали больные среднетяжелой формой – 37 человек, у 3 больных имело место легкое, а у 7 – тяжелое течение заболевания.

Клинические и/или лабораторные признаки поражения почек в этой группе больных выявлены в каждом третьем случае (36,2%). Они были представлены болями в пояснице у 8 (17,1%) боль-

ных, незначительным снижением диуреза – у 10 (21,3%) больных. Изменения в общем анализе мочи характеризовались альбуминурией, цилиндрурией, микрогематурией. В большинстве случаев эти проявления заболевания совпадали с синдромом интоксикации и купировались одновременно с ним. У 6 (12,8%) больных безжелтушной формой лептоспироза был обнаружен повышенный уровень креатинина ($0,26 \pm 0,02$ ммоль/л) и мочевины ($13,8 \pm 0,75$ ммоль/л) в крови. Максимальные показатели азотемии выявлены у 4 больных тяжелой формой лептоспироза с признаками олигурии и анурии, при развитии у них ИТШ и ОПН на $6,7 \pm 1,0$ сутки от начала заболевания (средний уровень креатинина составил $0,37 \pm 0,04$ ммоль/л, мочевины – $17,40 \pm 1,76$ ммоль/л). Во всех случаях безжелтушные формы лептоспироза завершились выздоровлением и нормализацией функции почек к моменту выписки больных из стационара.

Приводим выписку из истории болезни больной безжелтушной формой лептоспироза, у которой было проведено прижизненное (биопсия) морфологическое исследование почек. Следует отметить, что биопсия почек больным лептоспирозом в нашей стране производится крайне редко.

Больная Ш., 43 года (история болезни № 19573/93 – областная больница, г. Санкт-Петербург), работает свинаркой в совхозе. Заболела остро с появления сильного озноба и резкого подъема температуры тела до $39-40^{\circ}\text{C}$. Отмечала общую слабость и недомогание. На 2-й день болезни появились сильные боли в мышцах шеи, длинных мышцах спины, пояснице, икроножных мышцах, из-за чего больная с трудом передвигалась по квартире. Подобные жалобы сохранялись 7 дней, в течение которых пациентка наблюдалась врачом поликлиники с диагнозом ОРВИ. После 2–3 дней снижения температуры тела, с 9–10-го дня болезни наблюдалась вторая волна лихорадки до $39-40^{\circ}\text{C}$, появились сильнейшие головные боли, тошнота, рвота, при осмотре были обнаружены положительные менингеальные симптомы, в связи с чем (12-й день болезни) больная была госпитализирована в неврологическое отделение ЦРБ. При обследовании выявлен серозный менингит (в спинномозговой жидкости: цитоз 308/3, лимфоцитов – 80%, нейтрофилов – 20%), и с диагнозом лептоспироз *Pomona* (реакция микроагглютинации с *L. Pomona* в титре 1/1600), безжелтушная форма, лептоспирозный менингит больная в течение месяца лечилась в инфекционном отделении той же больницы. Во время пребывания в стационаре у больной до 31–32-го дня болезни сохранялась лихорадка $38-38,5^{\circ}\text{C}$, головные боли, интоксикация. Клинико-лабораторных данных, указывающих на поражение печени и почек, не было. Больная была выписана на 41-й день болезни в удовлетворительном состоянии с нормализацией лабораторных показателей.

Через 7–10 дней после выписки у больной появились боли в поясничной области, дизурические явления, отеки голеней, мутная моча, при лабораторном обследовании

Таблица 1

Азотемические показатели у больных тяжелой желтушной формой лептоспироза в период разгара заболевания ($\bar{X} \pm m$)

Показатель	Больные лептоспирозом	Средние показатели по дням болезни			
		5-8	9-13	14-18	после 18
Мочевина (ммоль/л)	Случаи с благоприятным исходом, n=26	21,8±0,6	24,1±0,2	12,6±1,3	8,2±0,5
	Умершие больные, n=21	28,7±0,8	31,6±0,4	–	–
Креатинин (ммоль/л)	Случаи с благоприятным исходом, n=26	0,294±0,02	0,424±0,03	0,184±0,200	0,147±0,030
	Умершие больные, n=21	0,576±0,04	0,601±0,02	–	–

были обнаружены изменения в общих анализах мочи. В связи с этим больная направлена на обследование и лечение в терапевтическое отделение ЦРБ, где ей был поставлен диагноз: хронический гломерулонефрит, обострение. Вторичная артериальная гипертензия. Больная поступила в нефрологическое отделение областной больницы г. Санкт-Петербурга.

Данные лабораторного обследования. Клинический анализ крови: уровень гемоглобина – 118 г/л, количество эритроцитов – $3,8 \times 10^{12}$ г/л, количество лейкоцитов – $4,4 \times 10^9$ г/л, п – 3, с – 40, л – 31; СОЭ – 31 мм/ч. Общий анализ мочи: уд. вес 1009; белок – следы; лейкоциты – 3-4 в п/зр.; эритроциты – 30-40 в п/зр., измененные; цилиндры гиалиновые – ед. в п/зр.; зернистые – ед. в п/зр.; суточная потеря белка – 0,38 г. Проба Реберга без патологии; посев мочи на ВК и флору (3-кратно) – отрицательные результаты. Азотемические показатели не отличались от нормы. Результаты УЗИ органов брюшной полости и внутривенной урографии не выявили патологических изменений со стороны почек. С диагностической целью была проведена пункционная биопсия почек. Заключение биопсии – диффузный сегментарный интерстициальный нефрит с начальным сморщиванием.

Таким образом, в результате прижизненного морфологического исследования был установлен диагноз интерстициального нефрита через 4 месяца от момента заболевания лептоспирозом. Эти данные согласуются с результатами исследования Л.Д.Дегтярь [2], которая установила большую частоту формирования тубулоинтерстициального нефрита в периоде реконвалесценции лептоспироза в условиях эндемической заболеваемости в Краснодарском крае.

Среди 81 больного желтушными формами лептоспироза у 54 человек заболевание имело тяжелое течение с развитием таких осложнений, как ИТШ, ОПН, ОППН, геморрагический синдром, отек легких, менингит. Именно в этой группе были летальные исходы заболевания (18,8% от общего числа обследованных больных).

Больные поступали в стационар в среднем на $6,3 \pm 1,2$ -й день болезни. Продолжительность их пребывания в стационаре составила $32,3 \pm 1,7$ дня, при летальном исходе – $6,1 \pm 1,5$ дня. Смерть больных наступала с 5-го по 30-й день болезни, в сред-

нем на $12,3 \pm 1,4$ -й день болезни.

Поражение почек наблюдалось у подавляющего большинства обследованных – 50 (92,6%) больных тяжелыми желтушными формами лептоспироза и проявлялось клиникой ОПН. Уже в начальном периоде болезни у 12 (22,2%) больных наблюдалось снижение диуреза, хотя это можно было связать еще и с обезвоживанием организма в результате гиперпирексии, анорексии, рвоты. К моменту поступления больных в стационар явления ОПН, а именно олигурия и анурия, наблюдались соответственно у 36 (66,7%) и у 4 (7,4%) больных. В среднем (учитывая анамнестические и объективные данные) ОПН развивалась на $5,9 \pm 0,1$ -й день болезни. Среди 24 умерших больных явления ОПН 2–3 стадии наблюдались у 21 (87,5%) больных и, наряду с другими осложнениями, были непосредственной причиной смерти этих больных: при явлениях анурии в среднем на $8,4 \pm 0,2$ -й день болезни умерли 6 (25%) больных, олигурии на $13,2 \pm 0,3$ -й день болезни – 9 (37,5%) больных, у остальных 5 (20,8%) на момент смерти отмечалась уже полиурическая стадия ОПН.

В фазу максимальных проявлений ОПН наблюдалась гиперазотемия, клинически выражавшаяся адинамией и заторможенностью у 28 (51,9%) больных, тошнотой и рвотой у 24 (48,1%) больных, диарейным синдромом у 3 (5,6%) больных. У 17 (70,8%) больных, умерших при явлениях ОПН, были признаки отека мозга, проявлявшиеся различными степенями утраты сознания – от оглушенности у 10 (41,7%) больных до комы у 7 (29,2%) больных; головной болью у 7 (13%) больных; умеренной ригидностью затылочных мышц и повышением давления спинномозговой жидкости у 3 (12,5%) больных. Тяжести ОПН соответствовал уровень мочевины и креатинина в сыворотке крови.

Динамика уровня мочевины и креатинина крови по дням болезни в период разгара у больных с тяжелым течением желтушных форм лептоспироза представлена в табл. 1.

Таблица 2

Характеристики общего анализа мочи у больных тяжелой желтушной формой лептоспироза

Показатели	Средние значения	Частота отклонений от нормы	Норма
Относительная плотность	1008±1,75	100%	1012 - 1025
Протеинурия, г/л	0,58±0,06	64,8%	до 0,035
Лейкоцитурия, в п./зр.	14,8±2,8	29,6%	до 2-3
Микрогематурия, в п./зр.	8,2±2,3	57,4%	до 1
Цилиндрурия, в п./зр.	2,6±0,4	67,6%	-

Как видно из данных табл. 1, максимальное повышение уровня мочевины и креатинина в крови наблюдалось на 9-13-й день болезни, что соответствует фазе выраженных полиорганных нарушений при лептоспирозе.

Изменения в общем анализе мочи у больных тяжелыми желтушными формами лептоспироза, осложненными ОПН, представлены в табл. 2.

Как видно из данных табл. 2, наиболее частыми изменениями в анализе мочи были снижение удельного веса и обнаружение цилиндров и белка. Более чем в половине случаев компонентом геморрагического синдрома при лептоспирозе была микро- и реже макрогематурия.

У всех умерших больных лептоспирозом при аутопсии был выявлен интерстициальный нефрит и различные проявления геморрагического синдрома, включая кровоизлияния в ткани почек.

Ведущим клиническим проявлением лептоспироза следует признать синдром интоксикации, с которым связаны нарушения функции различных органов. В свою очередь нарушение функции органов детоксикации усиливает проявления интоксикации за счет эндогенного его компонента. Одним из общепринятых интегральных маркеров эндогенной интоксикации (ЭИ) признаны показатели уровня веществ средней и низкой массы (ВСНМ) в биологических жидкостях.

У всех 62 обследованных больных лептоспирозом имелись различной степени выраженности лабораторные проявления ЭИ, соответствующие тяжести течения, периоду заболевания и имеющимся осложнениями.

У больных безжелтушными формами лептоспироза в период разгара заболевания выявлено увеличение по сравнению с нормой уровня ВСНМпл в 1,5-1,8 раза (соответственно $16,22 \pm 0,97$ усл. ед. и $10,1 \pm 2,1$ усл. ед., $p < 0,01$) и уровня ОПм в 1,6-1,8 раза (соответственно $192,5 \pm 6,48$ усл. ед. и $117,8 \pm 12,0$ усл. ед., $p < 0,01$).

Следует отметить, что у больных желтушной формой лептоспироза с доброкачественным неосложненным течением заболевания обнаружены

сходные с показателями при безжелтушных формах проявления ЭИ. Так, уровень ВСНМпл в период разгара заболевания достоверно превышал норму в 1,8-2,0 раза ($18,69 \pm 1,53$ усл. ед., $p < 0,01$), ОПм в 1,4-1,7 раза ($175,45 \pm 11,12$ усл. ед., $p < 0,05$).

В период ранней реконвалесценции у большинства

больных безжелтушными и желтушными формами лептоспироза без осложнений отмечалась нормализация показателей эндогенной интоксикации.

Максимальные изменения показателей ЭИ наблюдались у больных с осложненными желтушными формами лептоспироза при развитии ИТШ, ОПН, ОППН. Так, в период разгара болезни уровень ВСНМпл значительно превышал нормальные показатели – в $3,2-3,5$ раза ($33,1 \pm 1,94$ усл. ед. и $10,2 \pm 2,1$ усл. ед., $p < 0,01$), ОПпл в среднем в 1,5-1,7 раза ($22,6 \pm 1,38$ усл. ед. и $14,5 \pm 0,8$ усл. ед. соответственно, $p < 0,05$). Обращает на себя внимание значительное уменьшение уровня ВСНМ в моче в среднем в 2,2-2,5 раза в сравнении как с группой контроля ($11,02 \pm 1,46$ усл. ед. и $27,4 \pm 6,6$ усл. ед., $p < 0,01$), так и с показателями у больных лептоспирозом, не осложненным ОПН ($22,49 \pm 2,18$ усл. ед., $p < 0,01$). Уровень ОПм был в среднем в 2 раза ниже нормы ($67,7 \pm 8,7$ усл. ед. и $117,6 \pm 12,0$ усл. ед., $p < 0,01$) в отличие от повышенного уровня ОПм у больных безжелтушными формами лептоспироза без осложнений. У больных с осложненными желтушными формами лептоспироза в период разгара заболевания имелись достоверные отличия показателей эндогенной интоксикации (ВСНМпл, ОПпл, ВСНМм, ОПм) от аналогичных показателей у больных лептоспирозом без осложнений.

У больных осложненными желтушными формами лептоспироза в периоде ранней реконвалесценции сохранялось достоверное повышение уровня ВСНМпл в среднем в 1,5 раза и снижение уровня ВСНМм в 1,8-2,0 раза в сравнении с нормой, что придает этим показателям определенную прогностическую ценность в плане оценки полноты выздоровления.

Наиболее тяжелые клинические и лабораторные проявления ЭИ отличали случаи лептоспироза с осложнениями, которые привели к летальному исходу. Так, на 11-17-й день болезни (в терминальной для большинства больных стадии заболевания), отмечалось еще более значи-

тельное повышение уровня ВСНМ пл по сравнению с тем же показателем у больных осложненным лептоспирозом с благоприятным исходом болезни ($42,67 \pm 1,86$ усл. ед. и $33,1 \pm 1,94$ усл. ед., $p < 0,05$), а также снижение уровня ОПм ($43,75 \pm 4,19$ и $67,7 \pm 8,73$ усл. ед., $p < 0,05$), то есть в 2,7-3,0 раза ниже нормы. Уровень ВСНМм также имел тенденцию к снижению, достоверно отличаясь от показателей группы контроля в 3,0-3,3 раза ($8,2 \pm 0,7$ и $27,4 \pm 6,6$ усл. ед., $p < 0,001$).

При проведении корреляционного анализа была выявлена прямая зависимость повышения уровня ВСНМпл с уровнем креатинина ($r = +0,51$; $p < 0,01$) и мочевины ($r = +0,46$; $p < 0,05$) у больных с осложненными желтушными формами лептоспироза. Между уровнем ВСНМпл и ВСНМм была выявлена тесная обратная корреляционная связь ($r = -0,61$) в период разгара болезни, что, по-видимому, указывает на ведущую роль поражения функции почек в генезе нарастающей эндогенной интоксикации.

ОБСУЖДЕНИЕ

Степень повышения уровня ВСНМпл – показателя эндогенной интоксикации в период разгара лептоспироза соответствовала клиническим проявлениям интоксикации, тяжести заболевания, а также имеющимся осложнениям у больных как безжелтушными, так и желтушными формами лептоспироза. Снижение уровня ВСНМм у больных лептоспирозом в период разгара заболевания отражало тяжесть течения заболевания и степень нарушения функции почек. Известны убедительные данные о снижении уровня ВСНМм при продвинутых стадиях острой и хронической почечной недостаточности. У больных безжелтушными и желтушными формами лептоспироза без клинических и биохимических признаков ОПН уровень ВСНМм достоверно не отличался от нормы, хотя имел тенденцию к снижению.

У больных желтушными формами лептоспироза с признаками ОПН уровень ВСНМм достоверно снижался в 2-2,5 раза ниже нормы, в том числе у больных с летальным исходом заболевания в среднем в 3 раза ниже нормы. Этот показатель может служить дополнительным критерием тяжести течения инфекции и поражения почек при лептоспирозе.

Интересно, что уровень ОПм имел разнонаправленные изменения у больных лептоспирозом в периоде разгара: при безжелтушных и желтушных формах без осложнений отмечалось досто-

верное повышение показателя в 1,6-1,8 раза по отношению к норме, в случаях осложненного течения инфекции уровень ОПм достоверно снижался в 2 раза, у умерших больных – в 3 раза по сравнению с показателями в группе контроля. Полученные данные подтверждают известные факты о закономерном развитии интерстициального нефрита у всех погибших от лептоспироза, а показатели ЭИ могут служить дополнительными маркерами глубины поражения почек. Значительное снижение выведения почками ВСНМм и ОПм при лептоспирозе связано с отеком интерстиция, снижением клубочковой фильтрации [7], гипоксией почечной паренхимы, наступающей вследствие патологии капилляров и резкого снижения почечного кровотока [8], а также с поражением нефротелия канальцев.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, при лептоспирозе почки закономерно вовлекаются в патологический процесс, причем характер и степень выраженности поражения почек при безжелтушных и желтушных формах связаны с тяжестью течения инфекции и наличием осложнений. Показатели эндогенной интоксикации характеризуют тяжесть патологического процесса, отражают один из механизмов повреждения почек при лептоспирозе и могут быть использованы для объективной оценки состояния больных.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Антонов В.С., Русальчук В.В., Алексеев А.А. и др. Актуальность проблемы лептоспироза в Санкт-Петербурге // Актуальные инфекции XXI века: Матер. конф. - СПб., 2002. - С. 18-20.
2. Дегтярь Л.Д. Исходы лептоспироза и принципы реабилитации реконвалесцентов: Автореф. дис... канд. мед. наук. - СПб., 1999. - 18С.
3. Калинос В.Л., Негреску В.Я., Пунга В.К. Поражение почек при лептоспирозе // Здоровоохранение. - 1983. - № 2. - С. 11-14.
4. Мойсова Д.Л., Лебедев В.В., Авдеева М.Г., Костомаров А.М. Гемоглобинурия у больных лептоспирозом // Клинические перспективы в инфектологии: Тез. докл. Всеросс. науч. конф. ВМА. - СПб., 2001. - С. 132.
5. Семенович В.Н., Полоцкий Ю.Е. Патогенные свойства лептоспир в связи с патологией лептоспироза // Ж. микробиол. - 1983. - № 2. - С. 13-17.
6. Стоянова Н.А., Трифонова Г.Ф., Сернейко Л.М. Эпидемиологические особенности лептоспироза в условиях Санкт-Петербурга // Клинические перспективы в инфектологии: Тез. докл. Всеросс. науч. конф. ВМА. - СПб., 2001. - С. 132.
7. Arrisga A.J.D., Rocha A.S., Yasude P.H., Brito T. Morphofunctional patterns of kidney injury in the experimental leptospirosis of this guinea-pig (*L. Icterohaemorrhagiae*) // J. Pathol. - 1982. - Vol. 13a, № 2. - P. 145-161.
8. De Brito T. Electron microscopy of human leptospirosis kidney biopsies // Amer. J. Trop. Med. Hyg. - 1965. - Vol. 14. - P. 393-403.

Поступила в редакцию 26.09.2002 г.

© Н.А. Гавришева, А.В. Федулов, Л.О. Анисимова, Г.В. Кованько, 2002
УДК [616.61-008.64-036.12:616.71-002.27].001.57

Н.А. Гавришева, А.В. Федулов, Л.О. Анисимова, Г.В. Кованько

ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕЧЕНИЯ РЕНАЛЬНОЙ ОСТЕОДИСТРОФИИ В ХОДЕ РАЗВИТИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ С ОРИГИНАЛЬНОЙ МЕТОДИКОЙ МОДЕЛИРОВАНИЯ

N.A. Gavrisheva, A.V. Fedulov, L.O. Anisimova, G.V. Kovanko

CHARACTERIZATION OF RENAL OSTEODYSTROPHY IN CHRONIC RENAL FAILURE WITH AN ORIGINAL MODELING TECHNIQUE

Кафедра патофизиологии Санкт-Петербургского Государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова, патологоанатомическое отделение Российского научно-исследовательского института травматологии и ортопедии им. Р. Р. Вредена, Санкт-Петербург, Россия

РЕФЕРАТ

Изучены морфологические особенности изменения метаболизма костной ткани в ходе развития экспериментальной хронической почечной недостаточности, которые согласованы с нарушениями кальциевого обмена, выявленными биохимическими методами. С помощью морфометрического анализа исследована динамика развития ренальной остеодистрофии при хронической почечной недостаточности аутоиммунного генеза. Показано, что изменения в губчатой и трубчатой кости протекают по типу низкообменной ренальной остеодистрофии.

Ключевые слова: хроническая почечная недостаточность, костные изменения, ренальная остеодистрофия, щелочная фосфатаза

ABSTRACT

Morphometry was used to investigate the development of changes of bone metabolism depending on the stage of experimental chronic renal failure with original modeling technique that allows achievement of autoimmune process in the kidneys. The morphometry findings conform well to the disorders of calcium metabolism detected biochemically. Evidence is found that bone changes are in line with the features of low metabolism renal osteodystrophy.

Key words: chronic renal failure, bone metabolism, renal osteodystrophy, alkaline phosphatase.

ВВЕДЕНИЕ

Известно, что типичными изменениями, развивающимися в организме больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН), являются изменения костной ткани, называемые в клинике ренальной остеодистрофией (РОД). Обычно клинически манифестными эти изменения становятся только на конечных стадиях почечной патологии, поэтому до использования почечного диализа ренальная остеодистрофия как клинический синдром возникает редко: пациенты умирают до развития тяжелых костных изменений. Изучение особенностей возникновения и течения РОД в зависимости от характера ХПН, а также от стадии данного заболевания, имеет большое значение для понимания механизмов развития этой патологии, следовательно, его профилактики и лечения.

Одним из наиболее часто используемых методов моделирования хронической почечной недостаточности ХПН является методика уда-

ления 5/6 почечной массы. [4] Различия в способах моделирования обычно заключаются в методе воздействия на остающуюся почку, известен ряд методов для выключения из функционирования 2/3 ткани второй почки [3]. В настоящее время в основном применяют методику 5/6 нефрэктомии по A.Chanutin и E.B. Ferris [2].

Неоднократно было показано, что как гистологические, так и функциональные изменения в организме животных с ХПН зависят от используемой методики моделирования и имеют специфические особенности [3, 4].

Нами была предложена модель индукции ХПН с применением электрокоагуляции 25% коркового вещества почки. За счет модификации антигенов коркового слоя почки в процессе электрокоагуляции данная методика позволяет моделировать ХПН, развивающуюся в результате прогрессирующего аутоиммунного процесса [1].

Задачей данного исследования явилось изучение динамики изменений в костной ткани, а также определение показателей минерального обмена — содержания щелочной фосфатазы и ионов кальция в сыворотке крови крыс при развитии у них экспериментальной почечной недостаточности на сроках развития 2 и 6 месяцев. Особенно важным представлялось изучение наиболее представительного пула костных клеток — остеоцитов и их функции на ранней стадии развития ХПН (2 месяца), т. к. в превентивно-терапевтическом смысле данная стадия представляется наиболее важной для изучения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследования проводились на беспородных крысах-самцах массой 150-230 г (питомник «Рапполово» РАМН, Санкт-Петербург). Моделирование ХПН осуществлялось путем левосторонней нефрэктомии с одновременной электрокоагуляцией 25% коркового вещества правой почки. В качестве критериев оценки развития ХПН у крыс использовали содержание креатинина в сыворотке крови, а также систолическое артериальное давление, измерение которого проводилось кровавым способом. Животные выводились из эксперимента через 2 месяца ($n=22$) и 6 месяцев ($n=25$) после проведения операции на почках. В качестве контроля использовали интактных животных ($n=20$).

Для гистологического исследования кусочки почечной ткани после фиксации в 10% нейтральном формалине заливались в парафин. Гистологические срезы толщиной 5 мкм окрашивались гематоксилином-эозином, а также по Ван-Гизон, Джонсу и Массону. Анализ морфофункциональных изменений ткани почек проводили через 2 месяца ($n=8$) и 6 месяцев ($n=11$) после проведения операции на почках.

Для гистологического исследования хряща и костной ткани у животных забирались блоком коленные суставы с костями голени. Препараты фиксировались в формалине, декальцинировались в растворе органической кислоты (трилон-В) и промывались в воде. Приготовление препаратов проводилось по общепринятой методике с заливкой в парафин. При проведении световой микроскопии использовали срезы толщиной 7 мкм, окрашенные гематоксилином и эозином. Количественный морфометрический

Динамика артериального давления и содержания креатинина в плазме крови животных на различных сроках развития ХПН ($\bar{X} \pm m$)

Параметр	Контроль	ХПН 2 мес.	ХПН 6 мес.	Достоверность, по сравнению с контролем
Креатинин плазмы крови, ммоль/л.	0,046 $\pm$ 0,004	0,075 $\pm$ 0,011	0,08 $\pm$ 0,01	$P < 0.05$
Артериальное давление, мм. рт. ст.	100,1 $\pm$ 0,3	123,9 $\pm$ 11,3	125 $\pm$ 10	$P < 0.05$

анализ костной ткани проводился на основе программно аппаратного комплекса анализа цифрового видеоизображения, полученного с помощью светового микроскопа «Биолам-И» и телекамеры. Морфометрический анализ проводился в полуавтоматическом режиме, для подсчета количества клеток очерчивались не контуры цитоплазмы, которая очень скудна, а контуры ядер, подсчитывали их общую и среднюю площадь, а также общее и среднее количество остеоцитов. Оценивались срезы, полученные из кортикальной пластинки большеберцовой кости на уровне ее верхней и средней трети и из губчатой кости ее проксимального эпифиза.

Статистическая обработка данных выполнялась с помощью программы MS Excel из пакета MS Office 97, а также программного пакета StatSoft Statistica 6.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты измерения артериального давления и креатинина плазмы крови в ходе развития ХПН приведены в табл. 1.

Морфология почечной ткани. Морфологическое изучение ткани почек на начальных этапах развития ХПН (2 месяца) характеризуется развитием неспецифических изменений изученных компонентов ткани почек. На более поздних сроках эксперимента было выявлено, что прогрессирование ХПН связано со специфическими повреждениями гломерулярного аппарата почек. Патологический процесс приобретает признаки аутоиммунного характера с развитием мембранозно-пролиферативного гломерулонефрита. На сроке ХПН 6 месяцев структурные изменения ткани почек отражают аутоиммунное повреждение гломерулярного аппарата с развитием лобулярного и диффузного гломерулосклероза.

Морфология костной ткани. Морфологическая картина кости контрольных животных полностью соответствует норме. Остеоциты компактной кости имеют удлиненную форму с вытянутым или овальным ядром, располагаются равномерно между костными пластинками,

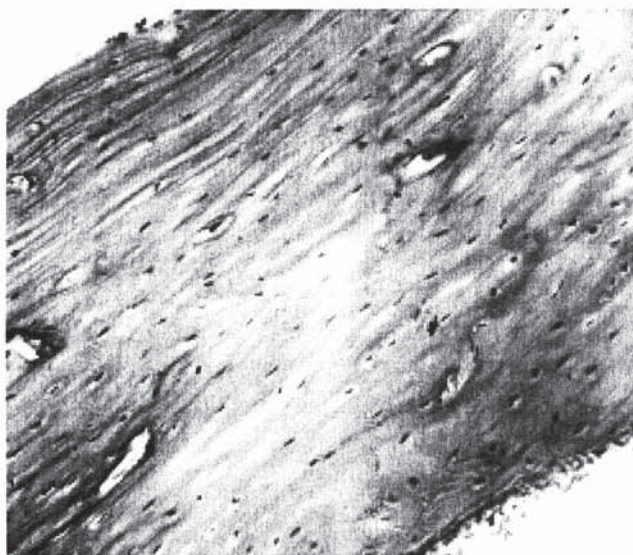


Рис. 1 Кортикальная пластинка – ХПН 2 мес. Заметны очаги просветления матрикса, уменьшение числа клеток. Окраска гематоксилином и эозином, x120.

разделенными базофильными (цементными) линиями. Они лежат в узких лакунах, более отчетливо выявляющихся на большом увеличении микроскопа. Гаверсовы каналы – вдоль, а фолькмановские – поперек оси – прободают их, снабжая костное вещество кровеносными сосудами и волокнами вегетативной нервной системы. Со стороны эндоста отчетливо видны выступающие клетки, местами имеющие цилиндрическую форму, роднящую их с остеобластами.

К концу первых 2 месяцев после операции в кортикальных пластинках развиваются заметные уже при световой микроскопии изменения: остециты располагаются неравномерно из-за появления бесклеточных участков, встречаются клетки с пикнотичными ядрами (рис. 1). Происходит расширение клеточных лакун вокруг некоторых остецитов, т.е. прослеживаются явления остеоцитарной резорбции. Бледнеет и становится неравномерной окраска матрикса, как и базофильных линий, сохраняющих более яркую окраску под надкостницей. Местами в матриксе наблюдается демаскирование и обнажение костных пластин.

Через 6 месяцев после начала эксперимента дистрофические изменения компактных костей нарастают: увеличиваются бесклеточные участки, лакуны расширяются, увеличивается число клеток с пикнотичными ядрами и пустых лакун. Неравномерно окрашенный матрикс в толще кортикальной пластинки местами расщепляется и рассасывается, основное вещество в очагах рассасывания слабобазофильно (рис. 2). Эндостальная и периостальная поверхности становятся волнистыми, и выступающие клетки со стороны эндоста прослеживаются не везде.

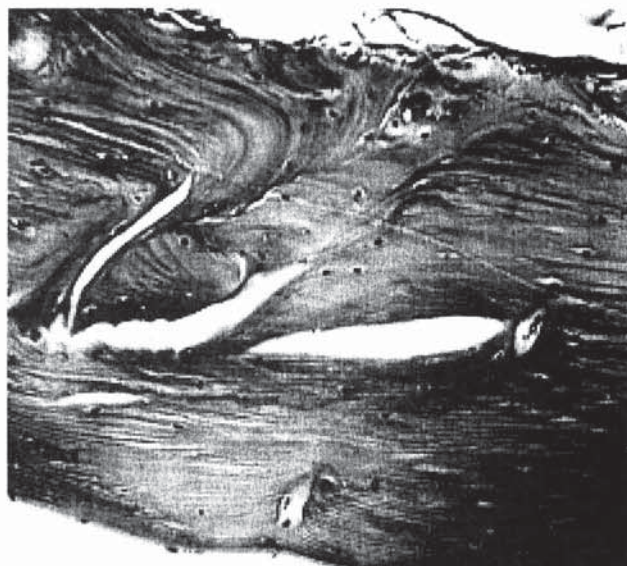


Рис. 2. Кортикальная пластинка – ХПН 6 мес. Резко выражено расщепление матрикса (костных пластинок), уменьшение числа остецитов. Окраска гематоксилином и эозином, x120.

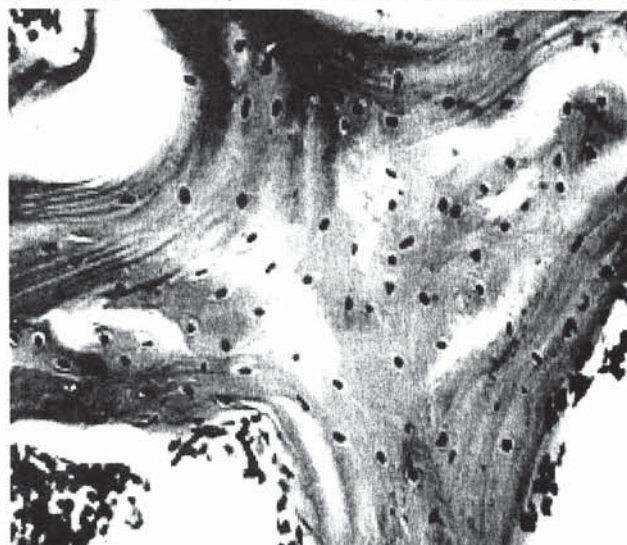


Рис. 3. Губчатая кость – 2 месяца ХПН. Заметны очаги просветленного матрикса, пустые клеточные лакуны. Окраска гематоксилином и эозином, x120.

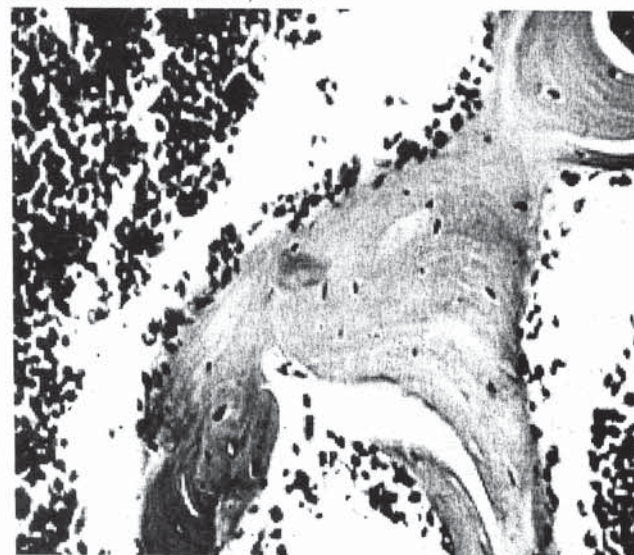


Рис.4. Губчатая кость – 6 мес. ХПН. Заметно редкое расположение остецитов, часть клеток с пикнотичными ядрами, матрикс неравномерно просветлен. Окраска гематоксилином и эозином, x120.

Таблица 2

Результаты морфометрического анализа кортикальной кости и губчатой кости крыс в динамике развития ХПН ($\bar{X} \pm m$)

Параметр	Контроль	ХПН срок 2 м.	ХПН срок 6 м.	Достоверность по сравнению с контролем
Количество ядер остеоцитов кортикальной кости, шт.	4,2±0,3	2,54±0,2	2,13±0,15	P<0.05
Средняя площадь остеоцитов кортикальной кости, мкм ²	14,76±0,44	16,61±0,64	11,72±0,65	P<0.05
Количество ядер остеоцитов губчатой кости, шт.	7,9±0,6	3,9±0,6	3,1±0,3	P<0.05
Средняя площадь остеоцитов губчатой кости, мкм ²	15,55±0,84	15,96±0,97	17,46±1,14	P<0.05

Таблица 3

Динамика содержания ионизированного кальция и щелочной фосфатазы в сыворотке крови крыс в ходе развития ХПН ($\bar{X} \pm m$)

Параметр	Контроль	ХПН 2 мес.	ХПН 6 мес.	Достоверность по сравнению с контролем
Щелочная фосфатаза сыворотки крови, мкмоль/л	0,047±0,004	0,04±0,014	0,029±0,003	P<0.05
Кальций ионизированный сыворотки крови, мкмоль/л	1,62±0,36	1,41±0,1	0,57±0,51	P<0.05

В норме остециты губчатой кости также равномерно располагаются в матриксе, но имеют более округлое и крупное ядро и лакуны, чем в компактной кости. Матрикс интенсивно равномерно зоинофилен. Балки ограничены выстилающими клетками, местами имеющими цилиндрическую форму и проявляющими остеобластическую активность.

Через 2 месяца почечной недостаточности в толще балок проявляются очаги пониженной оксифилии, пустые клеточные лакуны, в результате чего клетки – остециты – располагаются неравномерно (рис. 3). По периферии балок снижается количество остеобластов и выстилающих клеток. На значительных участках наблюдается расщепление балок вдоль костных пластинок, возможно, за счет неравномерного рассасывания матрикса.

Через 6 месяцев дегенеративные изменения балок нарастают: трабекулы представляются истонченными, расщепленными на значительном протяжении за счет увеличения щелевидных полостей, число остеоцитов заметно снижается, параллельно увеличивается количество пустых клеточных лакун. Иногда вокруг остеоцитов наблюдается расширение клеточной лакуны (рис 4). По периферии балок встречаются единичные клетки остеобластического типа, но выработки остеоида не отмечается. При этом число остеобластов не увеличивалось, и они не выявлялись на поверхности костных балок, как и остеокласты.

Морфометрический анализ. Морфометрический количественный анализ выявил следующие

и прогрессии дистрофических изменений костной ткани. Это выражается уменьшением числа остеоцитов (ядер) как в кортикальной пластинке, так и в губчатой кости, что сопровождается снижением уровня ионизированного кальция и щелочной фосфатазы сыворотки крови (табл. 3). Следует обратить внимание на резкое падение числа клеток в первые 2 месяца, после чего оно шло медленнее.

Интересная тенденция прослеживается при подсчете площади ядер. Так, в кортикальной пластинке площадь ядер увеличивается ко 2-му мес., и резко падает к 6-му мес. ХПН, в то время как в губчатой кости площадь ядер в первые 2 месяца почти не изменяется, а к 6 месяцам увеличивается.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты по динамике морфологических изменений ткани почек на разных сроках эксперимента позволяют предположить, что инициирование развития ХПН в данном случае, вероятно, связано с неспецифическим повреждением, а прогрессирование – с аутоиммунным механизмом. Аутоагрессия в данной модели, вероятно, обусловлена тем, что коагуляционный некроз паренхимы почек изменяет антигенные свойства структурных компонентов клубочков, что ведет к иммунному повреждению почки, хронизации воспалительного процесса и прогрессированию склеротического процесса.

Существует две основные гистологические формы РОД: высокообменная и низкообменная

изменения со стороны ядер остеоцитов в кортикальной пластинке и в губчатой кости (табл. 2).

Цифровые данные подтверждают и конкретизируют видимую при микроскопии картину, свидетельствующую о наличии

костная болезнь (третья форма является смешанной). Высокообменная РОД характеризуется исключительно высокой клеточной (остеобластической и остеокластической) активностью, что проявляется образованием незрелой костной ткани и фиброзом костного мозга, а также появлением резорбционных полостей. Эта форма РОД связана с развитием у больных вторичного гиперпаратиреозидизма (2 ГПТ), приводящего к повышению уровня паратиреоидного гормона (ПТГ) в крови. Низкообменная РОД, возникающая при низких концентрациях ПТГ в крови, встречается у 5 – 25% больных. Костные нарушения характеризуются отсутствием активности костных клеток – остеобластов и остеокластов и развитием остеопении. Действие паратиреоидного гормона на кость осуществляется через костные клетки – остеобласты и остеокласты, имеющие рецепторы к этому гормону.

В наблюдаемом случае изменения соответствуют низкообменному типу РОД. Ни в одном случае мы не наблюдали ни фибрирования костного мозга, ни остеокластической резорбции, ни отложения остеоида остеобластами, что характерно для картины высокообменной РОД.

Следует отметить резкое падение числа остеокластов в первые 2 месяца, после чего оно шло медленнее. Это может свидетельствовать, с одной стороны, об истощении остеокластного пролиферативного пула в условиях развившейся ХПН, что подтверждается отсутствием предшественников остеокластов – остеобластов на поверхности костной ткани. С другой стороны, это может говорить о включении компенсаторного механизма, не допускающего дальнейшего уменьшения числа клеток.

В связи с уменьшением минерализации уменьшается прочность кости, убывает число остеокластов. В проведенном исследовании при развитии ХПН стимуляции к пролиферации остеобластов не происходит, поэтому количество остеокластов не восполняется, а запрограммированная смерть их – апоптоз – продолжает вовлекать новые клетки. Учитывая, что главная функция диафиза – механическая, можно предположить, что в условиях обычной физической активности крыс компенсация убыли остеокластов в первые 2 месяца происходит за счет увеличения их размеров, что позволяет сохранить целостность мембрано-остеокластной системы.

В губчатой кости тот же процесс в ней наблюдается к концу 6-го мес., поскольку основная функция губчатой кости, помимо кроветворной, – обменная, а не опорная, то адаптивные процессы в ней разви-

ваются медленнее, что и проявляется увеличением размеров ядер остеокластов к 6-му месяцу.

Как видно из табл. 3, по мере прогрессирования ХПН в сыворотке крови наблюдалось к 6 месяцам снижение уровня кальция и щелочной фосфатазы, что свидетельствовало о значительном уменьшении интенсивности кальциевого обмена, и предположительно об отсутствии признаков вторичного гиперпаратиреозидизма.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, наблюдаемая нами картина дистрофических изменений костной ткани отражает, по-видимому, начальную степень нарушения обмена кальция, не осложненную развитием вторичного ГПТ. Полученные данные согласуются с данными исследований ряда авторов, изучивших показатели костного обмена и характеристики костной ткани при разном уровне ГПТ [5, 9]. Снижение активности щелочной фосфатазы, как продукта деятельности остеобластов и маркера костного метаболизма согласуется с отмеченным нами уменьшением числа остеокластов.

Данное исследование демонстрирует сложность регуляции костного метаболизма и необходимость дальнейшего изучения роли остеокластов, как наиболее представительной группы костных клеток в процессах минерального обмена.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Гавришева Н. А., Ягмуров О. Д., Ботина А. В., Эммануэль В. Л.. Экспериментальная модель хронической почечной недостаточности // Нефрология. - 2001. - Т. 5. № 2. - С.
2. Chanutin, A., Ferris, E.B. Experimental renal insufficiency produced by partial nephrectomy// Arch. Intern. Med. - 1932. - Vol. 49. - P. 767-787.
3. Gretz N., Meisinger E., Strauch M.. Partial nephrectomy and chronic renal failure: the «mature» rat model // Contr. Nephrol. - 1988. - Vol. 60. - P. 46-55.
4. Gretz N., Meisinger E., Waldherr R., Strauch M.. Acute renal failure after 5/6 nephrectomy: histological and functional changes// Contr. Nephrol. - 1988. - Vol. 60. - P. 56-63.
5. Fletcher S., Jones R. G., Reijnen H. C.. Assessment of renal osteodystrophy in dialysis patients// Nephron. - 1997. - Vol. 75. - P. 412-419.
6. Kraft K., Barsotti G., Giovannetti S. et al. Renal bone disease in chronic uremic rats// Contr. Nephrol. - 1988. - Vol. 60. - P. 214-219.
7. McCarthy E. F., Frassica F. J. Pathology of Bone and Joint Disorders. - Philadelphia, 1998. - P. 29-30, 83-87.
8. Mehls O., Ritz E., Gilli G., Wingen A. M.. Osteodystrophy in experimental uremia// Contr. Nephrol. - 1988. - Vol. 60. - P. 207-213.
9. Miller M. A., Chin J., Miller S. C., Fox J.. Disparate effects of mild, moderate, and severe secondary hyperparathyroidism on cancellous and cortical bone in rats with chronic renal insufficiency// Bone. - 1998. - Vol. 23. - P. 257-266.
10. Moscovici A., Bernheim J., Popovtzer M. M., Rubinger D. Renal osteodystrophy in rats with reduced renal mass// Nephrol. Dial. Transplant. - 1996. - Vol. 11, Suppl. 3. - P. 146-152.

Поступила в редакцию 01.10.2002 г.

© В.А. Титова, В.А. Клемина, 2002
УДК 616.616-002-036.2(083.72)

В.А. Титова, И.К. Клемина

ВОЗМОЖНОСТИ СВЕТОВОЙ И ЭЛЕКТРОННОЙ МИКРОСКОПИИ В ДИАГНОСТИКЕ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА

V.A. Titova, I.K. Klemina

RESOURCES OF LIGHT AND ELECTRON MICROSCOPY IN DIAGNOSTICS OF GLOMERULONEPHRITIS

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

Ключевые слова: почка, гломерул, гломерулонефрит, морфологические формы.

Key words: kidney, glomerule, glomerulonephritis, morphological forms.

Лекция предназначена для врачей-терапевтов и студентов старших курсов медицинского факультета, которые специализируются в области нефрологии. Целью лекции является ознакомление клиницистов с возможностями, которые открывает исследование биоптата почки больного в отношении постановки диагноза гломерулонефрита, определении прогноза и стратегии терапии.

Поскольку в центре нашего внимания находится патологический процесс, затрагивающий гломерулы, нельзя не уделить внимания краткому описанию структуры и функции нефрона. Нефрон, почечная функциональная единица, начинается с гломерулы – конгломерата капилляров, по которым протекает кровь из афферентной артериолы. Здесь посредством фильтрации в пространство боуеновой капсулы поступает первичная моча, которая далее подвергается в канальцах сложнейшим процессам реабсорбции и попадает в систему выводящих путей [5, 6].

Капилляры почечных гломерул имеют уникальный фильтр, благодаря которому происходит фильтрация молекул белка соответственно их размеру и заряду. Гломерулярный фильтр (ГФ) состоит из трех компонентов: капиллярного эндотелия, базальной мембраны и специализированного эпителия – подоцитов. Все компоненты фильтра, имея поры определенного размера и анионное покрытие, обеспечивают фильтрацию белковых молекул соответственно молекулярной массе и заряду. Подоциты являются наиболее высоко специализированными клетками гломерулы, которые помимо участия в фильтрации выполняют (наравне с эндотелием) функцию синтеза базальной мембраны, а также участвуют в фикса-

ции сосудистого клубочка, поддержании тонуса капиллярной стенки, фагоцитозе и т.д. Их мелкие отростки (подии) расположены непосредственно на базальной мембране и участвуют в формировании фильтрационных щелей. Подии обладают подвижностью и меняют свою конфигурацию при определенных условиях, благодаря чему морфологи получили ряд значимых признаков для диагностики форм гломерулонефрита. Клубочек капилляров главным образом поддерживается специализированной структурой – мезангием, клетки которого, помимо участия в фильтрации, также обладают синтетическими функциями и фагоцитозом. Необходимо заметить, что далеко не полностью известны функции всех клеток гломерулы, однако не вызывает сомнения, что повреждения каждого звена фильтра ведут к соответствующим функциональным нарушениям.

Начало использования метода биопсии для диагностики гломерулонефритов было положено в 1950 году. С 1961-го по 1975-й был отработан комплексный метод диагностики, включающий световую микроскопию, электронную микроскопию, иммунофлюоресцентную микроскопию, а также данные анамнеза и клинико-лабораторных исследований, которые получает морфолог из истории болезни. 1975 год считается годом создания базы информации о гистопатологии, патогенезе и классификации гломерулонефритов [6]. На основе этой базы была создана классификация гломерулонефритов ВОЗ, которой до сих пор придерживаются морфологи.

Морфологическая классификация гломерулонефритов ВОЗ

1. Гломерулонефрит с минимальными изменениями (липоидный нефроз).

2. Мегангиально-пролиферативный гломерулонефрит.

3. Диффузный пролиферативный гломерулонефрит (острый).

4. Мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит.

I тип – субэндотелиальные отложения

III тип – субэндотелиальные отложения + мембранозная нефропатия.

5. Болезнь плотных депозитов (II тип мембранозно-пролиферативного гломерулонефрита).

6. Мембранозный гломерулонефрит (мембранозная нефропатия).

7. Фокальный сегментарный склерозирующий гломерулонефрит.

8. Гломерулонефрит с полулуниями.

9. Диффузный склерозирующий гломерулонефрит.

10. Неклассифицируемый тип гломерулонефрита.

11. Терминальная почка.

Световая микроскопия

Первым и основным методом исследования биоптата была и остается световая микроскопия.

Для проведения световой микроскопии ткань заливают в парафин, срезы окрашивают следующими методами:

1) гематоксилином-эозином (для обзорного анализа);

2) по Ван-Гизон (на соединительную ткань);

3) трихромальной окраской (для выявления фуксинофильных отложений);

4) PAS-шик (для анализа мембран, дистрофии эпителиальных клеток);

5) серебрение по Джонсу (исследование мембран);

6) по Вейгерту (эластика сосудов);

7) конго-рот (выявление амилоидоза).

Каждая окраска имеет свою специфику и каждая исключительно необходима для обоснованного заключения специалиста. Опыт многолетней работы по диагностике гломерулонефритов показывает, что ограничение перечисленного набора исследований ведет к ошибочным трактовкам данных. Например, отсутствие данных по трихромальной окраске и серебрению по Джонсу лишает исследователя права дать заключение о состоянии базальных мембран и о наличии либо отсутствии фуксинофильных отложений – то есть наиболее весомых составляющих диагноза гломерулонефрита.

Оценка биоптата

Для проведения исследовательской работы морфолог прежде всего оценивает адекватность биоптата [6]. Для того, чтобы биоптат считался

адекватным, необходимо наличие коркового слоя, минимум 5-10 гломерул в биоптате. Большое значение имеет репрезентативность биоптата, которая зависит от того, насколько диффузен процесс. Например, при фокальном сегментарном гломерулосклерозе наиболее репрезентативны юкстамедуллярные клубочки, и информативность биоптата зависит от того, попадут ли в биоптат эти клубочки, так как в корковом слое клубочки могут быть мало изменены. В целом считается, что адекватность биоптата при светооптическом исследовании составляет 90%.

Имеет значение время взятия биоптата, так как при начальных признаках развития болезни морфологические изменения могут быть недостаточно четко выражены, а в стадии склерозирования исходную форму болезни определить практически невозможно.

При обзорном исследовании биоптата проводится оценка распространенности и тяжести повреждений. Для одного клубочка повреждение считается сегментарным, если оно занимает менее 50% площади сосудистого клубочка, и глобальным, если занимает от 50 до 100% площади клубочка.

Для всего биоптата повреждение части клубочков оценивается как фокальное (очаговое), повреждение всех клубочков как диффузное (генерализованное).

Для оценки тяжести повреждения используется полуколичественная оценка: от 0 до 3 баллов или от 0 до 4 баллов. При этом 0 баллов рассматривается как отсутствие изменений, от 1 до 3 или 4 – степень выраженности от незначительной до умеренной и выраженной.

Основные гломерулярные повреждения, определяемые при световой микроскопии [6]:

1. Увеличение размеров клубочка (гипертрофия, отек, врожденные аномалии).

2. Уменьшение размеров клубочка (склероз, коллапс, ишемия, врожденные аномалии, возрастные изменения).

3. Количество клеток клубочка (нормальное, гиперклеточность, связанная с пролиферацией либо инфильтрацией).

4. Лобулярность (дольчатость) – результат увеличения мезангиальной клеточности и матрикса.

5. Некрозы.

6. Склероз.

7. Изменения клеток (отек, гипертрофия).

8. Изменения базальной мембраны (утолщение, наличие отложений).

9. Состояние просветов капилляров, Боуменовой капсулы.

10. Состояние канальцев (атрофия, дистрофия, некрозы).

11. Состояние интерстиция (фиброз, отек, геморрагии, инфильтрация) и сосудов.

Основными критериями в постановке диагноза морфологической формы нефрита для исследователя служат следующие:

1. Наличие или отсутствие гиперклеточности, в связи с чем гломерулонефриты разделяют на две большие группы (пролиферативные и непролиферативные формы).

2. Наличие или отсутствие мембранозной трансформации.

3. Наличие и локализация иммунных комплексов.

Если исследование пролиферативных реакций является прерогативой светомикроскопического исследования, то не всегда разрешающая способность светового микроскопа позволяет достоверно оценить состояние базальной мембраны и локализацию иммунных комплексов. Для этой цели используют метод электронной микроскопии [1].

Электронная микроскопия

Что дает электронная микроскопия в диагностике гломерулонефритов? Существующие классификации морфологических форм гломерулонефритов основаны преимущественно на световой микроскопии. Однако электронная микроскопия в свою очередь внесла существенный вклад в представление о структурных изменениях при гломерулонефрите:

(а) – впервые при электронномикроскопическом исследовании были обнаружены шипы на базальной мембране (БМ) при мембранозном гломерулонефрите, которые позднее идентифицированы и при светоптическом исследовании;

(б) – электронная микроскопия дала возможность тонкого исследования состояния БМ и составляющих ГФ и соответственно ряд ценных для диагностики признаков. Это и определяет назначение электронной микроскопии как метода для углубленного качественного исследования мембран.

Какова информативность метода? При электронной микроскопии объем исследования составляет 1-2, максимум до 4 клубочков. Отсюда следует, что при диффузных процессах, которые затрагивают каждый клубочек, степень информативности велика, в то время, как при очаговых соответственно уменьшена и зависит от вероятности получения информативного участка.

По данным литературы, адекватность биоптата при электронномикроскопическом исследовании – 60-80%, в то время как при светомикроскопическом исследовании – 90% [6].

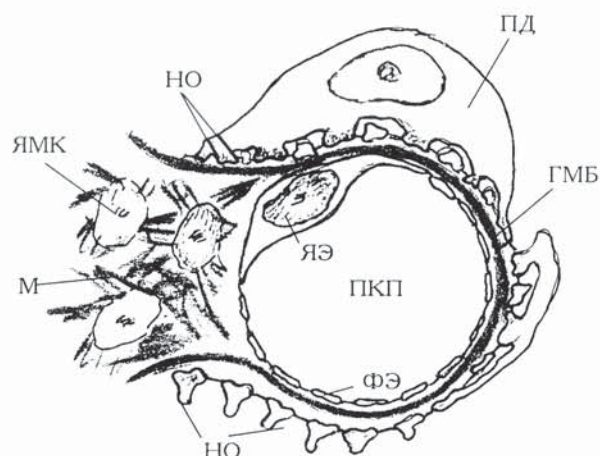


Рис. 1. Схема капиллярной петли в норме.

Здесь и далее: ПКП – просвет капиллярной петли. ГМБ – гломерулярная базальная мембрана. ФЭ – фенестрированный эндотелий. ЯЭ – ядро эндотелиоцита. Л – лейкоцит. ПД – подоцит. НО – ножковые отростки подоцита. М – мезангий. ЯМК – ядра мезангиальных клеток. ИК – отложения иммунных комплексов. Г – отложения иммунных комплексов в виде: «горбов». БМН – удвоение базальной мембраны. ШБМ – «шипы» базальной мембраны. ОМК – отростки мезангиальных клеток.

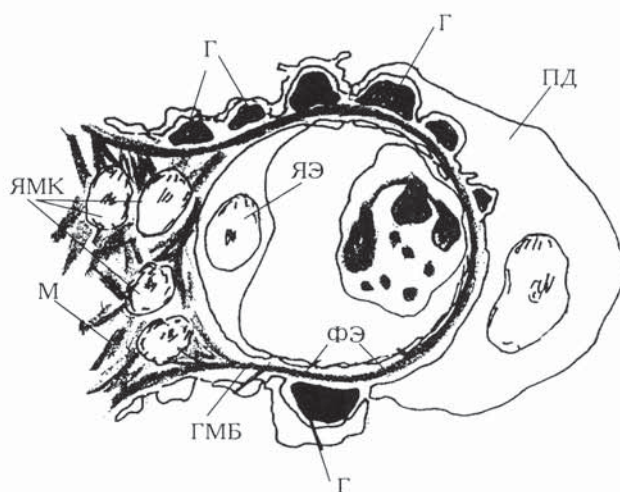


Рис. 2. Схема структурных изменений при диффузном пролиферативном гломерулонефрите.

довании – 60-80%, в то время как при светомикроскопическом исследовании – 90% [6].

Признаков изменения клеток при электронномикроскопическом исследовании обнаруживается много, однако не все они диагностически важны (значимы). Так, в связи с малым объемом анализируемой ткани состояние клеток канальцев принято оценивать только при проведении специальных гистохимических исследований, а также в особых случаях: обнаружение амилоида в БМ канальцев, отложение иммунных комплексов при мембранозно-пролиферативном гломерулонефрите, наличие оксалатов при острой почечной недостаточности [6].

В целом значение исследования канальцев при электронной микроскопии ограничено и тем более не используется для клинко-морфологических

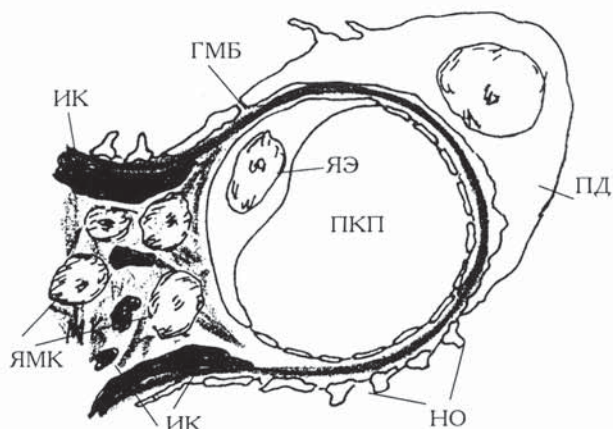


Рис. 3. Схема структурных изменений при мезангиально-пролиферативном гломерулонефрите.

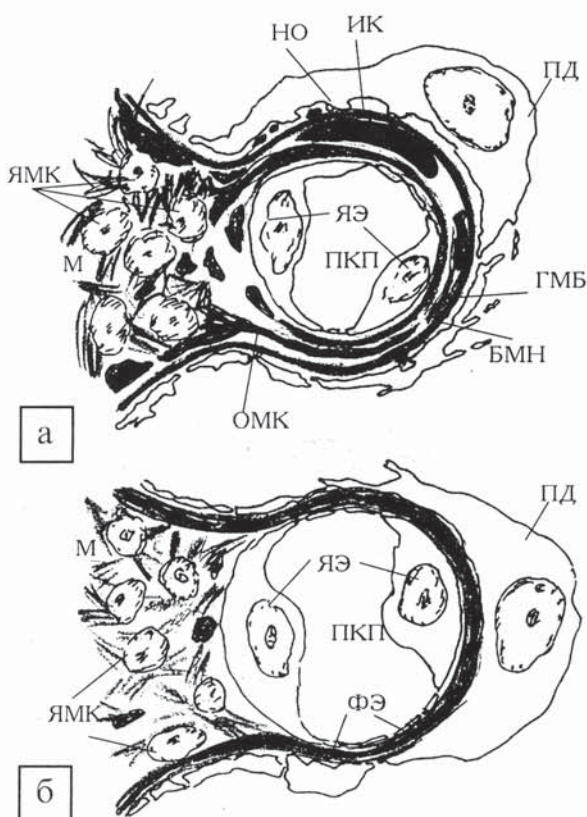


Рис. 4. Схема структурных изменений при мембранозно-пролиферативном гломерулонефрите. а — 1 тип, б — 2 тип.

параллелей и функциональных сопоставлений.

По этой же причине (недостаточности объема) не анализируется состояние интерстиция и лимфатических сосудов, исследование состояния лимфатических сосудов осложняется еще и отсутствием, по мнению большинства исследователей, достоверных признаков отличия лимфатических сосудов от венозных [6].

Количественные исследования с использованием электронной микроскопии проводятся только в специальных случаях, таких как оценка толщины базальной мембраны и степени слияния ножковых отростков подоцитов.

Показания к электронномикроскопическому исследованию

Основываясь на собственном опыте проведения комплексного светооптического и электронномикроскопического исследования биоптатов, мы разработали перечень показаний абсолютных и относительных для электронномикроскопического исследования биоптата.

Абсолютные:

1. Диагностика болезни Альпорта.
2. Дифференциальная диагностика между гломерулонефритом с минимальными изменениями и мембранозным гломерулонефритом 1 стадии при нефротическом синдроме.
3. Определение типа мембранозно-пролиферативного гломерулонефрита.

Относительные:

1. Дифференциальный диагноз между мезангиально-пролиферативным гломерулонефритом и мембранозно-пролиферативным.
2. Уточнение стадии мембранозного нефрита.
3. Подтверждение диагноза волчаночного нефрита.
4. Дифференциальный диагноз между острым пролиферативным и мембранозно-пролиферативным гломерулонефритом при остром начале.
5. Подтверждение диагноза фокального и сегментарного гломерулонефрита.

Решает вопрос о необходимости электронномикроскопического исследования всегда специалист по световой микроскопии, возможно, при участии клинициста. При этом необходимо еще раз подчеркнуть, что вопрос о пролиферативных реакциях решается исключительно с помощью световой микроскопии, а вопросы тонкого исследования базальных мембран — с помощью электронной.

В целом в мировой практике сложились две системы — либо диагностикой занимается один специалист, хорошо владеющий всеми тремя методами (световой, иммунофлуоресцентной и электронной микроскопии), либо разные специалисты, знакомые с возможностями других методов и работающие в тесном контакте. В любом случае исследователь изучает данные истории болезни и имеет тесный контакт с клиницистом.

Рассмотрим основные морфологические признаки, которые лежат в основе постановки диагноза. Необходимо еще раз напомнить, что в данной лекции, рассчитанной на клиницистов, а отнюдь не специалистов — патологов, речь пойдет лишь о наиболее характерных и типичных морфологических признаках [2, 3].

Для удобства изложения воспользуемся схема-

тическими рисунками. На рис. 1 изображена петля капилляра нормальной почки с сохранным подоцитарным покрытием, трехслойной базальной мембраной и фенестрированным эндотелием. В мезангии расположены три клетки.

Пролиферативные формы

1. Диффузный пролиферативный (острый постинфекционный) гломерулонефрит.

Структурные изменения, характерные для этой формы, представлены на рис 2. В острой фазе гломерулонефрита, которая продолжается 6-8 недель, при световой микроскопии выявляются следующие изменения: клубочки увеличены в размерах с сужением просвета капсулы, гиперклеточны за счет пролиферации клеток мезангия и эндотелия и наличия в просветах капилляров, а иногда и в мезангии сегментарных лейкоцитов [3]. Клубочки выглядят однородными со значительным увеличением мезангиального матрикса, сужением просвета капилляров и утолщенными их стенками. Утолщение стенок капилляров происходит за счет отека цитоплазмы клеток эндотелия и эпителия, тогда как собственно базальные мембраны капилляров клубочков, выявляемые при серебрении, остаются тонкими. Характерным признаком острого гломерулонефрита на этой первой стадии является наличие на эпителиальной стороне базальной мембраны фуксинофильных отложений в виде «горбов». В тяжелых случаях течения острого гломерулонефрита могут наблюдаться экстракапиллярные проявления в виде пролиферации эпителия капсулы, вплоть до образования полулуний. Через 6-8 недель, как правило, исчезают такие проявления нефрита, как сегментарная инфильтрация и «горбы», тогда как мезангиальная пролиферация и увеличение мезангиального матрикса сохраняются месяцами и даже годами без клинических и лабораторных проявлений гломерулонефрита. Если острый гломерулонефрит не завершается выздоровлением, то эти проявления сохраняются, то есть острый гломерулонефрит переходит в хронический мезангиально-пролиферативный гломерулонефрит.

Канальцевые изменения умеренные: в проксимальных канальцах в виде зернистой дистрофии. Строма может быть отечна в острой фазе либо не изменена. Сосуды без особенностей.

При электронной микроскопии базальные мембраны нормальной толщины, могут определяться электронноплотные отложения в мезангии, в редких случаях – субэндотелиальные в небольшом числе [3, 5].

2. Мезангиально-пролиферативный гломерулонефрит.

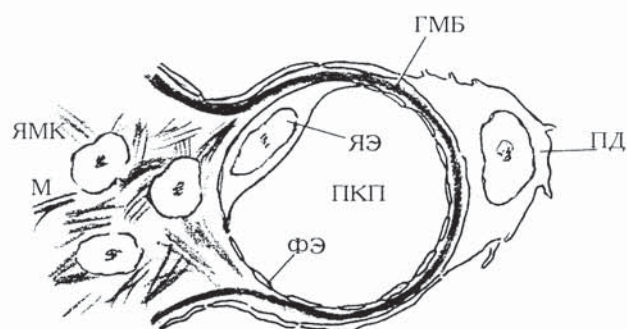


Рис. 5. Схема структурных изменений при гломерулонефрите с минимальными изменениями.

Наиболее типичные структурные изменения при этой форме представлены на рис 3.

Основным отличительным признаком этой формы нефрита является пролиферация клеток мезангия и увеличение мезангиального матрикса [3]. Степень выраженности этих изменений может быть различной. Клубочки обычных размеров с тонкими петлями капилляров, свободными просветами. Базальные мембраны капилляров клубочков тонкие. Фуксинофильные отложения могут встречаться только в мезангии. По мере развития заболевания выявляются сращения петель капилляров клубочков с капсулой и между собой; глобальный или сегментарный склероз. Дистрофия эпителия канальцев умеренная зернистая. Склероз стромы в виде понефронного запустевания развивается параллельно склерозу клубочков.

При электронномикроскопическом исследовании базальная мембрана, как правило, нормальной толщины, иногда очагово расширена *Lamina rara interna*. Часто выявляются признаки активации клеток мезангия в виде извилистости контура ядер и расширения цистерн эндоплазматического ретикулума. Характерны отложения иммунных комплексов в мезангии и парамезангиальной области.

3. Мембранозно-пролиферативный (мезангиокапиллярный) гломерулонефрит.

Мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит (МПГН) разделяется на три морфологических типа, представленных на рис. 4, а и б: I тип классический с субэндотелиальными фуксинофильными отложениями; II тип с отложениями внутри базальной мембраны (болезнь плотных депозитов); III тип – сочетание I типа с мембранозной трансформацией базальных мембран (наличие субэпителиальных фуксинофильных отложений и шипов).

Клубочки при МПГН увеличены в размерах, однородны с подчеркнутой дольчатостью. Они ги-

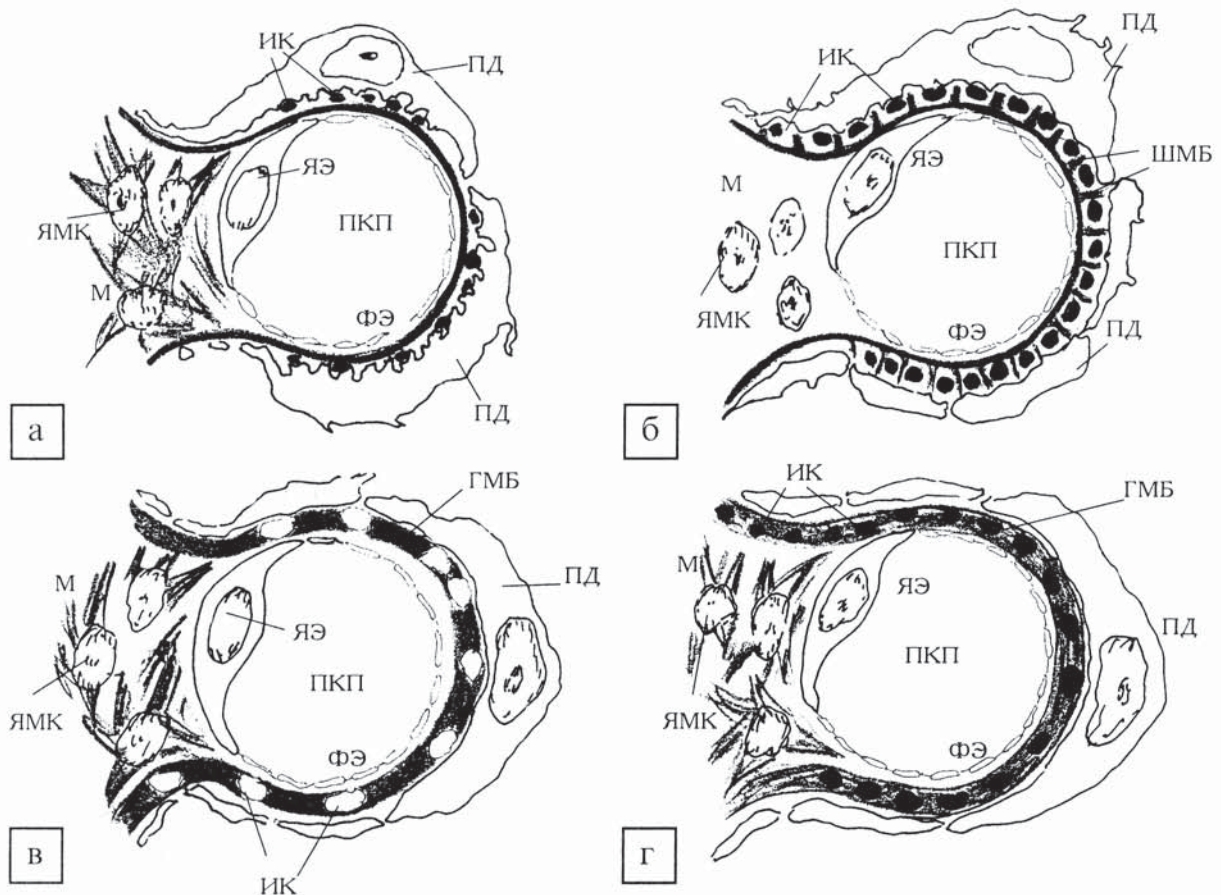


Рис 6. Схема структурных изменений при мембранозном гломерулонефрите: а, б, в, г – стадии 1, 2, 3, 4.

перклеточны за счет пролиферации клеток мезангия и эндотелия. Характерно значительное увеличение мезангиального матрикса, которое часто имеет место в центре долек клубочка, что ведет к формированию характерных узелков (лобулярный тип). Базальные мембраны капилляров клубочка утолщены, удвоены за счет интерпозиции мезангия, в тех случаях, когда удвоение циркуферентно, описывают признак удвоения базальных мембран как трамвайные рельсы.

Фуксинофильные отложения при этом нефрите располагаются субэндотелиально, в отдельных случаях выявляются субэпителиальные отложения в виде горбов или в виде нежных линейных отложений при III типе.

Для точной идентификации типов гломерулонефрита исключительно необходимо электронно-микроскопическое исследование.

При этой форме гломерулонефрита может быть выражен экстракапиллярный компонент в виде грубых сращений петель капилляров с капсулой, пролиферации париетального эпителия, вплоть до образования клеточных и фиброзных полулуний.

При электронномикроскопическом исследовании характерна неравномерность толщины базальных мембран: участки утолщения чередуются

с участками истончения мембран. При I типе характерны массивные субэндотелиальные отложения и выраженность удвоения базальных мембран. При втором типе нехарактерно удвоение базальных мембран, линейные отложения располагаются исключительно внутримембранозно. При III типе менее, чем при I, характерно удвоение базальной мембраны, отложения локализуются субэндотелиально и субэпителиально.

4. Экстракапиллярный гломерулонефрит (гломерулонефрит с полулуниями).

При этой форме нефрита нет специфических признаков поражения клубочковых капилляров. Характерной чертой является пролиферация клеток эпителия капсулы с образованием клеточных полулуний с последующим их фиброзом. Состояние самого клубочка зависит от величины образующегося полулуния и степени сдавления капиллярных петель. В спавшемся клубочке можно определить клеточную пролиферацию, нарушение целостности капиллярной стенки, в ряде случаев фибриноидный некроз.

Тубулоинтерстициальный компонент в значительной степени выражен.

Непролиферативные формы

5. Гломерулонефрит с минимальными изменениями – липоидный нефроз.

Отсутствие каких-либо изменений в клубочках при световой микроскопии у больного с нефротическим синдромом – основание для подозрения на наличие гломерулонефрита с минимальными изменениями. Клубочки обычных размеров, с тонкими развернутыми петлями, без признаков пролиферации клеток клубочка и увеличения мезангиального матрикса. Базальные мембраны капилляров клубочков тонкие. Фуксинофильных отложений нет. При многолетнем течении заболевания может наблюдаться небольшая пролиферация клеток мезангия и увеличение мезангиального матрикса, а также сегментарный склероз в отдельных клубочках [3].

В проксимальных канальцах выражена дистрофия зернистая и гиалиново-капельная и часто пенистое перерождение эпителия канальцев. Сосуды, как правило, не изменены, за исключением больных преклонного возраста. Интерстиций не изменен.

При электронной микроскопии картина изменений клубочков очень типична [5, 6]. Определяется тотальное слияние ножковых отростков подоцитов, выражена микровиллезная трансформация, а также вакуолизация с образованием вакуолей от мелких до средних размеров. Крупные вакуоли определяются редко при затяжном течении болезни. Отложения иммунных комплексов нехарактерны. Типичные признаки этой формы гломерулонефрита представлены на рис. 5.

6. Мембранозный гломерулонефрит.

Мембранозный гломерулонефрит проходит несколько стадий в своем развитии [3, 5, 6], которые представлены на рис. 6, а, б, в, г. В I стадии заболевания изменения незначительны и напоминают таковые при минимальном нефрите. Отмечается некоторое увеличение размеров клубочка, клеточность не увеличена, мезангиальный матрикс не расширен. Базальные мембраны тонкие, фуксинофильных отложений нет. Хотя в ряде случаев в этой стадии заболевания на эпителиальной стороне базальных мембран капилляров клубочков выявляются нежные фуксинофильные отложения. В целом для диагностики этой стадии и дифференциации гломерулонефрита с минимальными изменениями абсолютно необходимо электронномикроскопическое исследование.

Во второй стадии заболевания при окраске по Джонс-Моури (серебрение) на эпителиальной стороне базальных мембран капилляров клубочка выявляются сначала мелкие, едва заметные «шипы» (бархатистость базальной мембраны),

затем шипы увеличиваются в размерах и покрывают в виде забора всю эпителиальную сторону базальных мембран. В этот период при трихромальной окраске хорошо видны также фуксинофильные отложения.

В III стадии заболевания происходит образование аргирофильного слоя вследствие слияния шипов над фуксинофильными отложениями, при этом базальная мембрана выглядит состоящей из двух слоев, между которыми сохраняются отдельные шипы в виде трабекул. В дальнейшем происходит слияние двух слоев с заметным на световом уровне утолщением базальной мембраны (IV стадия).

При последующих обострениях нефрита цикл развития повреждения повторяется с постепенным склерозированием утолщенных мембран.

Со стороны канальцев характерна выраженная дистрофия зернистая, гиалиново-капельная, пенистое перерождение в начальных стадиях заболевания с развитием атрофии и склероза стромы параллельно повреждению клубочков.

Как уже было сказано, для диагностики I стадии заболевания исключительно важна электронная микроскопия, так как на электронномикроскопическом уровне уже на этой стадии видны субэпителиальные отложения, располагающиеся на неизменной базальной мембране. Очень рано определяется формирование шипов. На III стадии видно, что часть иммунных комплексов подвергается резорбции и на IV стадии видны толстые базальные мембраны, содержащие остатки иммунных комплексов.

7. Фокальный сегментарный склерозирующий гломерулонефрит (ФСГН).

В отличие от вышеописанных форм гломерулонефритов при ФСГН в процесс вовлекаются далеко не все клубочки, а преимущественно клубочки юкстамедуллярной зоны [3 – 5]. В начальном периоде заболевания процесс захватывает только юкстамедуллярные клубочки, которые не всегда попадают в биоптат. Не вовлеченные в процесс клубочки на световом уровне могут выглядеть интактными или в них наблюдается незначительная пролиферация клеток мезангия и увеличение мезангиального матрикса. В пораженных клубочках наблюдается сегментарный склероз. Участки склероза чаще располагаются в воротах клубочка и бывают тесно сращены с капсулой. В зонах склероза выявляются пенистые клетки. Базальные мембраны капилляров клубочков вне зон склероза тонкие. Фуксинофильные отложения в отдельных случаях выявляются только в зонах склероза.

Дистрофия эпителия канальцев выражена в сохранившихся канальцах, так как при этой форме нефрита уже на ранних стадиях много канальцев в состоянии субатрофии и атрофии; выражен склероз стромы, значительно опережающий склеротические изменения в клубочках.

При электронномикроскопическом исследовании на раннем этапе развития болезни изменения могут быть похожими на минимальный гломерулонефрит и выражаются преимущественно в слиянии ножковых отростков подоцитов. Однако степень повреждения подоцитов может быть более выражена в виде вакуолизации до гигантских вакуолей. Кроме того, характерно появление участков базальной мембраны, лишенных подоцитарного покрытия. Эти локусы являются структурной основой для развития адгезивных процессов, то есть образованию сращений капиллярных петлей с капсулой и между собой. В далеко зашедших стадиях болезни характерна ламинизация (расслоение) наружного слоя базальной мембраны вследствие нарушения коллагенообразования. Высказывается точка зрения, что при таком процессе вещество базальной мембраны попадает в мочевое пространство, а затем в канальцы и вызывает аутоиммунные процессы, обуславливающие тяжесть повреждения канальцев и интерстиция. Возможно, что уже на ранних этапах при слиянии ножковых отростков подоцитов и деструктивных процессах подоцитов образуются локусы базальной мембраны, лишенной подоцитарного покрытия, и этот процесс начинается рано, вследствие чего при световой микроскопии наблюдается несоответствие между склеротическими изменениями в клубочках и склерозом стромы и служит при световой микроскопии основным дифференциальным признаком отличия ФСГН от нефрита с минимальными изменениями.

Помимо определения формы нефрита тщательно проведенный анализ биоптата позволяет морфологу судить о степени активности процесса [5].

Активные повреждения – обычно свежие, которые имеют тенденцию к динамике (разрешению либо прогрессированию) или переходят в неактивные, обычно необратимые, изменения. В общем это относится к пролиферативным и экссудативным процессам, отложениям иммунных комплексов, отеку.

Неактивные изменения – это процессы склерозирования и фиброза, включая утолщение базальной мембраны, фиброзные полулуния и интерстициальный фиброз. Оценка активности процесса, в том числе по морфологическим критериям имеет важное прогностическое и стратегическое значение, так как ведет к формированию понятия о стадии активности или хронизации процесса. Активные повреждения перспективны в отношении терапии. Активность может быть высокой при повреждении небольшой части гломерул и низкой при распространенных процессах.

С понятием активности процесса связано представление об обратимости и необратимости изменений. Обратимые – имеющие тенденцию к обратному развитию. Например, эндокапиллярная (мезангиальная и эндотелиальная) гиперклеточность, регенеративные процессы эпителия канальцев на месте некрозов, воспалительные изменения и отек в интерстиции. Необратимыми считаются те изменения, которые не имеют тенденции к обратному развитию. Это, например, экстракапиллярная гиперклеточность (эпителиальные полулуния), склероз, фиброз.

Таким образом из совокупности представлений о качественных характеристиках процесса и распространенности необратимых изменений (гломерулосклероз, интерстициальный фиброз) клиницист может получить от морфолога дополнительные сведения для представления о прогнозе течения заболевания по морфологическим критериям и соответственно перспективе проведения терапии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Пиз Д. Гистологическая техника в электронной микроскопии. - М., 1963. - С. 18 – 19.
2. Плоткин В.И., Клемина И.К. Фокальный и сегментарный гломерулосклероз //Клин. мед. - 1985. - Т. 53, № 1. - С. 86 – 92.
3. Плоткин В.И., Клемина И.К. Морфология гломерулонефрита //Болезни почек// Ред. С.И.Рябов. - Л.: Медицина, 1982. - С. 13 – 30.
4. Antonovytch T.T., Mostoti F.K. Atlas of kidney biopsies. - Washington, 1980. - P. 1 – 381.
5. Brenner B.M. The Kidney (Brenner & Rector's): 2000. - Vol.2. - P. 1263 – 1349.
6. Tisher C.C., Brenner B.M. Renal pathology with clinical and functional correlation. - W.B.Saunders company Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Tokyo. - 1994. - P. 85 – 115.

Поступила в редакцию 11.06.2002 г.

© В.В.Архипов, 2002
УДК 611.611.018.001.41

В.В. Архипов

РАСТЕНИЯ В ТЕРАПИИ ДОДИАЛИЗНОЙ СТАДИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ДЕТЕЙ

V. V. Arkhipov

HERBS AND FOOD PLANTS USED FOR CHRONIC RENAL FAILURE THERAPY IN CHILDREN

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

Ключевые слова: растения, дети, хроническая почечная недостаточность.

Key words: herbs, food plants, children, chronic renal failure.

Растения для лечения (фитотерапия) заболеваний почек применяются многие столетия.

С развитием химиотерапии растет обращение врачей и родителей больных детей к фитотерапии в надежде получить желаемый результат и избежать побочных эффектов. В руководствах по фито- и лекарственной терапии приводятся лекарственные травы (ЛТ), предлагаемые в качестве антиазотемических средств [4]. По этой причине пациенты с додиализной стадией хронической почечной недостаточности (ДсХПН) могут и становятся объектом для проведения фитотерапии.

В традиционной медицине врачу рекомендовано использовать лекарственные средства, эффективность которых доказана в проспективных рандомизированных исследованиях. Фармако-

динамики и фармакокинетика этих лекарственных средств изучена и поддается клиническому и лабораторному контролю. Положительное действие ЛТ обосновывается данными, полученными при наблюдении за ограниченным числом больных или отдельными пациентами [5]. По этой причине фитотерапию следует отнести к парамедицине.

В настоящее время актуальной становится проблема безопасности ЛТ. ЛТ все чаще являются причинами серьезных осложнений и даже смертельных исходов [3]. В состав ЛТ часто входят биологически активные компоненты, способные вызвать угрожающие жизни побочные реакции у больных с заболеваниями почек. Травы могут быть загрязнены токсическими и высокоактивными соединениями или включать

Таблица 1

Классификация ХПН*

Стадия	Клубочковая фильтрация, мл/мин · 1,73 м ²	Креатинин плазмы крови, ммоль/л	Предполагаемое число нефронов	Субъективные жалобы
I стадия (компенсированная)	70-50	0,088-0,265	Менее 50%	Возможна полиурия.
II стадия (субкомпенсированная)	50-30	0,120-0,530	Менее 30%	Полиурия и полидипсия, анорексия, первые проявления анемии, метаболического ацидоза.
III стадия (декомпенсированная)	30-10	0,450-0,800	Менее 10%	Полиурия сменяется уменьшением объема выделенной мочи, отчетливые признаки почечной недостаточности
IV стадия (терминальная или уремия)	Менее 10	0,620-1,100	Менее 5%	Олигурия, поражение всех органов и систем.

* В диагноз также вносятся поражения определенных органов и систем, если они имеют место – полиурия, олигурия, артериальная гипертензия, метаболический ацидоз и т.д.

Таблица 2

Основные лечебные эффекты растений

Лечебный эффект		
Противовоспалительный	Мочегонный	Иммуномодулирующий
Брусника, корневища солодки, лопуха, листья, подорожника, березы, малина, смородина, овес, земляника, клюква, шиповник, крапива, чистотел, побеги почечного чая, петрушка.	Трава почечного чая, листья и почки березы, корневище спаржи, крапива, овес, земляника, брусника, клюква, смородина, кукуруза, петрушка.	Корневища девясила, цветы и листья одуванчика, корень лопуха. Адаптогены – элеутерококк, заманиха, левзея, аралия маньжурская.

Таблица 3

Использование отдельных лекарственных растений

Солодка голая (измельченные корни) 10-15 г отварить или настоять на стакане воды; принимать отвар или настой по 1 столовой ложке 4-5 раз в день[2]**.

Крапива двудомная – 15 г измельченных сухих листьев настоять на стакане кипятка 10 мин. Принимать в охлажденном виде по 1 столовой ложке 3-4 раза в день**.

Солому овса зеленую – 10 г на 200 мл кипятка, кипятить 3 минуты, настаивать в тепле 1 час). Принимать по 50 мл 3 раза в день в теплом виде после еды*.

Трава тысячелистника – 6 г на 200 мл кипятка, кипятить 3 минуты, настаивать в тепле 1 час. Принимать по 30-50 мл 3 раза в день перед едой (с медом или сахаром)*.

Листья и/или плоды шиповника – 10 г на 400 мл кипятка, настаивать в термосе 6 часов. Принимать по 100-150 мл 3 раза в день в теплом виде вместо чая с медом или сахаром*.

* - дозы для детей от 10 до 14 лет; ** - дозы для подростков;

компоненты, влияние которых на организм человека неизвестно. Проблема осложняется и тем, что производство ЛТ зачастую плохо контролируется, а врачи вовлекаются в рекламу данной продукции. В банке данных ВОЗ зарегистрированы побочные реакции на травы – диарея, тахикардия, анафилактические реакции, гепатиты, бронхоспазм, судороги, галлюцинации, артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, тромбоцитопения, угнетение дыхания, острый интерстициальный нефрит с острой почечной недостаточностью, фиброз интерстициальной ткани почек [3].

Необходимо признать, что фитотерапия имеет положительную сторону. Используя ЛТ, врач получает в свои руки мощное «психотерапевтическое средство», занимая родителей многие месяцы, а то и годы «мнимым лечением», в надежде, что наступит естественное выздоровление. Подобное развитие болезни возможно при остром постстрептококковом гломерулонефрите, липоидном нефрозе, IgA-нефропатии и мочевой инфекции, но не при ХПН. Для больных с ХПН фитотерапия также будет полезна в качестве мероприятия, дающего надежду на благоприятное развитие болезни.

Выбор трав для больных с ДсХПН рекомендуется проводить с учетом их действия, стадии почечной недостаточности, состояния ребенка, активности основного заболевания (табл.1,2).

Лечение растениями проводится только в I-II стадии ХПН и определяется основным заболеванием при наличии полиурии, отсутствие признаков сердечной недостаточности, отеков и артериальной гипертензии. Травы можно применять после стихания острых явлений основного заболевания.

Больным с ХПН противопоказаны травы, «раздражающие» ткань почки [1]. В эту группу входят горец птичий (спорыш – *Polygonum aviculare*), хвощ полевой (*Herba Equiseti*). Они содержат кремниевые соединения и способны образовывать в почках микрокристаллы кремния. Повреждать ткань почки также могут смолистые вещества, содержащиеся в плодах можжевельника (*Fructus Juniperi*) и почках березы (*Gemmae Betulae*).

Препарат «Леспенефрил», приготовленный в виде спиртовой (на 70% спирте) настойки из стеблей и листьев бобового растения леспедеза головчатая (*Lespedeza capitata*), рекомендован больным с ДсХПН в качестве антиазотемического средства [4]. Действие его определяется спиртовой настойкой (повышение диуреза) и по этой причине препарат не может быть рекомендован детям. Подростков «Леспенефрил» обеспечивает дополнительной энергией (этанол!). Роль подобной пищевой добавки и источника разнообразных витаминов также может выполнить виноградное вино (100–200 мл/сут.).

Таблица 4

Лекарственные сборы [1]:

Листья березы, цветы календулы, трава крапивы, листья земляники лесной – поровну. 8 г сбора на 250 мл кипятка, нагревать на водяной бане (не кипятить) 10 мин, настаивать в тепле 1 час, процедить; принимать по $\frac{1}{4}$ стакана 4 раза в день перед едой*.

Листья березы, цветы календулы, трава крапивы, кукурузные рыльца, трава череды – поровну. 6 г сбора на 200 мл кипятка, настаивать в тепле 1 час, процедить; принимать по 50 мл 4 раза в день за 30 мин до еды в теплом виде*.

* Дозы для детей от 10 до 14 лет.

Таблица 5

Пищевые растения и плоды

Крапива, овес, ягоды земляники лесной, брусники, клюквы, малины, черной смородины, морковь, свекла, яблоки, апельсины, абрикосы, курага, кукуруза, петрушка огородная и др.*

* - растения и плоды можно употреблять в пищу в свежем и консервированном виде (соки, компоты, желе, пюре, варенье и др.).

У детей с ДсХПН для фитотерапии рекомендуется использовать отдельные растения и редко их сборы (табл.3,4). Побочные явления, если они появляются при использовании сбора, трудно связать с каким-либо его компонентом. Рекомендую сбор, необходимо учитывать трудности по его составлению. Сбор Н.Г.Ковалевой для больных гломерулонефритом, «кочующий» из одного руководства по лечению растениями в другое, состоит из 14 компонентов (в т.ч. можжевельник и хвощ полевой)[5]. Сложность сбора делает его малодоступным для практики.

Для фитотерапии больных с ДсХПН можно использовать листья березы, листья брусники, цветы василька черного, траву душицы, все растение земляники лесной, цветы календулы, плоды клюквы, листья крапивы, корневища кровохлебки, морковь, солому овса, петрушку, побеги почечного чая, листья смородины черной, корневище солодки, траву тысячелистника, траву череды, плоды шиповника, створки стручковой фасоли [1].

В качестве иммуномодулятора рекомендовано использовать настойку элеутерококка (аптечную) – утром и днем за 30 минут до еды в течение 3 недель по 1 капле на год жизни. С этой целью у детей не используются женьшень или лимонник китайский, применение которых может способствовать артериальной гипертензии и тахикардии.

Больные с ДсХПН, которым показано хирургическое вмешательство, должны прекратить прием ЛТ за 2–3 недели до его проведения, поскольку некоторые травы могут оказывать влияние на действие анестетиков, число сердечных сокращений и артериальное давление [3]. Так, имеются со-

общения о том, что зверобой пролонгирует эффекты некоторых анестетиков.

Рекомендуется индивидуальный режим дозирования ЛТ в зависимости от активности процесса. В период частичной клинко-лабораторной ремиссии основного заболевания непрерывный прием может продолжаться 2–6 мес. Затем сборы или отдельные растения назначаются каждые 2–3 мес. с перерывами в 1–2 недели. При стойкой клинко-лабораторной ремиссии проводятся профилактические курсы (3–4 раза в течение года по 20–30 дней).

Растительное сырье для проведения фитотерапии собирается в определенные сроки развития растений. В стеблях, листьях и цветках максимум содержания действующих веществ достигается в период цветения и плодоношения, в плодах – в период созревания, в корневищах, корнях, корнеплодах – после увядания надземной части растений, в почках – в период набухания.

Сбор сырья рекомендуется проводить в экологически чистых районах (более 5 км от автомобильных дорог и 50 км – от аэродромов). Собранное сырье сушат на открытом воздухе в тени или в хорошо проветриваемых помещениях и хранят в бумажных пакетах, коробках, мешках из ткани в сухом проветриваемом месте. Содержание в растениях активных веществ уменьшается при увеличении сроков хранения, поэтому травы, цветы и листья используются в сроки от 1 года до 3 лет, корни – от 1 года до 3–5 лет.

В домашних условиях растения применяют как водные экстракты, которые готовят в виде настоев и отваров. Настои готовят холодным и горячим способами. Холодный способ – сырье в стеклянной или фарфоровой посуде заливают

кипяченой водой комнатной температуры и настаивают в течение 6-8 часов, после чего фильтруют. Горячий способ – сырье заливают кипятком и настаивают на водяной бане около 30 минут (настой не должен кипеть), затем процеживают. Для приготовления настоя можно использовать термос – сырье заливают кипятком; не закрывается крышкой и настаивается 1-2 часа, затем фильтруется.

Отвары готовят из клубней, корней, корневищ, коры. Сырье заливают кипятком и подвергают кипячению от 10 до 30 минут, затем медленно остужают, процеживают. После отжима сырья количество отвара доводят кипяченой водой до первоначального объема.

Приготовленные отвары и настои хранятся при комнатной температуре в темном месте в течение суток, а в холодильнике – 2 суток.

Для детей до 3 лет готовятся 1%-ный – 3%-ный, а старшим пациентам – 5%-ный отвары и настои. Суточная доза приготовленного отвара или настоя распределяется равномерно на 3-4 приема.

Суточная доза сырья для взрослых обозначается на упаковке. Сырье рекомендуется приобретать в аптеке. Для детей дозы сухого сырья определяются возрастом – до 1 года – $\frac{1}{2}$ – 1 чайная ложка, от 1 года до 3 лет – 1 чайная, от 3 до 6 лет – 1 десертная, от 6 до 10 лет – 1 столовая, старше 10 и взрослым – 1-2 столовые ложки.

При проведении фитотерапии у детей и подростков рекомендуется избегать экзотических сборов и растений, а также сырья без информационных материалов о производителе, инструкции по применению и сертификатов.

В тени лекарственных растений (ЛР) оста-

ются пищевые растения, хотя они обеспечивают человека витаминами и микроэлементами. Грань между лекарственными и пищевыми растениями является условной и определяется объемом исходного сырья. Крапива для приготовления салата может быть отнесена к пищевому растению, а отвара – к ЛР. Пищевые растения рекомендуется сделать основой фитотерапии детей и подростков с ДсХПН (табл.5). Старая поговорка – «Больше лавочкику – меньше аптекарю» отражает направление не только фитотерапии, но и всего консервативного лечения больного с начальными стадиями ХПН.

Врач, испытывающий большие терзания души от неудач традиционного лечения ХПН, обращает свое внимание на растения. Эти ожидания часто не оправдываются, но идет накопление опыта, из которого, вероятно, будут выделены рациональные зерна. Пациента необходимо избавить от сомнительных и опасных растений и предложить безопасную фитотерапию с использованием лекарственных и пищевых растений.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Гажев Б.Н., Виноградова Т.А, Мартынов В.К., Виноградов В.М. Лечение болезней почек и мочевыводящих путей// Домашняя фитотерапия.- СПб.: 1996. -С. 27-46.
2. Иванов С.И. Рецепты природы: применение лекарственных растений.-СПб.:1992.- С.140.
3. Лекарственные травы и биологически активные добавки//Безопасность лекарств.- Бюллетень № 1.: 2000. – С.83-95.
4. Машковский М.Д. Лекарственные средства// Часть 1.- М.Медицина.: 1985. –С.498-500.
5. Чистякова А.И. Фитотерапия// Лечение заболеваний почек у детей.-СПб.: 1994.-С.344-384.

Поступила в редакцию 14.02.2002 г.

© Л.В. Брегель, Т.Г. Кондратьева, В.М. Субботин, Т.В. Толстикова, 2002
УДК 616.61-008.64-036.11:616.428

Л.В. Брегель, Т.Г. Кондратьева, В.М. Субботин, Т.В. Толстикова

ОСТРАЯ ПОЧЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ПРИ БОЛЕЗНИ КАВАСАКИ

L.V.Bregel, T.G.Kondratieva, V.M.Subbotin, T.V.Tolstikova

ACUTE RENAL FAILURE IN PATIENTS WITH KAWASAKI DISEASE

Кафедра педиатрии государственного института усовершенствования врачей, Иркутская областная клиническая больница, г.Иркутск, Россия

Ключевые слова: острая почечная недостаточность, болезнь Кавасаки, тубулярный некроз.

Key words: acute renal failure, Kawasaki disease, tubular necrosis.

В последние годы вызывает интерес состояние функций и метаболизма почек не только при самостоятельных почечных заболеваниях, но при патологии других органов и нарушениях обменных процессов. Подобный интерес объясняется рядом причин. С одной стороны, при внепочечных заболеваниях выявляются нефрологические симптомы, которые в ряде случаев служат индикаторами тяжести основной патологии. С другой стороны, эти симптомы используются как тесты адекватности лечения, т.к. именно почки оказываются высоко чувствительными к сосудистым и метаболическим расстройствам. Около 1% всех случаев острой почечной недостаточности (ОПН) развивается в результате системных васкулитов с вовлечением сосудов почек [1].

Системные васкулиты – группа заболеваний, в основе которых находится генерализованное поражение сосудов (артерий и вен) различного калибра с вторичными изменениями органов и систем. Патологический процесс с воспалением и некрозом сосудистой стенки приводит к ишемическим изменениям в органах и тканях, кровоснабжающихся соответствующими сосудами. В детском возрасте наиболее частой формой системного васкулита с поражением почек считается геморрагический васкулит (болезнь Шенлейна – Геноха) и узелковый периартериит. В последние годы стал известен и системный васкулит Кавасаки, при котором наблюдаются осложнения со стороны разных систем, включая почечные нарушения (асептическая лейкоцитурия, незначительная протеинурия и гематурия).

Поражение почек при болезни Кавасаки (БК) изучено недостаточно, несмотря на документированные случаи ОПН (Фран-

ция – J.Lacroix и соавт. [9]; Великобритания – B.M. Mac Ardle, T.L. Chambers [6]; Япония – H.Senzaki и соавт. [13]), гемолитико-уремического синдрома (США – D.M.Ferriero, J.I.Wolfsdorf [7]; Великобритания – L.V.Tucker [15]), нефротического синдрома (Китай – B.W.Lee и соавт.[10]) на фоне этого заболевания. В большинстве случаев, зафиксированных в литературе, ОПН, осложнившая течение БК, развивалась на фоне острого интерстициального нефрита.

Патоморфологические особенности васкулита Кавасаки изменяются соответственно продолжительности болезни. В 1-й стадии БК (1–11-ый дни) развивается поражение интимы артерий и периваскулит, во 2-й стадии (12–25-ый дни) – панваскулит [7, 8, 12].

A.Akira, S.Hirayuki [4] описывают результаты 48 биопсий почек детей с установленным диагнозом БК, из них в 35 (78%) выявлены изменения. С 13-го дня заболевания в биоптатах наблюдается отечная диссоциация меди сосудов, с 17-го по 28-й дни инфильтрация становится более интенсивной и в некоторых случаях зафиксирован продуктивный гранулематозный артериит. С 29 дня примерно в половине случаев отмечено фиброзное утолщение интимы с рубцовым перерождением. В тяжелых случаях процесс захватывает мелкие артерии и артериолы с образованием микротромбов.

Основной патогенетический механизм развития ОПН при БК – ишемия почек вследствие воспалительного изменения почечных сосудов. Ренальная микроангиопатия приводит к снижению скорости клубочковой фильтрации, протеинурии, гематурии. Наиболее чувствительным к гипоксическим воздействиям отделом нефрона является канальцевый аппарат, особенно его

проксимальная часть. В проксимальных канальцах происходит некроз отдельных эпителиальных клеток, снижается высота щеточной каймы вплоть до полного отсутствия её на отдельных участках [14]. При электронной микроскопии наряду с этими изменениями отмечают уменьшение складчатости базальной мембраны [1]. Происходит отделение эндотелиальных клеток от базальной мембраны с окклюзией сосудов [7, 8]. В интерстиции находят инфильтраты, состоящие из лимфоцитов и эозинофилов [6]. В зонах выраженной инфильтрации наблюдаются разобщение и полное пережатие канальцев клетками инфильтратов, в сохранившихся канальцах – дезинтеграция базальных мембран с утечкой белкового канальцевого ультрафильтрата [11, 12]. Интерстициальный объем увеличивается до 60%, что усиливает ишемию почек и способствует дальнейшему снижению клубочковой фильтрации. Степень увеличения интерстициального объема почки, а также степень снижения высоты щеточной каймы извитых канальцев коррелируют с тяжестью ОПН [2].

В. Mac Ardle и T.L.Chambers [6] описал биопсию почек, проведенную ребенку с ОПН на 10-й день болезни Kawasaki, не получавшему в лечении аспирин. Был документирован очевидный разрешившийся тубулярный некроз, наличие неоднородных инфильтратов «иммунного» типа, содержащих эозинофилы и плазмциты. Результат данной биопсии явился очередным и очевидным морфологическим объяснением развития ОПН на фоне васкулита Kawasaki.

Из всего количества детей с БК, наблюдаемых нами в г. Иркутске (225), у 4 (1,7%) в активную стадию болезни на фоне острого интерстициального нефрита развилась ОПН, которая подтверждалась олигоанурией в течение 2–4 суток, азотемией и электролитными нарушениями от умеренных до значительных цифр, отеком почек на сонографии и соответствующей тяжестью состояния. Биопсия не проводилась. Все эти дети, несмотря на развитие симптомов острого интерстициального нефрита и затем ОПН, получали высокодозную терапию аспирином. У всех 4 детей произошло быстрое разрешение ОПН (длительность олигоанурической стадии составила от 2 до 6 дней). Кроме того к исходу первого месяца болезни купированы симптомы и интерстициального нефрита (микрогематурии, протеинурии, стерильной лейкоцитурii). Через 6 месяцев, в течение которых продолжалась непрерывная, с переходом к низким дозам терапия аспирином

по поводу БК, детям, перенесшим ОПН, проведено нефрологическое обследование, в результате которого выявлено полное восстановление функции почек, подтвержденное и через год от начала БК. Приводим описание наблюдения.

Девочка 13 лет поступила в реанимационное отделение с клиникой острой сердечной недостаточности на фоне панкардита и олигурией в течение 2-х суток. Известно, что 3 недели назад у неё отмечались явления фарингита и скарлатиноподобная сыпь. Состояние расценено как крайне тяжелое, девочка занимает вынужденное положение сидя, отмечаются фебрильная температура тела, резкая бледность, холодный пот. Определяются отеки на лице, животе, ногах, одышка до 120/мин, ригидность и глухость сердечных тонов, тахикардия до 240/мин, расширение границ сердца влево до средней подмышечной линии, наличие влажных хрипов в легких, гепатоспленомегалия. Диурез в первые сутки госпитализации составил 240 мл (0,5 мл/кг/час), на 2-е сутки – 140 мл (0,3 мл/кг/час), затем 280 мл с быстрым увеличением до 1800 мл в течение 2-х суток. В общем анализе крови ускорена СОЭ до 33 мм/час, умеренный лейкоцитоз $15-17 \times 10^9/\text{л}$ со сдвигом влево, тромбоцитоз до $490 \times 10^9/\text{л}$. В общем анализе мочи относительная плотность максимально до 1010, протеинурия до 0,6 г/л, выраженная лейкоцитурia, микрогематурия. Биохимический анализ сыворотки крови: креатинин до 0,18 ммоль/л, мочевины до 20 ммоль/л, калий до 5,57 ммоль/л, остальные показатели в пределах нормы. Сонография органов брюшной полости выявила асцит, гепатоспленомегалию, увеличение размеров почек (правая 116x45, левая 120x42 мм), усиление сосудистого рисунка почек. На ЭХО-КГ определялось наличие панкардита, коронарита. Были получены отрицательные результаты исследований на наличие псевдотуберкулеза, иерсиниоза, системной красной волчанки. На основании обследования был выставлен диагноз системного васкулита Kawasaki, коронарита, панкардита, осложненного острой сердечной недостаточностью, острого интерстициального нефрита, осложненного острой почечной недостаточностью. С первых дней поступления девочка получала аспирин в дозе 100 мг/кг/сут и отечественный иммуноглобулин 0,5% по 25 мл/сут в/в №7. На фоне лечения состояние ребенка улучшилось. К концу первой недели заболевания достигнута нормализация азотистого обмена, к исходу 1-го месяца в анализах крови сохранился только незначительный тромбоцитоз, в моче – единичные эритроциты, в пробе Зимницкого относительная плотность выросла до 1020. Через 7 месяцев на плановом обследовании были получены нормальные функциональные показатели как со стороны сердца, так и со стороны почек.

Мы не имеем данных о характере течения ОПН на фоне БК без лечения аспирином, т.к. все дети в нашем наблюдении с момента установления диагноза системного васкулита Kawasaki получали высокие дозы аспирина.

Таким образом, осложнения БК со стороны мочевыделительной системы могут носить угрожающий жизни характер (синдром ОПН). В

случае адекватного и своевременного лечения системного васкулита Kawasaki ОПН достаточно быстро подвергается обратному развитию. Происходит полное восстановление функционального состояния почек в течение 6 месяцев от начала высокодозной терапии аспирином.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Ермоленко В.М. Острая почечная недостаточность// Нефрология/ Ред. И.Е.Тареева.-М.:Медицина, 1995.-С.304-328.
2. Милованов Ю.С., Николаев А.Ю. Острая почечная недостаточность // Российский медицинский журнал.-1998.-Т.6, № 19.-С. 1238-42.
3. Витворт Д.А., Лоренс Д.Р. Руководство по нефрологии.-М.:Медицина, 2000.-670с.
4. Akira A., Hiroyuki S. The histopathological study on the kidney involved with Kawasaki disease- with a comparative study on the coronary arterial lesions// J.Jap.Coll. Angiol.- 1989.-Vol. 29.-P. 453-60.
5. Asami T., Nakano T., Sakai K. Renal tubular disorder in Kawasaki disease// Acta Medica et Biologia.- 1989.- Vol.37, №3-4.- P.125-28.
6. Mac Ardle B.M., Chambers T.L. Acute renal failure in Kawasaki disease// J. Royal Soc. Med.- 1983.-Vol. 76, №7.-P. 615-616.
7. Ferriero D.M., Wolfsdorf J.I. Hemolytic uremic syndrome associated with Kawasaki disease// Pediatrics.- 1981.-Vol. 68, № 3.-P. 405-406.
8. Kon V., Ichicawa I. Research seminar: Physiology of acute renal failure// J. Pediatrics.- 1984.-Vol. 105, № №3.-P.351-357.
9. Lacroix J., Lapointe N., Weber M. Prospective study of 64 cases of Kawasaki disease// Archives Francaises de Pediatrie.- 1985.- Vol.42, № 9.-P.771-776.
10. Lee B.W., Tay J.S., Yip W.C. Kawasaki syndrome in Chinese children// Annals of tropical Paediatrics.-1989.-Vol. 9, № 3.-P. 147-151.
11. Nardi P.M., Haller I.O. Renal manifestations of Kawasaki disease// Pediatr. Radiol.- 1985.-Vol. 15.-P. 116.
12. Salcedo I.R., Greenberg G.L. Renal histology of mucocutaneous lymph node syndrome// Clin. Nephrol.-Vol. 29.-P. 347-351.
13. Senzaki H., Suda M., Noma S., Kawaguchi H. Acute heart failure and acute renal failure in Kawasaki disease// Acta Paediatr Jpn. -1994.-Vol. 36, № 4.-P. 443-447.
14. Sevin C., Heidet L., Gagnadoux MF. Acute renal insufficiency in Kawasaki disease// Vasc Surg. -1991.-Vol. 13, № 1.-P. 47-57.
15. Tucker L.B. Vasculitis Kawasaki disease and hemolytic uremic syndrome// Current Opinion Rheumatol.- 1994.-Vol. 6, № 5.- P. 530-536.

Поступила в редакцию 21.04.2002 г.

© И.Г. Каюков, 2002
УДК 616.61-008.64-036.12:[615.857:547.96+532:339.4]

И.Г. Каюков

МАЛОБЕЛКОВАЯ ДИЕТА И ПОТРЕБЛЕНИЕ ЖИДКОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

I.G. Kayukov

LOW PROTEIN DIET AND CONSUMPTION OF LIQUID IN PATIENTS WITH CHRONIC RENAL FAILURE

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

Ключевые слова: хроническая почечная недостаточность, малобелковая диета, потребление жидкости.
Key words: chronic renal failure, low protein diet, consumption of liquid.

Вопрос

Спрашивает врач-нефролог городского консультативного нефрологического центра Санкт-Петербурга **Е.К. Чистова:**

В литературе имеются указания на то, что при соблюдении малобелковой диеты (МБД) у больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН) уменьшается жажда и потребление воды. Повседневный опыт работы с такими пациентами подтверждает данное положение. С чем может быть связан данный эффект МБД?

Ответ

Отвечает доктор медицинских наук, профессор курса нефрологии и диализа, заведующий лабораторией клинической физиологии почек Научно-исследовательского института нефрологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова **И.Г. Каюков.**

Ответ на этот вопрос известен уже довольно давно. Все дело в том, что любой человек может нормально существовать только в условиях водного баланса, то есть объем потребления жидкости должен быть равен ее потерям из организма. В свою очередь выведение воды происходит двумя основными путями. Во-первых, это так называемые «незаметные» или «неощутимые» потери ее через кожу, легкие, желудочно-кишечный тракт. Во-вторых, объем жидкости, необходимый для экскреции почками избытка низкомолекулярных осмотически активных веществ, в первую очередь солей и

мочевины. Причем соли постоянно поступают в наш организм с пищей, а мочевина образуется при катаболизме белка. Важно помнить, что почки не могут выводить осмотически активные вещества без выделения определенного количества воды.

Объем «неощутимых» потерь воды мало меняется при ХПН. Как и у здорового человека, он составляет 5-10 мл/кг массы тела, но может значительно возрастать при повышении температуры окружающей среды, физической работе, диарее, рвоте [2].

Совсем другая ситуация складывается у пациентов с ХПН с объемом мочи, необходимым для выведения избытка осмотически активных веществ почками. Каждому нефрологу, да и не только ему, хорошо известно, что одним из ранних симптомов ХПН является снижение способности к концентрированию мочи. У таких пациентов развивается гипоизостенурия и фактически у них относительная плотность мочи или ее осмоляльность оказываются равными относительной плотности или осмоляльности плазмы. Практически больные с ХПН в любых ситуациях не могут выделять мочу с осмоляльностью более 300-350 мосм/кг H_2O , хотя осмоляльность плазмы у них растет за счет повышения уровня мочевины (нормальная осмоляльность плазмы крови 285-295 мосм/кг H_2O). Напротив, здоровые люди могут весьма энергично концентрировать мочу. При недостатке поступления воды у них осмоляльность мочи может достигать 1200 мосм/кг H_2O и даже более. То есть осмоляльность мочи у здоровых

может почти в четыре раза превышать общую концентрацию осмотически активных веществ в плазме крови.

Следует также иметь в виду, что небольшое количество воды образуется в организме в ходе метаболизма (биологического окисления) питательных веществ («эндогенная вода»). Образование эндогенной воды также мало меняется при ХПН [2].

Количество образующейся мочевины непосредственно связано с потреблением белка с пищей. Каждые 70 г пищевого протеина дают около 300 – 350 ммоль мочевины, которая должна выводиться почками [1,2].

Кроме того, ежедневно почки должны экскретировать 200–400 ммоль других осмотически активных веществ, прежде всего солей, поступивших с пищей [2].

Следовательно, человек массой тела 70 кг, получающий диету со стандартным содержанием белка (1 кг/кг массы тела) должен выделять за сутки, как минимум, 500 ммоль (300 – мочевина, 200 – соли) осмотически активных веществ.

Если у данного субъекта имеется ХПН, сопровождающаяся гиповолемией (допустим, что у него максимальная осмоляльность мочи не превышает 300 мосм/кг H_2O), то нетрудно подсчитать, что только на выведение этого количества осмотически активных веществ ему надо затратить около 1,7 л воды ($500 : 300 = 1,67$ л; различие между молярными и молярными концентрациями в данном случае пренебрежимо мало). Поступить эта вода в организм может только за счет питья. При этом реальный объем водопотребления окажется даже больше. Необходимо покрыть еще и разницу между неощутимыми потерями воды и эндогенной водой. Последняя в данном случае может составлять около 300 мл/сут, а незаметные потери при нормальной температуре и обычной физической активности можно принять равны-

ми 500 мл/сут. Таким образом, данный пациент должен суммарно выпить почти 2 л жидкости ($1700 + 500 - 300 = 1900$ мл).

Заметим, что здоровому человеку в этой же ситуации понадобится почти вдвое меньше жидкости, поскольку он легко может сконцентрировать мочу до 600 и более мосм/кг H_2O .

Если рассматриваемому пациенту с ХПН назначить малобелковую диету (0,6 г белка/кг массы тела), то суммарное потребление белка у него составит, соответственно, 42 г. Пользуясь соотношениями, приведенными выше, нетрудно подсчитать, что у такого больного будет образовываться в сутки только 180 ммоль мочевины ($300 \times 42 : 70 = 180$ ммоль). В этом случае суммарное количество осмотически активных веществ, подлежащих выведению почками, снизится до: $180 + 200 = 380$ ммоль. Очевидно далее, что при том же уровне максимально достижимой осмоляльности мочи на их экскрецию потребуется примерно 1,3 л жидкости ($380 : 300 = 1,27$ л). Тогда, при тех же уровнях неощутимых потерь и генерации эндогенной воды общее водопотребление уменьшится до полутора литров.

Если же нашему гипотетическому пациенту уменьшить потребление солей, что на практике достигается назначением низосолевой диеты, то объем необходимого питья, очевидно, можно снизить еще больше. В реальности комбинированное использование малобелковых и малосолевых рационов позволяет добиться уменьшения ежедневного потребления воды у больных с ХПН по крайней мере на 500 мл.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Кольман Я., Рем К.-Г. Наглядная биохимия. - М.: Мир, 2002. - С. 314-322.
2. Swartz R.D. Fluid, electrolyte and acid-base changes during renal failure//Fluids and electrolytes/Ed. J.P. Kokko, R.L.Tannen. - Philadelphia et al.: W.B. Saunders Company. 1986. - P. 548 - 592.

Поступила в редакцию 27.10.2002 г.

© Б.И. Шулутко, С.В. Макаренко, 2002
УДК 616.613-002-036

Б.И. Шулутко, С.В. Макаренко

ХРОНИЧЕСКИЙ ПИЕЛОНЕФРИТ: МИФЫ И РЕАЛЬНОСТЬ

B.I.Shulutko, S.V.Makarenko

CHRONIC PYELONEPHRITIS: MYTHS AND REALITY

Кафедра внутренних болезней Северо-западного медицинского института, Санкт-Петербург, Россия

Ключевые слова: тубулоинтерстициальные нефриты, пиелонефрит, концепция, диагностика, лечение
Key words: tubulointerstitial nephritis, pyelonephritis, conception, diagnosis, treatment.

Давайте поговорим спокойно! Мы прекрасно понимаем: всю свою сознательную жизнь представлять себе хронический пиелонефрит так, как нас учили, и вдруг, без того, что гром грянул, отказать от этого привычного представления и вычеркнуть все привычное, — это сильнее нас.

Нет смысла рассуждать о тубулоинтерстициальных заболеваниях почек вообще, прежде чем разберемся с пиелонефритом.

Начнем с тех недоуменных вопросов, которые возникали у нас уже очень давно. Их мы подняли еще в 1985 году, но тогда они никого не заинтересовали. В 2000 году в монографии С.И.Рябова «Нефрология» [5] раздел, посвященный пиелонефриту, написан в лучших традициях А.Я.Пытеля (не в обиду последнему сказано) [3]. Поскольку сделано это главным нефрологом Санкт-Петербурга (в 2000 году), что автоматически является руководством к действию, то можно считать, что проблема существует.

Напомним основные положения (цитируем С.И.Рябова): «...Хронический пиелонефрит — инфекционно-воспалительное заболевание слизистой оболочки мочевыводящих путей и тубулоинтерстициальной ткани почек. ... на долю пиелонефрита приходится 55,2% всех больных с заболеванием почек». По-прежнему пиелонефрит делится на первичный («гематогенные очаги распространения инфекции») и вторичный — восходящий — урогенный. Далее: «... микробные тела проникают с током крови в перитубулярные капилляры, где оседают и вызывают очаговое воспаление». Цитаты можно продолжить. Важно, что все эти заявления декларативны. И потому зададим несколько вопросов.

Если пиелонефрит — инфекционное (бактериальное) поражение ткани почек, то почему никому не удалось при биопсии получить

положительный высев возбудителей пиелонефрита? Почему большая часть возбудителей пиелонефрита относится к комменсалам-«стражникам», т.е. той флоре, которая прекрасно сожительствует с человеком, не причиняя ему вреда?

Поскольку, как мы установили, потенциальный возбудитель всегда на месте, всегда готов и ждет только нарушений уродинамики, чтобы напакостить хозяину, почему при мочекаменной болезни нет 100% пиелонефрита?

Что такое потеря резистентности почечной ткани? В каких случаях она возникает? И так как ответы очень размыты, спросим только, почему у умерших от терминального гломерулонефрита и декомпенсированного нефросклероза нет 100% пиелонефрита?

Этих «почему» хватит для самого любознательного ребенка. Остановимся на заданных вопросах, тем более что существующее толкование пиелонефрита ответить на них не может.

Так что же такое «пиелонефрит»? Да и вообще, существует ли он? Вопросы не риторические. Так, по материалам прообраза «стандартов» L. Tierney и S. McPhee «Current medical diagnosis and treatment» 2002 года [10], на аутопсии группа всех тубулоинтерстициальных воспалительных заболеваний — всего лишь 1,9% всех нефропатий, из этих 1,9% — 1,7% составил острый тубулоинтерстициальный нефрит (ТИН) и только 0,2% — хронический ТИН. Вы будете смеяться, но в этом последнем официальном документе хронического пиелонефрита нет вовсе! Но потеряли хронический пиелонефрит не вчера. В монографии C.Tisher и B.Brenner (1994) [11] пиелонефрит (без подразделения на острый и хронический) рассматривается вместе с рефлюкс-нефропатией (РН). Это не случайно. Действительно, на каком альтернативном симптоме в реальной практике врача стро-

ится дифференциальная диагностика РН и пиелонефрита? Только не говорите о данных ультразвуковой диагностики (УЗД). Если верить заключениям большинства УЗД-специалистов, пиелонефрит встречается чаще атеросклероза.

Тот же вопрос о дифференциальной диагностике инфекции мочевых путей (ИМП) и пиелонефрите. Если подойти к ответам на эти вопросы непредвзято, то очевидно, что пиелонефрит (в общепринятом понимании) «растворится» в указанных заболеваниях.

Статья задумывалась как предложение по написанию стандартов по разделу тубулоинтерстициальных воспалительных заболеваний почек (ТИВЗП). Но, поскольку камнем преткновения стал хронический пиелонефрит, мы обсудим только его. Хронические тубулоинтерстициальные воспалительные заболевания почек описаны сравнительно недавно, и содержание многочисленных публикаций не дает повода для обсуждения.

Продолжим обсуждение с цитирования важнейшего документа – МКБ-10:

N11 Хронический тубулоинтерстициальный нефрит (в случае инфекции – пиелонефрит).

N13 Обструктивная и рефлюкс-уропатия

N14 Тубулоинтерстициальные и тубулярные поражения, вызванные лекарствами и тяжелыми металлами

N16 Тубулоинтерстициальные поражения почек при других болезнях.

Как видите, пиелонефрит еще остался, но уже где-то на задворках. Мы хотели бы предложить включить хронический пиелонефрит в группу хронических ТИВЗП и рассматривать его как вариант очагового хронического ТИВЗП. Если читатель примет нашу концепцию пиелонефрита, то она могла бы лечь в основу создания стандартов диагностики и лечения заболеваний почек. Ниже приводим предлагаемую схему хронического тубулоинтерстициального нефрита.

I. Хронический тубулоинтерстициальный нефрит

А. Диффузный

1. Токсический

2. Иммунный (в т.ч. вторичный)

Б. Очаговый

1. Пиелонефрит

Авторов могут обвинить в противоречии: в первых строках – полное отрицание, а здесь вновь возвращение. На наш взгляд, хроническому пиелонефриту можно найти нишу. Но для этого нужно создать концепцию совершенно иного заболевания под привычным названием пиелонефрит. Может быть, предложенная концепция не

покажется вам полным бредом, а может, и понравится. Эта новая концепция стоит того, чтобы ее обосновать.

Прежде всего, следует отметить, что в существующей традиционной концепции пиелонефрита [5] спутаны понятия острого и хронического пиелонефрита. Это касается, в первую очередь, так называемого первичного гематогенного пиелонефрита. Очевидно, что микробное обсеменение из многочисленных очагов – «кариозные зубы, желчные пути, малый таз и пр.» – прекрасное, но абсолютно декларативное заявление. Ни слова о резистентности ткани здоровой почки, ни доказательства очагового бактериального поражения. С.И.Рябов, как никто другой, должен знать, что в стенах его бывшей клиники А.Я.Ярошевским были осуществлены посевы биоптатов с морфологией пиелонефрита. Также известно, что все посевы были негативны. Об этом мы уже писали неоднократно. Любимая фраза в обоснование поражения почек – потеря резистентности последних при ишемии, любом другом поражении – также не выдерживает критики. Об этом мы успели написать в начале статьи.

Полная неубедительность возникновения первичного гемато-, лимфогенного пиелонефрита уже давно всеми понята, и само понятие первичного пиелонефрита уже покинуло страницы серьезной литературы.

Обычно при описании пиелонефрита остается за кадром распространенность процесса. У С.И.Рябова: «... интерстициальные инфильтраты, которые располагаются очагами...» и затем «... в интерстиции вначале очаговые, а затем и диффузные инфильтраты». А как же симптом Ходсона, который считается чуть ли не патогномоничным для пиелонефрита? Уж этот симптом может выявиться только при очаговом процессе. Подробно анализ этого вопроса сделан нами в монографиях 1996 и 2002 годов [8, 9].

Далее, сегодня уже четко размежеваны острые и хронические болезни. Если первые рассматриваются как обратимые, то последние – в большинстве генетически обусловленные и всегда прогрессирующие. Традиционно описываемая легкость возникновения пиелонефрита и неизбежно чрезвычайно высокая заболеваемость им абсолютно не вяжется с мировой статистикой и очень редким упоминанием хронического пиелонефрита.

Можно было бы, сославшись на уже цитированный официальный документ [10], просто отказать от пиелонефрита. Но, как уже было упомянуто, в МКБ-10 хронический пиелонефрит

присутствует. Кроме того, за последние годы появились интересные материалы, позволяющие взглянуть на эту проблему с иной стороны [8].

Итак, приступим к изложению предлагаемой концепции пиелонефрита. Узкие места мы и сами видим. Важно принять или не принять проблему концептуально («в первом чтении»). Далее совместными усилиями можно сформулировать представление о заболевании в целом.

Определение. Хронический пиелонефрит – генетически обусловленное иммунное инфекционно-опосредованное восходящее неспецифическое очаговое воспаление преимущественно тубулоинтерстициальной ткани в сочетании с поражением мочевыводящих путей. В основе лежит генетически обусловленное нарушение местного иммунитета, приводящее к повышению чувствительности к определенным возбудителям, нарушение уродинамики и развитие воспаления, захватывающего все структуры почечной ткани и слизистой оболочки мочевыводящих путей.

Эпидемиология. Распространенность заболевания не уточнена из-за гипердиагностики. Там же, где в своих данных уверены [5], называют цифры 27-52,2% и традиционное учащение заболевания с каждым годом. Нам все кажется иначе. Наши представления совпадают с данными ВОЗ (цитируем по книге Г.В.Калугиной и соавт., 1993). В США при населении в 229 млн человек в 1980 г. от пиелонефрита умерло 2732 чел. (0,001%), в Великобритании – население 56 млн – умерло 1126 чел. (0,002%), в Германии (ФРГ) – соответственно 60 млн и 1786 чел. (0,002%) и т.д. Цифры удивительно совпадающие. И льют воду на нашу мельницу. Традиционное представление о пиелонефрите как о прогрессирующем бактериальном поражении почек в условиях чрезвычайной легкости заражения и, следовательно, необыкновенно частом заболевании (помните, второе место после катара верхних дыхательных путей), явно не вяжется с более чем скромными по данным ВОЗ исходами. В упомянутой книге L.Tierney и S.McPhee вся группа хронических воспалительных тубулоинтерстициальных заболеваний составляет 0,2%! [10].

Этиология. Этот раздел ни у кого трудностей не вызывает. Снова цитируем: «Развитие пиелонефрита всегда (подчеркнуто нами – Б.Ш., С.М.) связывается с инфекцией» [5]. Таким образом, предлагается хронический пиелонефрит считать полиэтиологичным заболеванием. Эту проблему мы детально обсудили в монографии [9]. Здесь же коротко скажем, что, если рассматривать пиелонефрит как нозологию, то ни клиника, ни морфо-

логия, ни патогенез не являются альтернативными и не определяют понятие нозологии.

Нужно сразу же оговориться, что в данном вопросе слишком много условностей. Судите сами. Мы с большой легкостью говорим о том или ином возбудителе как о причине заболевания в случае, если последнее началось после очевидной инфицированности данным возбудителем, или при наличии высоких титров в крови антигенов к нему и т.д. Мы совершенно забыли постулаты Коха, требовавшего очень четких доказательств связи болезни и возбудителя. Необходимо высеять возбудителя из крови и из органа, нужно воспроизвести заболевание при целенаправленном заражении. В случаях пиелонефрита все выводы об этиологии основаны на высеивании возбудителя из мочи. Насколько это доказательно для утверждения бактериальной природы поражения почек – большой вопрос! Далее, очень смущает перечень микробов (возбудителей), которых рассматривают в роли этиологии. Данный перечень всем хорошо знаком. Для хронического пиелонефрита это *E. coli*, протей, стрепто- и стафилококки, клебсиелла и др. Каждый из них может вызвать самые разные заболевания. Какой же это этиологический фактор?! И снова вернемся к вступлению данной статьи. Мы уже указывали, что ни нам, ни А.Я.Ярошевскому ни разу (!) не удалось высеять «возбудителя» из почечной ткани. Еще раз для подробного анализа этого положения адресуем к нашей монографии [9].

Не будем вас долго мучить и скажем, что если принять за единственную истинную причину пиелонефрита генетический дефект, то все становится на свои места. Но точку ставить рано. Куда же «девать» привычную «этиологию»? Нам кажется правильнее считать «этиологические факторы» факторами риска. В нашем случае генетический дефект – бомба, заложенная с рождения. Взорвать ее может любая инфекция. По «правилам игры» это должны быть комменсалы. И, действительно, если посмотреть на привычный арсенал «возбудителей», то мы находим их и находим.

Патогенез. Итак, в основе заболевания лежит:

1. *Генетический дефект.* Он обозначен, но важной деталью нам представляется большая плотность рецепторов на слизистой оболочке мочевыводящих путей к микроорганизму-комменсалу. Имеются также генетически обусловленные изменения иммунитета. По-видимому, как и в случае генетически дефектной ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, нарушается вся система защиты мочеполовой сферы. Во многом указанные нарушения носят неспецифический ха-

рактар, но эти генетические дефекты определяют возможность заболевания именно пиелонефритом.

2. Для реализации данной возможности нужен *второй удар*. Он может иметь неспецифический механизм. Это должно быть нарушение уродинамики, а может быть еще и снижение резистентности организма в целом. Названный второй удар сродни факторам риска при ишемической болезни или при артериальной гипертензии.

3. *Повышение давления* в мочевыводящей системе и *рефлюкс*. В почечную ткань, по-видимому, попадает не инфицированная моча, и не микроб как таковой, а моча, содержащая иммунные комплексы. Возможно, имеет значение не столько наличие рецепторов, сколько их плотность распределения на эпителии. Чем плотность выше, тем больше фиксируется микробов и тем более выражено образование иммунных комплексов. Все это увеличивает вероятность пиелонефрита.

4. *Заброс иммунных комплексов в сосочковую зону*, которая характеризуется необычной гемодинамикой, создает хорошие условия для иммунного повреждения и последующей воспалительной реакции. Важную роль играют измененный, нарушенный лимфоотток, стаз, легко возникающий отек самой почечной ткани; все в целом и создает предпосылки для легкого поражения почечной ткани, включая клубочки. Таким образом, исходно *очаговый* воспалительный процесс иммунной природы, который начинается в мочевыводящих путях, распространяется на почечную ткань. Важным компонентом пиелонефрита являются сложное взаимодействие клеточных реакций и межклеточного матрикса (пролиферация, экссудация, альтерация), многочисленные межклеточные реакции (аутокринные, паракринные, эндокринные), включающие наряду с антигенспецифическими реакциями участие вазоактивных пептидов, анафилатоксинов, комплекса «мембранной атаки» комплемента, интерлейкинов, колониестимулирующих факторов роста и других менее известных факторов (схема).

Морфологические изменения. Нет ни одного истинно патогномичного морфологического признака пиелонефрита. Тем не менее, мы условно считаем характерными следующие изменения: крупные рубцы, лимфо- и гистиоцитарные инфильтраты, участки расширенных канальцев, часть которых забиты коллоидными массами – так называемая «тиреоидоподобная трансформация канальцев». Основные изменения при хроническом пиелонефрите выявляются в интерстиции.

ПАТОГЕНЕЗ ПИЕЛОНЕФРИТА (Рабочая схема)



Патогенез пиелонефрита.

В период обострения в нем можно обнаружить экссудат, содержащий полиморфноядерные лейкоциты, перитубулярные и внутриканальцевые скопления их весьма информативны. Важным симптомом заболевания является наличие интерстициального фиброза. Обычно он более грубый и значительнее выражен в зонах активного пиелонефритического воспаления. В биоптате можно обнаружить так называемую барьерную зону, состоящую из участка соединительной ткани на кортикальной стороне мозгового слоя. Иногда она довольно резко выражена. В некоторых случаях при пиелонефрите могут быть видны макрофаги с ШИК-положительными гранулами. Появление последних, по-видимому, связано с накоплением продуктов распада и чаще встречается при экспериментальном и ксантогранулематозном пиелонефритах. Гибель нефронов создает видимость увеличения объема интерстициальной ткани.

Еще раз подчеркнем, что в целом процесс носит всегда очаговый характер.

Клиническая картина. Женщины составляют 67% болеющих пиелонефритом. 70% больных составляют лица от 20 до 40 лет, а в принципе, болеют лица всех возрастных групп. Когда заболевают пиелонефритом? В возрасте до 10 лет – 10%. А дальше пиелонефрит со сравнительно одинаковой частотой возникает во всех возрастных группах.

Классическими считаются следующие синдромы: мочевого, поллакиурический, интоксикационный, гипертензионный и анемический.

Для *мочевого синдрома* характерно наличие лейкоцитов в моче. Это лейкоциты, которые можно определить при обычном исследовании мочи. При пиелонефрите лейкоциты попадают в мочу из интерстиция в результате интерстициального воспаления. Поскольку пиелонефрит есть сочетан-

ное воспаление почечной ткани и слизистой оболочки мочевыводящих путей, то второй путь – из воспаленной слизистой оболочки мочевыводящих путей. Количество лейкоцитов говорит об остроте процесса.

Гематурия – один из самых противоречивых симптомов как самого пиелонефрита, так и любого другого почечного заболевания. На наш взгляд, основное место выхода эритроцитов – перитубулярные капилляры, т.е. гематурия имеет капиллярно-канальцевый механизм. Косвенно в пользу названного механизма, наряду с безусловной близостью канальцев и капилляров, говорят ранние изменения капилляров как при нефритах, так и даже при пограничной артериальной гипертензии (подробно см. нашу монографию [9]). В основном встречается микрогематурия до 3–8 эритроцитов в поле зрения, в латентную фазу пиелонефрита гематурия обнаруживается в 5–8% случаев. Отнести гематурию к основным признакам заболевания нельзя.

Довольно устойчиво бытует представление о том, что протеинурия для пиелонефрита симптом нетипичный. Это так, однако некоторые варианты развития заболевания могут создать условия для протеинурии. Таким условием могут быть гемодинамические расстройства, возникновение гиперфльтрации. Последние сопровождаются протеинурией. Далее, мы закономерно сталкивались с протеинурией при формировании почечной недостаточности. Обычно размеры протеинурии невелики, суточная потеря белка не превышает 1,0 г. Массивные потери, т.е. более 3,5 г/сут, в нашей практике встречались в единичных случаях. При этом клубочковые структурные изменения ограничивались отростками подоцитов. В клинике Е.М.Тареева Л.Р.Полянцева [6] указывала фантастическую цифру – 2% случаев нефротического синдрома при пиелонефрите. Нам «повезло» меньше.

Цилиндры в моче – гиалиновые, зернистые, эпителиальные, эритро- и лейкоцитарные, жировые или восковидные – могут обнаруживаться при всех заболеваниях – от гломерулонефрита до интересующего нас пиелонефрита, однако при последнем их количество заметно меньше.

Поллакиурический синдром. Жажда, постоянная потребность потребления большого количества жидкости довольно типичны для пиелонефрита. Это и понятно. Известно, что при пиелонефрите практически всегда нарушается процесс концентрирования мочи либо вследствие воспалительного отека, либо (в исходе заболевания) при развитии нефросклероза. Как результат

– снижение относительной плотности мочи, частое и обильное мочеотделение. Неодолимое желание пить не оставляет больного и ночью. В связи с данным синдромом нужно упомянуть возможные потери электролитов. Размеры этих потерь трудно учесть, но нельзя забывать, что контроль за состоянием электролитного зеркала крови совершенно ненадежен.

Инттоксикация при пиелонефрите обычно слабо выражена, лихорадка кратковременна, редко превышает субфебрильные значения. Тем не менее, всегда нужно помнить о возможности асептической лихорадки в связи со столь типичным для пиелонефрита рефлюксом мочи в кровеносное русло. Во всяком случае недомогание, утомляемость присутствуют у больных с завидным постоянством. Как проявление интоксикации возможны изменения в лейкоцитарной формуле крови и ускорение СОЭ.

Болевые ощущения «в области почек» (это понятие нами завычено, поскольку уж очень неопределенная в представлениях врачей эта область) для пиелонефрита не самый характерный симптом, однако они могут симулировать некоторые заболевания, например, аневризму аорты. При этом вполне вероятны коликообразные боли, что может быть причиной ненужных вмешательств.

Гипертензионный синдром. Артериальная гипертензия (АГ) считается одной из характерных черт пиелонефрита и включается обычно в число традиционных синдромов. Мало того, считается, что пиелонефрит – основная причина повышения артериального давления при заболеваниях почек [1]. Мы очень надеемся, что эта статья не первая из нами написанных, которую вы держите в руках. Мы уже давно выразили наше отношение к гипертензионному синдрому при заболеваниях почек. Здесь же мы очень коротко коснемся проблемы еще раз.

Интересны следующие данные. Частота АГ при пиелонефрите – 15–25% [4], 28% [7]. При исследовании детей (средний возраст 5 мес.) с аномалией мочевых путей, главным образом с недоразвитием почек и пиелонефритом, артериальная гипертензия обнаружена у 22,5%. Заметьте, без почечной недостаточности частота АГ ни у кого не превышает 1/3 случаев. У половины этих маленьких гипертоников имела место гиперренинемия. По нашим данным, артериальная гипертензия у больных пиелонефритом без признаков ХПН встречалась не более чем у 1/3 больных, причем отягощенная по АГ наследственность у них имела место в 72% случаев. А теперь еще раз напомним: частота гипертонической болезни (эс-

сенциальной АГ) в общей популяции составляет те же 30%! Но если артериальное давление повышается ближе к финалу заболевания, то это свидетельствует о потере почками депрессорной функции и является маркером развития нефросклероза.

Диагностика. Трудный раздел. Очевидно, что четко отграничить пиелонефрит от остальных заболеваний мочевыделительной системы возможно лишь при выявлении патогномичных признаков. Сегодня это, увы, недостижимо. Тем не менее, может помочь хороший генетический (семейный) анамнез с указанием на достоверное аналогичное заболевание у родных. Далее, определение плотности рецепторов на слизистой верхних отделов мочевого тракта (пока – чистая фантастика). Следующее предложение вполне выполнимо. Речь идет об определении HLA-фенотипа и основных иммунологических показателей, таких, как состояние Т- и В-клеточного иммунитета и циркулирующих иммунных комплексов. Важным было бы изучение продукции антител к бактериальному антигену (особенно к О-антигену). И так...

1. Анализ мочи. «Повторные анализы мочи имеют *решающее* (курсив наш – Б.Ш., С.М.) значение в постановке диагноза» [5]. Легкость на уровне хлестаковщины. Нет главного – не сказано, что наиболее важным является снижение плотности мочи, т.к. это – показатель вовлечения почек в активный воспалительный процесс. Обнаруживаются лейкоцитурия, тубулярная протеинурия (до 1,5 г/сут), патологические значения показателей клеточного и гуморального иммунитета, рост β_2 -микроглобулинов.

2. Количественные пробы (Каковского – Аддиса, Амбурже).

3. Бактериологические исследования мочи (более 100 000 бактерий в 1 мл мочи).

4. Определение в моче бактерий, покрытых АТ, – исследование местного гуморального иммунитета.

5. Исследование антигенов системы HLA.

6. Рентгенологическое исследование (замедление выведения контрастирующего вещества на стороне поражения, локальные спазмы чашечно-лоханочной системы, атония мочеточников. Наиболее характерна деформация чашек и лоханок; проявляется дефектами наполнения, связанными с отеком и инфильтрацией, а также – феномен Ходсона).

7. Термография – повышение температуры в пояснично-крестцовой области (при активном процессе).

8. Радионуклидная ренография – асимметрия выведения препарата.

9. Радионуклидное сканирование, динамическая сцинтиграфия почек – выявление крупноочаговых и мелкоочаговых дефектов наполнения.

10. Эхография почек.

11. Биопсия почек (в случае необходимости дифференциальной диагностики с гломерулонефритом (ГН) и амилоидозом почек).

Дифференциальная диагностика с хроническим ГН, амилоидозом, туберкулезом почек, некротическим папиллитом, интерстициальным нефритом, гипоплазией почки, мультикистозом почки, бессимптомной бактериурией.

Лечение. Очевидно, что ни этиотропного, ни патогенетического лечения не существует. Начинать надо с устранения причин нарушения уродинамики.

Диета: Соблюдение строгой диеты при неосложненном пиелонефрите не требуется. При развитии АГ количество поваренной соли надо ограничить до 3-4 г. Больным с хроническим пиелонефритом разрешаются все овощи, фрукты, мясные и молочные продукты, яйца и т.д. При отсутствии задержки мочи больным рекомендуется выпивать не менее 1,5-2 л жидкости в течение суток.

Лечение не должно быть направлено на стерилизацию мочевых путей. Это безнадежная и даже вредная задача. Нужно «дать по голове» распоясавшимся комменсалам. Поэтому при обострении процесса – антибактериальная терапия необходима максимально кратковременным курсом, после чего перейти к фитотерапии. Можно начать с применения ампициллина (per os по 1 г 4-6 раз в день). Используются левомицетин (per os по 0,5 г 4 раза в день), линкомицин (в/м по 2 г 2 раза в день), гентамицин (в/м по 0,08 г 2-3 раза в день), клафоран (в/м по 1 г 4 раза в день). При пиелонефрите, вызванном грамотрицательными бактериями, клемасиеллой эффективны препараты из группы фторхинолонов (офлоксацин в дозе 200-400 мг/сут, цiproфлоксацин или пефлоксацин – 3-4-дневный курс; ломефлоксацин – однократный прием 400 мг per os) Предложен новый препарат из группы цефалоспоринов – лоракарбеф (по 400 мг 2 раза).

Антибиотик нового поколения – квинупристин-дальфопристин (группа стрептограмин) – активен против большинства грамположительных бактерий и атипичных возбудителей, таких как микопlasма, хламидии, легионеллы. В 90% случаев этот препарат подавляет Staph. aureus, в том числе метициллин-резистентные штаммы, активен также против E. faecium, включая штаммы, резистентные к ампициллину, гентамицину и ванкомицину.

По-прежнему возможно использование бисептола (котримоксазол, рег ос по 0,12 г и 0,48 г до 4 раз в день), невидграмона, неграма (кислота налидиксовая) по 0,5-1 г 4 раза в день; нитроксолина (5-НОК) по 0,1 г 4 раза в течение 7-10 дней.

Растительные уросептики (толокнянка, зверобой, шалфей, ромашка, шиповник, брусника, спорыш, березовые почки, ягоды можжевельника, почечный чай) назначают по окончании антибактериальной терапии в период обострения, используются они и в качестве профилактического лечения.

Для улучшения микроциркуляции в почечной ткани назначают трентал, курантил. Используют общеукрепляющие и стимулирующие средства (витамины С, А, В₁, В₆, В₁₂, настойку женьшеня, элеутерококк, алоэ).

Санаторно-курортное лечение: Трускавец, Железноводск (в период ремиссии).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вместо традиционных выводов попытаемся сформулировать основные положения о хроническом пиелонефрите в виде вопросов и ответов.

1. Какие альтернативные признаки позволяют выделить пиелонефрит в отдельную нозологическую форму?

– Можно говорить о своеобразной совокупности следующих критериев: генетическая предрасположенность, рефлюкс иммунными комплексами, а не микробами, иммунное воспаление, при котором антигенную нагрузку несут комменсалы. Важным признаком является очаговое хроническое воспаление межпочечной ткани.

2. Каковы принципиальные различия между рефлюкс-нефропатией (РН) и пиелонефритом?

– Общность в рефлюксе как пусковом механизме, очаговом характере воспаления, схожести морфологических изменений и в клинической картине. Различия: при РН патологический процесс поддерживается рефлюксом, устранение последнего автоматически прекращает активное воспаление; Т.о., основное в нашем толковании: РН – обратимое заболевание (образовавшиеся рубцы не в счет – это морфологическое выздоровление).

Хронический пиелонефрит – необратимое самопрогрессирующее, иммуно-опосредованное инфекционнозависимое заболевание. Эти особенности обусловлены генетическим дефектом.

3. Каковы соотношения острого и хронического пиелонефрита?

– Это два принципиально различных заболевания. Острый пиелонефрит встречается гораздо чаще, может иметь отчетливо инфекционную природу. Может быть как диффузным, так и очаговым. Характеризуется обратимостью. Иммунные нарушения могут быть, но являются вторичными. Генетическая предрасположенность не прослеживается. Роль комменсалов в возникновении заболевания менее отчетлива. Существуют различные этиологические формы (апостематозный, ксантогранулематозный и др.)

4. Какими, с позиции предлагаемой концепции, могут быть диагностические признаки хронического пиелонефрита, в частности, для практического врача?

– К сожалению, для практического врача информации слишком мало. Можно говорить о семейном анамнезе, однако отсутствие указаний на пиелонефрит в семье не исключает болезни. Следует исключить РН, которая, как правило, начинается с детства. Нет обострения пиелонефрита без снижения относительной плотности мочи.

5. Каковы особенности тактики лечения пиелонефрита?

– Попытки иммуносупрессивной терапии были, но они себя не оправдали. Антибактериальная терапия не должна «добивать» комменсалов, нужно только восстановить «здоровое равновесие». Профилактика обострений – предупреждение нарушений уродинамики и инфекции мочевых путей.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Калугина Г.В., Клушанцева М.С., Шехап Л.Ф. Хронический пиелонефрит. - М.: Медицина, 1993. - 239с.
2. Нефрология (руководство для врачей)/Ред. И.Е.Тареева. М., Медицина, 2000, 688с.
3. Пытель А.Я. и др. Пиелонефрит, 2-е изд. - М.: Медицина, 1977
4. Ратнер Н.А. Болезни почек и гипертония. - М.: Медицина, 1971.
5. Рябов С.И. Нефрология (руководство для врачей). - СПб.: СпецЛит, 2000. - 672с.
6. Тареев Е.М. Основы нефрологии. - М.: Медицина, 1972.
7. Тиктинский О.Л., Ташцев Ю.С., Александров В.П. О патогенезе пиелонефрита//Сов. мед. - 1997. - N 11. - С. 43-46.
8. Шулуто Б.И. Воспалительные заболевания почек. - СПб.: Ренкор, 1996. - 248 с.
9. Шулуто Б.И. Нефрология. - СПб.: Ренкор, 2002. - 780 с.
10. Tierney L., McPhee S. Current medical diagnosis and treatment. - N.-Y.: Lange medical book., 2002. - 1886 p.
11. Tisher C., Brenner B.. Renal pathology with clinical and functional correlations. - Lippicott Company: Philadelphia, 1994. - 1694 p.

Поступила в редакцию 27.08.2002 г.

КНИГИ ПО НЕФРОЛОГИИ ЗА 2001-2002 гг.

1. *Стецюк Е.А.* Основы гемодиализа / Е.А. Стецюк; под ред. Е.Б. Мазо. – М.: ГЭОТАР-мед., 2001. – 320с.
2. *Мухаметзянов И.Ш.* Организационные аспекты деятельности службы диализа: Учебное пособие для руководителей здравоохранения, врачей-урологов, нефрологов, хирургов, анестезиологов-реаниматологов, занятых в системе заместительных видов лечения / Казанская гос. мед. акад. – Казань: ИСПО РАО, 2001. – 120с.
3. *Протеинурия: (Методическое пособие для студентов)* / Бородин Л.В., Малыхин Ф.Т., Никулина Г.П., Гемлиханова Ф.С.-Г.; под ред. А.Б. Сухомлинова; М-во здравоохранения РФ, Ставроп. гос. мед. акад. – Ставрополь: СГМА, 2001 – 22с.
4. *Тромбофилия при гемодиализе у больных хронической почечной недостаточностью и ее фраксипаринопрофилактика и терапия: Пособие для врачей* / Сост. А.П. Ильин, В.Ф. Богоявленский. – Ульяновск: Корпорация технологий продвижения, 2001 – 55с.
5. *Румянцев А.Ш.* Правильное питание при болезнях почек / М.; СПб; Дила, 2001 – 189с.
6. *Нефрология 21 века: от настоящего к будущему: Сборник материалов выездной конференции научного общества нефрологов России 13 ноября 2001г.* / Фазлыева Р.М. и др. – М.; Уфа: Здравоохранение Башкортостана, 2001 – 123с.
7. *Почки и артериальная гипертензия надпочечникового генеза: Пособие для врачей* / А.П. Калинин, Г.А. Полякова, А.П. Гарагезова и др. – М.: МОНИКИ: Разумова, 2001 – 14с.
8. *Эхографическая оценка состояния почек при острой почечной недостаточности у детей.: Пособие для врачей* / Е.Б. Ольхова. – М.: ВИДАР: ВИДАР-М, 2001 – 39с.
9. *Системная энзимотерапия в урологии и нефрологии: Практическое руководство для врачей: [Пер. с чеш./ М.Вальд и др.]*. – СПб.: Некоммерческое партнерство издателей. СПб, 2000 – 56с.
10. *Сандриков В.А.* Клиническая физиология трансплантации почки. М.: Наука Интерпериодика, 2001. – 282с.
11. *Храйчик Д.Е.* Секреты нефрологии / Пер. с англ. Под. ред. Ю.В. Наточина. – М.: Бином; СПб.: Невский диалект, 2001 – 302с.

СПИСОК ДИССЕРТАЦИОННЫХ РАБОТ ПО НЕФРОЛОГИИ И СМЕЖНЫМ ОБЛАСТЯМ ЗА 2001-2002 гг.

1. *Байбулатова С.Р.* Прогнозирование развития, ранняя диагностика и особенности поражения почек у больных с острой пневмонией. Москва, 2002, (канд.).
2. *Бакаев В.В.* Недоокисление аскорбиновой кислоты при терминальной почечной недостаточности и его частичная коррекция программным гемодиализом. Новосибирск, 2002 (докт.).
3. *Гавриленков П.В.* Особенности кальций-фосфорного обмена у больных хронической почечной недостаточностью получающих лечение хроническим гемодиализом. СПб., 2002 (канд.).
4. *Гребская Е.С.* Дислипидемии у больных с терминальной уремией на постоянном амбулаторном перитонеальном диализе. Москва, 2002 (канд.).
5. *Зеленукина Н.Ю.* Особенности антитромбогенной и вазорегулирующей активности сосудистой стенки у больных хроническим гломерулонефритом с различными стадиями хронической почечной недостаточности. Саратов, 2002 (канд.).
6. *Иванова Л.В.* Клиническое значение ДНК-топоизомераз в оценке активности и прогноза нефритов. Москва. 2002 (канд.).
7. *Колина И.Б.* Влияние нарушений липидного обмена на течение и прогноз хронического гломерулонефрита с нефритическим синдромом. Москва, 2002 (канд.).
8. *Посошкова О.И.* Оценка эффективности плазмофереза в комплексной терапии поражения почек у больных с подагрой. Москва, 2002 (канд.).
9. *Танченко О.А.* Центральная и внутрипочечная гемодинамика и вегетативный гомеостаз при диабетической нефропатии. Благовещенск, 2002 (канд.).

ПРОТОКОЛЫ ЗАСЕДАНИЙ НЕФРОЛОГИЧЕСКОЙ СЕКЦИИ САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКОГО ОБЩЕСТВА ТЕРАПЕВТОВ им. С.П. БОТКИНА

Заседание от 23 февраля 2002 г.

Председатель: профессор А.В.Смирнов
Секретарь: канд. мед. наук. И.Ю. Панина

Доклад

А.М.Игнашов, Д.В.Семенов, А.А.Курков, А.Я.Бедров. **Ишемическая болезнь почек.**

Ишемическая болезнь почек в настоящее время определяется как клиническое состояние, обусловленное глобальным снижением гломерулярной фильтрации в связи с гемодинамически значимой двусторонней обструкцией почечных артерий (ПА) или артерий единственной функционирующей почки.

Обследовано и оперировано 25 пациентов (15 мужчин и 10 женщин в возрасте от 18 до 74 лет, в среднем 55 лет). Причиной обструкции их ПА были: атеросклероз у 22, фибромускулярная дисплазия у 1, перипротезный фиброз у 1 и еще у 1 тромбангит. Двусторонняя значимая обструкция ПА диагностирована у 13 больных, у остальных 12 – односторонняя. Все пациенты страдали рефрактерной диастолической гипертензией, а у 14 из них (53%) имелась различной выраженности ХПН (креатинин от 0,13 до 0,47 ммоль/л, в среднем $0,18 \pm 0,08$ ммоль/л; СКФ – от 21,6 до 80,2 мл/мин, в среднем $54,4 \pm 19,2$ мл/мин). Большинство больных с атеросклерозом ПА имели поражение других артериальных бассейнов: коронарного – у 16 (5 перенесли ОИМ), мозгового – у 12 (9 перенесли ОНМК), артерий НК и аорты – у 4 (аневризмы восходящего (1), торакоабдоминального (1), брюшного отделов (1) и юкстаренальная ее окклюзия (1)). Проведена реваскуляризация 25 почек у 22 пациентов путем: шунтирования ПА (от аорты – 16, от общей печеночной артерии – 2 и от подвздошной артерии – 1), трансаортальной эндартерэктомии – 1 и баллонной ангиопластики – 5. Минимальный размер реваскуляризированной почки по длиннику составил 6,5 см. Трех проведены только односторонние нефрэктомии. Одновременно выполнены другие вмешательства: резекция аневризм аорты (торакоабдоминального и брюшного ее отделов) – 2, тромбэктомии из аорты и АБШ – 1, ПБШ – 1 и удаление аденомы надпочечника – 1.

Умерло 5 пациентов (все с ХПН): 1 – интраоперационно от кровотечения, 4 – в послеоперационном периоде (3 – от ОИМ, 1 – от аритмии вследствие электролитных нарушений). У 10 наблюдалась временная ОПН. Из 9, имевших исходно ХПН, у 7 почечная функция нормализовалась, у 1 осталась без изменения и еще у 1 – ухудшилась. АД нормализовалось у 6, гипертензия стала хорошо корректироваться медикаментозно у 13, а у 1 ее течение существенно не изменилось.

Как показал опыт, проявления ХПН могут наблюдаться и при одностороннем поражении ПА, вероятно за счет гипертензионного поражения контрлатеральной почки с проходимой ПА.

Таким образом, реваскуляризация почек в связи с окклюзионно-стенотическими поражениями их ма-

гистральных артерий позволяет не только корректировать вазоренальную гипертензию, но сохранять и улучшать почечную функцию, тем самым предупреждая развитие терминальной ХПН.

Прения

Д.м.н. И.Г.Каюков. Доклад впечатляет современными достижениями сосудистой хирургии и блестящей хирургической техникой авторов. Однако результаты представленной работы дают очень много информации для размышлений о механизмах гибели или репарации почечной ткани в результате различных неблагоприятных воздействий, в первую очередь ишемии. Представляется необходимым работу авторов продолжать, целесообразно более полное обследование функционального состояния почек до оперативного вмешательства, в ближайшем и отдаленном послеоперационных периодах.

Д.м.н. В.А. Добронравов. Согласен с мнением предыдущего выступающего не только об огромной практической значимости полученных авторами результатов, но и об их важном теоретическом значении. Последнее может в дальнейшем привести к пересмотру ряда представлений о механизмах прогрессирования заболеваний почек.

Проф. А.М. Игнашов. Благодарю за высокую оценку нашего скромного труда. Хочу подчеркнуть, что в этой области мы не являемся пионерами. Многие варианты выполненных нами оперативных вмешательств уже были описаны в литературе другими авторами. В то же время в проблеме хирургического лечения ишемической болезни почек остается ряд серьезных вопросов, которые могут быть разрешены только в тесном сотрудничестве сосудистых хирургов и нефрологов.

Заключительное слово председателя

На меня, как и на всех присутствующих, представленное сообщение произвело очень глубокое впечатление. Хочется поблагодарить авторов за проделанную работу и пожелать им дальнейших успехов. Полностью согласен с тем, что в разработке этой проблемы необходим более тесный контакт между хирургами и нефрологами.

Заседание от 22 марта 2002 г.

Председатель: профессор А.В.Смирнов
Секретарь: канд. мед. наук. И.Ю. Панина

Доклад

В.Н.Ткачук. **Современные представления о медикаментозном лечении больных, страдающих доброкачественной гиперплазией предстательной железы.**

В настоящее время медикаментозное лечение больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы получило широкое распространение.

Были предложены десятки препаратов для лечения этой болезни. Не вызывает сомнений, что медикаментозная терапия больных ДГПЖ может быть эффективной лишь тогда, когда она патогенетически обоснована. Медикаментозная терапия больных ДГПЖ имеет ряд преимуществ перед другими методами лечения этой болезни из-за минимального риска и низкой частоты побочных эффектов, возможности ее применения у больных с противопоказаниями к оперативному лечению, а также у пациентов, временно отказавшихся от оперативного вмешательства. Медикаментозное лечение достаточно эффективно и поэтому в настоящее время оперативное лечение больных ДГПЖ выполняют лишь тогда, когда имеет место осложненное течение болезни, значительно выражены симптомы инфравезикальной обструкции, или если проведенное медикаментозное лечение не дало необходимого результата.

В результате многочисленных исследований были разработаны общие принципы медикаментозного лечения больных ДГПЖ и доказано, что этот вид лечения должен отвечать следующим условиям:

- улучшать состояние пациента при уменьшении симптомов нарушенного мочеиспускания;
- замедлять рост эпителиального и стромального компонентов предстательной железы, воздействуя на патогенез этой болезни;
- уменьшать объем увеличенной предстательной железы.

Применение ингибиторов 5-альфа-редуктазы относят к наиболее распространенным методам медикаментозного лечения больных ДГПЖ. Эти препараты можно применять как в виде монотерапии, так и в сочетании с другими лекарственными средствами, чаще всего – с блокаторами альфа-1-адренорецепторов. Выяснение патогенеза ДГПЖ и роли 5-альфа-редуктазы в развитии этой болезни привело к созданию препарата проскар (финастерид, MSD) – ингибитора 5-альфа-редуктазы, с помощью которого нарушается образование избыточного количества дигидротестостерона. Накопленный опыт позволил рекомендовать прием проскара больными ДГПЖ ежедневно в дозе 5 мг однократно в сутки в течение 6 – 12 месяцев и более.

По современным представлениям, не только андрогены, но и эстрогены регулируют рост предстательной железы и играют важную роль в патогенезе ДГПЖ. Развитие представлений о патогенезе ДГПЖ привело к созданию препаратов, регулирующих соотношение андроген/эстроген. Одним из методов снижения уровня циркулирующих в плазме эстрогенов является усиление их экскреции с калом. Для этого фирмой PSA (Италия) был предложен препарат мепартрицин (ипертрофан-40). Доказано, что мепартрицин в дозе 40 мг снижает концентрацию эстрогенов не только в плазме крови, но и в ткани предстательной железы. Назначают этот препарат в дозе 40 мг в сутки в течение 4 – 6 месяцев.

Для уменьшения ирритативных симптомов

ДГПЖ в настоящее время назначают средства, снижающие тонус гладкой мускулатуры шейки мочевого пузыря, задней уретры и предстательной железы (блокаторы альфа-1-рецепторов). Среди этих средств наибольшее распространение получили тамсулозин, альфузозин, доксазозин и теразозин.

Препараты растительного происхождения применяются у больных ДГПЖ как вспомогательное средство для уменьшения выраженности симптомов, так как все эти препараты обладают противоотечным и противовоспалительным действием.

Прения

Д.м.н. А.Г.Кучер. Докладчик представил нам новейшие данные о медикаментозной терапии ДГПЖ. Они, безусловно, интересны не только урологам, но и нефрологам, поскольку применение этих средств позволяет в значительной степени предотвращать развитие обструкции мочевых путей и тем самым уменьшать риск развития возможных повреждений почек.

Д.м.н. А.Ш.Румянцев. Результаты современного консервативного лечения ДГПЖ, безусловно, впечатляют. По-видимому, разработку этих методов следует отнести к крупнейшим достижениям современной медицины. Однако представляется необходимым продолжать накопление опыта в данном направлении, особенно в плане выявления возможных осложнений и оценки отдаленных исходов.

Заключительное слово председателя

Владимир Николаевич уже не первый раз в присущей ему блистательной манере информирует членов нефрологической секции Санкт-Петербургского общества терапевтов о современных подходах к нехирургическому лечению доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Действительно, проблема актуальна не только для урологов, но и для нефрологов, поскольку обструкция мочевыводящих путей может стать причиной как острой, так и хронической почечной недостаточности. Профилактике и замедлению прогрессирования последней в современной нефрологии уделяется огромное значение. С позиций нефролога медикаментозное лечение ДГПЖ может рассматриваться именно в данном плане.

Заседание от 26 апреля 2002 г.

Председатель: профессор А.В.Смирнов
Секретарь: канд. мед. наук. И.Ю. Панина

Доклад

Б.И. Шулуто. Концепция гломерулонефрита как нозологии.

В соответствие с МКБ-10 все основные нефропатии сведены в синдромы. Привычные нозологические формы рассматриваются в рамках синдрома.

Под отдельной нозологической формой следует понимать «болезненный процесс, характеризующийся определенной причиной, вызывающей его (этио-

логией), механизмами развития (патогенезом) и клинко-анатомической картиной, специфичными для этой болезни и отличающимися ее от всех других».

Главная причина болезни – это тот фактор, наличие которого определяет возможность возникновения данного конкретного заболевания, отсутствие – исключает таковую (любое другое заболевание при этом может иметь место). Гломерулонефриты относятся к генетически обусловленным заболеваниям, входящим в группу полигенных. При гломерулонефритах выявлена экспрессия дефектных генов ингибиторов АПФ, эндотелинов, простагландинов и ряда других.

Все истинные гломерулонефриты являются единой нозологической формой, а их морфологические типы (МзПГН, МзКГН и др.) – клинко-морфологическими формами в рамках одной нозологии. Эти подтипы так же, как и сам гломерулонефрит, генетически детерминированы и «соскочить» с намеченного пути не могут.

И при остром гломерулонефрите, и при хроническом поражаются одни и те же структуры, системы – иммунная, гемореологическая, ЮГА, система эндотелинов. В случае острого гломерулонефрита они проявляют свою активность (или подавленность) только на период болезни, а затем восстанавливают нормальную функцию. При хроническом гломерулонефрите эти же системы сохраняют свою дефектность постоянно, лишь меняясь от обострения к ремиссии. Это возможно только при условии исходной генетически обусловленной дефектности систем, включенных в орбиту регуляции функции того или иного органа.

Таким образом, за основу выделения нозологической формы хронического заболевания берется единственный или множественный *генетический дефект*. Принятый до сих пор «этиологический фактор» (речь идет о неинфекционных заболеваниях) рассматривать как второй удар или как *фактор риска*. Включение последнего запускает патологический процесс, сохраняющий присущие ему (но не только ему) пато- и морфогенез. Клиническая картина в своей вариации, в сочетании с особенностями морфологической картины может создавать *варианты (типы, формы)* этой нозологической формы. Применительно к нефрологии речь может идти о едином заболевании – ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТЕ. Итак, мы выделяем:

1. Острый гломерулонефрит – обратимая форма экссудативно-пролиферативного ГН.

2. Хронический гломерулонефрит – только генетически детерминированное заболевание, только пролиферативные формы, т.е. клинко-морфологические варианты: МзПГН, МзКГН и экстракапиллярный (гломерулонефрит с антительным механизмом).

3. Гломерулопатии – сборная группа невоспалительных поражений клубочка. И это не от беспринципности, а по неведению относительно роли генетического полома в их развитии. Пока что будем говорить о групповом понятии. В эту группу мы

включили мембранозную нефропатию и липоидный нефроз.

Вопросы

Д.м.н. Я.Ю. Багров. Если все истинные гломерулонефриты полигенны, то есть детерминируются комбинацией дефектов различных генов и могут иметь разные клинко-морфологические формы, которые, как и сам гломерулонефрит, генетически детерминированы, то как понятие гломерулонефрит может считаться единой нозологией? Получается, что варианты генетических дефектов при мембранозно-пролиферативном и мезангиально-пролиферативном гломерулонефрите различны, то есть этиология их различна.

Ответ. Этиология истинных гломерулонефритов идентична в широком плане, так как их основой является генетический дефект. Конкретные виды дефектов, естественно, могут различаться при конкретной клинко-морфологической форме. В данном смысле ситуация сходна с эссенциальной гипертензией.

Д.м.н. А.М. Есаян. Как быть с фокально-сегментарным гломерулосклерозом, который, по мнению многих ведущих нефрологов, может быть и первичным гломерулонефритом и вторичным патологическим состоянием?

Ответ. Ситуация аналогична сложившейся в отношении липоидного нефроза и мембранозной нефропатии. Мы должны накапливать знания о ФСГС.

Д.м.н., проф. А.Н.Шишкин. Острый гломерулонефрит с Ваших позиций – гломерулонефрит или нет?

Ответ. И при остром гломерулонефрите, и при хроническом поражаются одни и те же структуры и системы – иммунная, гемореологическая, ЮГА, система эндотелинов. В случае острого гломерулонефрита они проявляют свою активность (или подавленность) только на период болезни, а затем восстанавливают нормальную функцию. При хроническом гломерулонефрите эти же системы сохраняют свою дефектность постоянно, лишь меняясь от обострения к ремиссии. Естественно это может быть связано с различиями в генетических нарушениях при данных заболеваниях.

Заключительное слово председателя

В представленной нам концепции много спорного, хотя сам подход автора заслуживает внимания и дальнейшего обсуждения. К сожалению, наши знания о механизмах развития гломерулонефрита, как и других полигенно детерминированных заболеваний, еще очень скудны. Кроме того, в отличие от эссенциальной гипертензии в отношении гломерулонефрита не названо пока сколь-нибудь конкретных генов – кандидатов на роль этиологического фактора.

Следует выразить удовлетворение тем, что на заседаниях нашей секции стали обсуждаться столь сложные, дискуссионные и глобальные проблемы современной нефрологии.

СИСТЕМАТИЗИРОВАННЫЙ ПОРЯДКОВЫЙ УКАЗАТЕЛЬ СТАТЕЙ, ОПУБЛИКОВАННЫХ В Т. 6 ЖУРНАЛА "НЕФРОЛОГИЯ" В 2002 г.

I. ПЕРЕДОВЫЕ СТАТЬИ

1. Есаян А.М. Тканевая ренин-ангиотензиновая система почки. Новая стратегия ренопротекции. №3, с. 10.
2. Смирнов А.В. Дислипидемии и проблемы нефропротекции. №2, с. 8.
3. Смирнов А.В., Есаян А.М., Каюков И.Г. Хроническая болезнь почек: на пути к единству представлений. №4, с. 11.
4. Шанар Ж. Почечные детерминанты соль-чувствительности артериальной гипертензии. №1, с. 11.

II. ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

5. Агапов Е.Г., Лучанишвили В.Н. Влияние оксида азота на функционирование гломерулярного мезангиума и его значение в патогенезе гломерулонефрита. №1, с. 23.
6. Вапцкова Н.П. Психические и психосоматические расстройства у больных с разной степенью тяжести заболеваний почек и проблемами адаптации. №4, с. 25.
7. Доброправов В.А. Эпидемиология диабетической нефропатии: общие и региональные проблемы. №1, с. 16.
8. Долгова И.Б., Ариэль Б.М. Неспецифические поражения почек у больных туберкулезом легких. №2, с. 28.
9. Зверев Я.Ф., Брюханов В.М. Диуретики как фактор сердечно-сосудистого риска. Сообщение I. №3, с. 15.
10. Зверев Я.Ф., Брюханов В.М. Диуретики как фактор сердечно-сосудистого риска. Сообщение II. №4, с. 18.
11. Мазуренко С.О., Шишкин А.Н., Мазуренко О.Г. Ре-моделирование костной ткани и патологическая физиология почечных остеодистрофий. №2, с. 15.
12. Мухин И.В. Основные подходы к лечению подагрической нефропатии. №3, с. 23.
13. Орлова С.А., Клеммина И.К., Никогосян Ю.А., Каюков И.Г. IgA нефропатия: клинико-морфологические параллели. №4, с. 14.
14. Папаян А.В., Лисовая Н.А. Роль белка Тамма-Хорсфалла при заболеваниях почек. №3, с. 28.
15. Сиротин Б.З., Тен Т.К. Патология гипофиза при геморагической лихорадке с почечным синдромом. №1, с. 29.
16. Фетисова Н.В., Лукичев Б.Г. Прессорный натрийурез. №2, с. 35.

III. ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Клинические исследования

17. Алексеева Е.А., Антонова Т.В. Поражение почек при безжелтушных и желтушных формах лептоспироза. №4, с. 74.
18. Архипов В.В. Оценка сохранности функционирующей паренхимы почки. №2, с. 63.
19. Волчегорский И.А., Попов А.Н. Предоперационное психометрическое прогнозирование атаки острого пиелонефрита после чрескожной нефролитотомии (психометрическое прогнозирование пиелонефрита). №1, с. 68.
20. Гоженко А.И., Зубкова Л.П., Доломатов С.И. Возрастные особенности регуляции минерального обмена у человека. №3, с. 60.
21. Гоженко А.И., Якименко Л.В., Доломатов С.И., Москаленко Т.Я., Амбросийчук Е.В., Доломатова Е.А. Особенности реакции почек на водно-солевую нагрузку при физиологической беременности и хроническом пиелонефрите. №1, с. 79.
22. Доброправов В.А., Фиясь С.В. Сулодексид усиливает антипротеинурический эффект фосиноприла при диабетической нефропатии с высокой протеинурией. №3, с. 49.
23. Запорожан В.Н., Гоженко А.И., Амбросийчук Е.В., Доломатов С.И., Москаленко Т.Я., Якименко Л.В. Особенности осморегулирующей функции почек при анемии беременных в условиях водно-солевой нагрузки. №1, с. 75.
24. Запорожан В.Н., Гоженко А.И., Доломатов С.И., Якименко Л.В., Москаленко Т.Я., Амбросийчук Е.В., Доломатова Е.А. Функциональное состояние почек у женщин при нормальном и

патологическом течении беременности в условиях водно-солевой нагрузки. №1, с. 71.

25. Зубина И.М., Куликова А.И., Тугушева Ф.А. Особенности растворимости сывороточного альбумина больных хроническим гломерулонефритом при его выделении путем высаливания с сульфатом аммония. №1, с. 51.

26. Зубина И.М., Тугушева Ф.А., Куликова А.И. Участие сульфгидрильных групп альбумина сыворотки крови больных хроническим гломерулонефритом в поддержании нативной конформации белка. №2, с. 39.

27. Казакова И.А. Клиническая оценка эффективности применения гликозаминогликана Вессел Дуэ Ф у больных хронической почечной недостаточностью. №1, с. 54.

28. Колосков А.В., Филиппова О.И., Селиванов Е.А., Мосягин В.Б., Челюков Б.Н., Яковлева Т.И. Применение криоконсервированных эритроцитов для коррекции анемического синдрома у больных с хронической почечной недостаточностью, получающих лечение методом гемодиализа. №4, с. 49.

29. Крюкова Н.Ю., Дегтерева О.А., Доброправов В.А. Объем почек при диабетической нефропатии: аспекты прогностического значения. №2, с. 47.

30. Куликова А.И., Зубина И.М., Тугушева Ф.А. Состояние альбумина сыворотки крови уремических больных при лечении регулярным гемодиализом. №1, с. 59.

31. Михеева Ю.С., Васильева И.А., Румянцев А.Ш. Копинг-стратегии и качество жизни больных с нарушениями ритма сердца, находящихся на лечении хроническим гемодиализом. №1, с. 46.

32. Михеева Ю.С., Есаян А.М., Румянцев А.Ш. Нарушения ритма при лечении хроническим гемодиализом. №2, с. 58.

33. Паскалев Д.Н., Чанкова П.И., Гагунска Б.Ц., Янкова Т.М., Щайтер М.Е. Влияние алюминия, цинка и меди на активность супероксиддисмутазы эритроцитов больных на гемодиализе. №4, с. 44.

34. Папкевич И.И., Бегун И.В., Колжарская Л.Г. Функциональный почечный резерв у детей, излеченных от нефробластомы. №4, с. 66.

35. Румянцев А.Ш., Коростелева Н.Ю., Васильева И.А. Взаимовлияние психологических характеристик и результативности лечебной физкультуры у диализных больных. №3, с. 54.

36. Сергеева К.М., Захарьева Н.Н. Особенности течения и прогноз при пиелонефрите у детей с различными вариантами вегетативных регуляций. №4, с. 54.

37. Третьяков Б.В., Калашиников С.В. Профилирование калия во время диализа и аритмогенная направленность изменения ЭКГ. №3, с. 37.

38. Хорошилина Л.П., Рыбакова М.Г., Ягмуров О.Д., Нутфулина Г.М., Арьев А.Л., Агеев Е.М., Кочергина Т.А., Кирик С.В. Гистологические и морфометрические характеристики аутопсийной почечной ткани пожилых людей, переживших в детстве блокаду Ленинграда. №2, с. 53.

39. Шишкин А.Н., Бирюкова Е.Н., Гупалова Т.В., Иванов И.Г., Янченко Д.Е. Микроальбуминурия у больных с сердечной недостаточностью. №4, с. 70.

40. Шутлов А.М., Кондратьева Н.И., Сперанская С.М., Иващенко Т.Н. Артериальная податливость у больных с хронической почечной недостаточностью и гипертонической болезнью с сохранной функцией почек. №1, с. 35.

41. Шутлов А.М., Куликова Е.С., Кондратьева Н.И. Цветное М-модальное доплерокардиографическое исследование скорости распространения раннего диастолического потока левого желудочка в диагностике диастолической дисфункции у больных с хронической почечной недостаточностью. №3, с. 44.

Экспериментальные исследования

42. Альдебель М.М., Кириллова Н.В. Окислительное повреждение белков при экспериментальном гломерулонефрите. №2, с. 73.

43. Баринов Э.Ф., Сулаева О.Н. Особенности антенатального нефрогенеза у потомства самок крыс с компенсированным нарушением функции почек. №3, с. 64.

44. Береснева О.Н., Парастаева М.М., Иванова Г.Т., Кучер А.Г., Каюков И.Г. Функциональная активность воротной вены крыс с экспериментальной хронической почечной недостаточностью, получавших соевый и животный белки в диете. Сообщение I. №2, с. 77.

45. Гавришова Н.А., Федулов А.В., Анисимов Л.О., Кованько Г.В. Характеристика течения ренальной остеодистрофии в ходе развития экспериментальной хронической почечной недостаточности с оригинальной методикой моделирования. №4, с. 79.

46. Гоженко А.И., Карчаускас В.Ю., Доломатов С.И., Доломатова Е.А., Пыхтеев Д.М. Функция почек крыс при кадмиевой нефропатии в условиях водной и солевой нагрузок. №3, с. 75.

47. Гоженко А.И., Карчаускас В.Ю., Доломатов С.И. Влияние гиперосмотической и водной нагрузок на функциональное состояние почек белых крыс при экспериментальной нефропатии, вызванной хлоридом ртути. №3, с. 72.

48. Доломатов С.И., Гоженко А.И., Клык О.В., Калистратова В.С., Мигур Г.Н., Карчаускас В.Ю. Состояние канальцевого транспорта натрия белых крыс, подвергшихся воздействию радиоактивного йода. №1, с. 82.

49. Ламтатов В.В., Брюханов В.М., Зверев Я.Ф. Влияние левомицетина на секреторный транспорт рентгеноконтрастных веществ в почках крыс. №3, с. 69.

50. Оглуздина М.В., Смирнов А.В. Действие фенибута на авторитмическую сократительную активность гладкомышечных клеток воротной вены и биохимические параметры крови крыс с экспериментальной уреимией. №2, с. 81.

51. Субботова Е.Д., Борисов Ю.А., Васильев А.Н., Гавриленков П.В., Козлов В.В., Сапожников Д.Б., Смирнов А.В., Спиридонов В.Н. К вопросу о мониторинге состава диализирующих растворов: однозначного соответствия электропроводности и концентрации ионов натрия не существует! №2, с. 67.

IV. ПРОГРАММА НЕПРЕРЫВНОГО ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ПО НЕФРОЛОГИИ

52. Архипов В.В. Растения в терапии додиализной стадии хронической почечной недостаточности у детей. №4, с. 92.

53. Каюков И.Г., Есаян А.М. Современные методы функциональной диагностики заболеваний почек: диагностика нарушений водно-солевого гомеостаза. №1, с. 87.

54. Кучер А.Г., Григорьева Н.Д., Румянцев А.Ш., Васильев А.Н., Спиридонов В.Н., Каюков И.Г. Диетические режимы в лечении больных с хронической почечной недостаточностью. №2, с. 86.

55. Лапин С.В., Тотолян А.А. Диагностика поражений почек при системных аутоиммунных заболеваниях. №3, с. 79.

56. Сергеева К.М., Смирнова Н.Н. Вторичные нефропатии у детей. №3, с. 87.

57. Титова В.А., Клемина И.К. Возможности световой и электронной микроскопии в диагностике гломерулонефрита. №4, с. 84.

V. ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

58. Зимин И.В., Лукичев Б.Г., Кличков В.З. История болезни и смерти императора Александра III. №1, с. 101.

59. Паскалев Д.Н. В начале тернистого пути: история первого гемодиализа у человека (1924). №3, с. 93.

VI. ВОПРОСЫ И ОТВЕТЫ

60. Доброправов В.А. Гликозаминогликаны и диабетическая нефропатия. №2, с. 99.

61. Каюков И.Г. Может ли введение изотонического раствора хлорида натрия вызвать гипернатриемию? №1, с. 111.

62. Каюков И.Г. Малобелковая диета и потребление жидкости у пациентов с хронической почечной недостаточностью. №4, с. 99.

63. Кучер А.Г. Особенности лечебного питания у больных с хронической почечной недостаточностью, получающих посто-

янный амбулаторный перитонеальный диализ. №3, с. 105.

64. Смирнов А.В. Каковы современные принципы использования статинов у больных гломерулонефритом? №1, с. 108.

VII. ДИСКУССИЯ И ИНФОРМАЦИЯ

65. Хан Х., Шутлов А.М. Сердечно-сосудистая патология у больных на перитонеальном диализе (по материалам IX Конгресса Международного общества по перитонеальному диализу, Монреаль, 26 – 29 июня 2001 г.). №1, с. 113.

66. Шулуто Б.И. Концепция гломерулонефрита как нозологии. №2, с. 102.

67. Шулуто Б.И., Макаренко С.В. Хронический пиелонефрит: мифы и реальность. №4, с. 101.

68. Книжки по нефрологии за 2001-2002 гг. №4, с. 108.

69. Список диссертационных работ по нефрологии и смежным специальностям. №4, с. 108.

VIII. ПРОТОКОЛЫ ЗАСЕДАНИЙ НЕФРОЛОГИЧЕСКОЙ СЕКЦИИ САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКОГО ОБЩЕСТВА ТЕРАПЕВТОВ ИМ. С.П. БОТКИНА

70. Заседание от 23 февраля 2002 г. № 4, с. 109.

71. Заседание от 22 марта 2002 г. № 4, с. 109.

72. Заседание от 26 апреля 2002 г. № 4, с. 110.

Систематизированный порядковый указатель докладов на нефрологической секции Санкт-Петербургского общества терапевтов им. С.П. Боткина

73. Игнашов А.М., Семенов Д.В., Курков А.А., Бедров А.Я. Ишемическая болезнь почек (заседание от 23 февраля 2002 г.). № 4, с.

74. Ткачук В.Н. Современные представления о медикаментозном лечении больных, страдающих доброкачественной гиперплазией предстательной железы (заседание от 22 марта 2002 г.). № 4, с.

75. Шулуто Б.И. Концепция гломерулонефрита как нозологии (заседание от 26 апреля 2002 г.). № 4, с.

IX. ПИСЬМА В РЕДАКЦИЮ

76. Архипов В.В. Консультации по телефону родителей детей и подростков с додиализной стадией хронической почечной недостаточности. №3, с. 108.

77. Стецюк Е.А. Конец индекса Kt/V? №2, с. 97.

X. НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ

78. Брегель Л.В., Кондратьева Т.Г., Субботин В.М., Толстикова Т.В. Острая почечная недостаточность при болезни Кавасаки. №4, с. 96.

79. Васильев А.Н., Кисина А.А., Михеев Н.Г., Васильева Н.В., Котовой Ю.О., Костерева Е.М. Саркома Капоши у больного хронической почечной недостаточностью на фоне лечения методом хронического гемодиализа. №3, с. 99.

XI. ЮБИЛЕЙ

80. Юрий Викторович Наточин (К 70-летию со дня рождения). №4, с. 7.

XII. НЕКРОЛОГ

81. Памяти Альберта Вазгеновича Папаяна. №3, с. 107.

XIII. УКАЗАТЕЛИ

82. Систематизированный порядковый указатель статей, опубликованных в т. 6 журнала "Нефрология" в 2002 г. №4, с. 112.

83. Систематизированный порядковый указатель докладов на нефрологической секции Санкт-Петербургского общества терапевтов им. С.П. Боткина. №4, с. 113.

84. Именной указатель. №4, с. 114.

ИМЕННОЙ УКАЗАТЕЛЬ

(ссылки даны на систематизированный порядковый указатель)

- А**гапов Е.Г. 5
 Агеев Е.М. 38
 Алексеева Е.А. 17
 Альдебель М.М. 42
 Амбросийчук Е.В. 21, 23, 24
 Анисимов Л.О. 45
 Антонова Т.В. 17
 Ариэль Б.М. 8
 Архипов В.В. 18, 52, 76
 Арьев А.Л. 38
- Б**аринов Э.Ф. 43
 Бегун И.В. 34
 Бедров А.Я. 73
 Береснева О.Н. 44
 Бирюкля Е.Н. 39
 Борисов Ю.А. 51
 Брегель Л.В. 78
 Брюханов В.М. 9, 10, 49
- В**анчакова Н.П. 6
 Васильев А.Н. 51, 54, 79
 Васильева И.А. 31, 35
 Васильева Н.В. 79
 Волчегорский И.А. 19
- Г**авриленков П.В. 51
 Гавришева Н.А. 45
 Гагунска Б.Ц. 33
 Гоженко А.И. 20, 21, 23, 24, 46-48
 Григорьева Н.Д. 54
 Гупалова Т.В. 39
- Д**егтерева О.А. 29
 Добронравов В.А. 7, 22, 29, 60
 Долгова И.Б. 8
 Доломатов С.И. 20, 21, 23, 24, 46-48
 Доломатова Е.А. 21, 24, 46
- Е**саян А.М. 1, 3, 32, 53
- З**апорожан В.Н. 23, 24
 Захарьева Н.Н. 36
 Зверев Я.Ф. 9, 10, 49
 Зимин И.В. 58
 Зубина И.М. 25, 26, 30
 Зубкова Л.П. 20
- И**ванов И.Г. 39
 Иванова Г.Т. 44
 Ивашкина Т.Н. 40
 Игнашов А.М. 73
- К**азакова И.А. 27
 Калашников С.В. 37
 Калистратова В.С. 48
 Карчаускас В.Ю. 46-48
 Каюков И.Г. 3, 13, 44, 53, 54, 61, 62
 Кирик С.В. 38
 Кириллова Н.В. 42
 Кисина А.А. 79
 Клемина В.А. 57
 Клемина И.К. 13
- Клечиков В.З. 58
 Клыков О.В. 48
 Кованько Г.В. 45
 Кожарская Л.Г. 34
 Козлов В.В. 51
 Колосков А.В. 28
 Кондратьева Н.И. 40, 41
 Кондратьева Т.Г. 78
 Коростелева Н.Ю. 35
 Костерева Е.М. 79
 Котовой Ю.О. 79
 Кочергина Т.А. 38
 Крюкова Н.Ю. 29
 Куликова А.И. 25, 26, 30
 Куликова Е.С. 41
 Курков А.А. 73
 Кучер А.Г. 44, 54, 63
- Л**ампатов В.В. 49
 Лапин С.В. 55
 Лисовая Н.А. 14
 Лукичев Б.Г. 16, 58
 Лучанинова В.Н. 5
- М**азуренко О.Г. 11
 Мазуренко С.О. 11
 Макаренко С.В. 67
 Мигур Г.Н. 48
 Михеев Н.Г. 79
 Михеева Ю.С. 31, 32
 Москаленко Т.Я. 21, 23, 24
 Мосягин В.Б. 28
 Мухин И.В. 12
- Н**аточин Ю.В. (о нем), 80
 Никогосян Ю.А. 13
 Нутфулина Г.М. 38
- О**глуздина М.В. 50
 Орлова С.А. 13
- П**апаян А.В. 14, 81 (о нем)
 Папкевич И.И. 34
 Парастаева М.М. 44
 Паскалев Д.Н. 33, 59
 Попов А.Н. 19
 Пыхтеев Д.М. 46
- Р**умянцев А.Ш. 31, 32, 35, 54
 Рыбакова М.Г. 38
- С**апожников Д.Б. 51
 Селиванов Е.А. 28
 Сергеева К.М. 36, 56
 Семенов Д.В. 73
 Сиротин Б.З. 15
 Смирнов А.В. 2, 3, 50, 51, 64
 Смирнова Н.Н. 56
 Сперанская С.М. 40
 Спиридонов В.Н. 51, 54
 Стецюк Е.А. 77
 Субботин В.М. 78
 Сублобова Е.Д. 51
 Сулаева О.Н. 43
- Т**ен Т.К. 15
 Титова В.А. 57
 Ткачук В.Н. 74
 Толстикова Т.В. 78
 Тотолян А.А. 55
 Третьяков Б.В. 37
 Тугушева Ф.А. 25, 26, 30
- Ф**едулов А.В. 45
 Фетисова Н.В. 16
 Филиппова О.И. 28
 Фиясь С.В. 22
- Х**ан Х. 65
 Хорошинина Л.П. 38
- Ч**анкова П.И. 33
 Челноков Б.Н. 28
- Ш**анар Ж. 4
 Шишкин А.Н. 11, 39
 Шулуто Б.И. 66, 67, 75
 Шутов А.М. 40, 41, 65
- Щ**айнер М.Е. 33
- Я**гмуров О.Д. 38
 Якименко Л.В. 21, 23, 24
 Яковлева Т.И. 28
 Янкова Т.М. 33
 Янченко Д.Е. 39

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 <u>гасту</u> журнал 45861 ИНДЕКС ИЗДАНИЯ <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td colspan="12" style="text-align: center;">НЕФРОЛОГИЯ</td> </tr> <tr> <td colspan="12" style="text-align: center;">наименование издания</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> <tr> <td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td> </tr> </table> <u>Куда</u> почтовый индекс _____ адрес _____ <u>Кому</u> _____ фамилия, инициалы _____	НЕФРОЛОГИЯ												наименование издания												1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12													Доставочная карточка на <u>гасту</u> журнал 45861 ИНДЕКС ИЗДАНИЯ <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td colspan="12" style="text-align: center;">НЕФРОЛОГИЯ</td> </tr> <tr> <td colspan="12" style="text-align: center;">наименование издания</td> </tr> <tr> <td colspan="6" style="text-align: center;">Стоимость подписки руб.</td> <td colspan="6" style="text-align: center;">Количество комплектов коп.</td> </tr> <tr> <td colspan="12" style="text-align: center;">на 200_ год по месяцам</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> <tr> <td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td> </tr> </table> <u>Куда</u> почтовый индекс _____ адрес _____ <u>Кому</u> _____ фамилия, инициалы _____ Телефон: _____	НЕФРОЛОГИЯ												наименование издания												Стоимость подписки руб.						Количество комплектов коп.						на 200_ год по месяцам												1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12												
НЕФРОЛОГИЯ																																																																																																																									
наименование издания																																																																																																																									
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12																																																																																																														
НЕФРОЛОГИЯ																																																																																																																									
наименование издания																																																																																																																									
Стоимость подписки руб.						Количество комплектов коп.																																																																																																																			
на 200_ год по месяцам																																																																																																																									
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12																																																																																																														

Абонемент на <u>гасту</u> журнал 45860 ИНДЕКС ИЗДАНИЯ <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td colspan="12" style="text-align: center;">НЕФРОЛОГИЯ</td> </tr> <tr> <td colspan="12" style="text-align: center;">наименование издания</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> <tr> <td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td> </tr> </table> <u>Куда</u> почтовый индекс _____ адрес _____ <u>Кому</u> _____ фамилия, инициалы _____	НЕФРОЛОГИЯ												наименование издания												1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12													Доставочная карточка на <u>гасту</u> журнал 45860 ИНДЕКС ИЗДАНИЯ <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td colspan="12" style="text-align: center;">НЕФРОЛОГИЯ</td> </tr> <tr> <td colspan="12" style="text-align: center;">наименование издания</td> </tr> <tr> <td colspan="6" style="text-align: center;">Стоимость подписки руб.</td> <td colspan="6" style="text-align: center;">Количество комплектов коп.</td> </tr> <tr> <td colspan="12" style="text-align: center;">на 200_ год по месяцам</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> <tr> <td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td> </tr> </table> <u>Куда</u> почтовый индекс _____ адрес _____ <u>Кому</u> _____ фамилия, инициалы _____ Телефон: _____	НЕФРОЛОГИЯ												наименование издания												Стоимость подписки руб.						Количество комплектов коп.						на 200_ год по месяцам												1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12												
НЕФРОЛОГИЯ																																																																																																																									
наименование издания																																																																																																																									
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12																																																																																																														
НЕФРОЛОГИЯ																																																																																																																									
наименование издания																																																																																																																									
Стоимость подписки руб.						Количество комплектов коп.																																																																																																																			
на 200_ год по месяцам																																																																																																																									
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12																																																																																																														

Абонемент на гасту журнал ИНДЕКС ИЗДАНИЯ 47959 НЕФРОЛОГИЯ КОЛИЧЕСТВО КОМПЛЕКТОВ: наименование издания <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <tr> <td style="width: 5%;">1</td><td style="width: 5%;">2</td><td style="width: 5%;">3</td><td style="width: 5%;">4</td><td style="width: 5%;">5</td><td style="width: 5%;">6</td><td style="width: 5%;">7</td><td style="width: 5%;">8</td><td style="width: 5%;">9</td><td style="width: 5%;">10</td><td style="width: 5%;">11</td><td style="width: 5%;">12</td> </tr> <tr> <td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td> </tr> </table> Куда почтовый индекс адрес Кому фамилия, инициалы	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12													Доставочная на гасту карточка на журнал ИНДЕКС ИЗДАНИЯ 47959 НЕФРОЛОГИЯ наименование издания <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 30%; text-align: center; font-size: small;">Стоимость подписки</td> <td style="width: 10%; text-align: center; font-size: small;">руб.</td> <td style="width: 10%; text-align: center; font-size: small;">коп.</td> <td style="width: 10%; text-align: center; font-size: small;">Количество комплектов</td> </tr> <tr> <td colspan="4" style="text-align: center; font-size: small;">на 200_год по месяцам</td> </tr> <tr> <td style="width: 5%;">1</td><td style="width: 5%;">2</td><td style="width: 5%;">3</td><td style="width: 5%;">4</td><td style="width: 5%;">5</td><td style="width: 5%;">6</td><td style="width: 5%;">7</td><td style="width: 5%;">8</td><td style="width: 5%;">9</td><td style="width: 5%;">10</td><td style="width: 5%;">11</td><td style="width: 5%;">12</td> </tr> <tr> <td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td> </tr> </table> Куда почтовый индекс адрес Кому фамилия, инициалы Телефон:	Стоимость подписки	руб.	коп.	Количество комплектов	на 200_год по месяцам				1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12												
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12																																														
Стоимость подписки	руб.	коп.	Количество комплектов																																																						
на 200_год по месяцам																																																									
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 2-х экземплярах, напечатанной шрифтом не менее 12 через 2 интервала на одной стороне белой бумаги формата А4 (210х295 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 обязательных 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.). Упомянуты 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 обсуждения») недопустимо!

Таблицы. Каждая таблица печатается на отдельной странице через два интервала и должна иметь название и порядковый номер соответственно первому упоминанию ее в тексте. Каждый столбец в таблице должен иметь краткий заголовок (можно использовать аббревиатуры). Все разъяснения, включая расшифровку аббревиатур, надо размещать в сносках. Указывайте статистические 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 глянцевой бумаге). На оборотной стороне рисунков мягким карандашом должны быть помещены: 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 фами-

лия(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. 2nd 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. 2nd 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 Аpx 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.

