

НЕФРОЛОГИЯ



NEPHROLOGY

СЕВЕРО-ЗАПАДНАЯ АССОЦИАЦИЯ НЕФРОЛОГОВ И ВРАЧЕЙ ДИАЛИЗА

ШУНТ-НЕФРИТ
Shunt-nephritis

ГЕМОДИАЛИЗ И СЕРДЦЕ
Hemodialysis and heart

ОСТРАЯ ПОЧЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ
У ДЕТЕЙ
Acute renal failure in children

ПРОБЛЕМЫ ПИЕЛОНЕФРИТА
Problems of pyelonephritis

ГОРМОНАЛЬНЫЙ СТАТУС
ПРИ ЛЮПУС-НЕФРИТЕ
Hormonal status in lupus-nephritis

ПОЛИКИСТОЗ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ
Polycystic kidney in children

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ
ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ
Epidemiology of chronic renal failure

ДРУГИЕ МАТЕРИАЛЫ. ИНФОРМАЦИЯ
Other materials. Information

3

2000 ТОМ 4
VOL. 4

НЕФРОЛОГИЯ NEPHROLOGY



«ЭСКУЛАП»
САНКТ-ПЕТЕРБУРГ • 2000

SAINT PETERSBURG PAVLOV STATE
MEDICAL UNIVERSITY

NORTH-WEST NEPHROLOGY
AND DIALYSIS ASSOCIATION

«MEDELEN» Ltd.

NEPHROLOGY

SCIENTIFIC PRACTICAL JOURNAL

ESTABLISHED IN NOVEMBER 1996

Editor-in-Chief

S.I.RYABOV

Vice Editors

I.G.Kayukov, A.V.Smirnov

Editorial Board

Ya.Yu.Bagrov, V.M.Ermolenko, A.M.Essaian,
N.A.Mukhin, I.A.Rakityanskaya, A.Sh.Rumyantsev,
I.E.Tareeva

Executive Secretary

T.V.Abramova

Editorial advisory board

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

Volume 4 • № 3 • 2000

AESCULAPIUS
ST.PETERSBURG • 2000

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

СЕВЕРО-ЗАПАДНАЯ АССОЦИАЦИЯ
НЕФРОЛОГОВ И ВРАЧЕЙ ДИАЛИЗА

АОЗТ «МЕДЕЛЕН»

НЕФРОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ОСНОВАН В НОЯБРЕ 1996 года

Главный редактор

С.И.РЯБОВ

Заместители главного редактора

И.Г.Каюков, А.В.Смирнов

Редакционная коллегия

Я.Ю.Багров, В.М.Ермоленко, А.М.Есаян,
Н.А.Мухин, И.А.Ракитянская, А.Ш.Румянцев,
И.Е.Тареева

Ответственный секретарь

Т.В.Абрамова

Редакционный совет

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

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

Журнал зарегистрирован Комитетом Российской Федерации по печати.
Свидетельство № 016290 от 30.06.97.
Сдан в набор 28.06.2000. Подписан в печать 21.11.2000.
Формат бумаги 60×90¹/₈. Бумага офсетная. Печать офсетная. Печ. л. 6,5.
Тираж 540 экз.

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

Отпечатано с готовых диапозитивов в издательстве «Левша».

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

КОЗЛОВСКАЯ Н.Л., ГУЛЯЕВ С.В.,
МИРОШНИЧЕНКО Н.Г.
Шунт- нефрит

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

АРХИПОВ В.В., КУАНШКАЛИЕВ Р.К.,
МАЙЗЕЛЬС И.Г., АБРАМЗОН М.И.
Диагностика, лечение острой почечной
недостаточности и экзогенных интоксикаций
у детей. Выбор метода эфферентной терапии

КОНОШКОВА Р.Л.
Ишемические изменения миокарда у больных
с хронической почечной недостаточностью,
получающих терапию гемодиализом

МИХЕЕВА Ю.С.
Нарушения ритма у больных с хронической почечной
недостаточностью, получающих лечение
гемодиализом

РУМЯНЦЕВ А.Ш., ГОНЧАРОВА Н.С.
Этиология и патогенез пиелонефрита

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ**Клинические исследования**

ТКАЧУК В.Н., АЛЬ-ШУКРИ С.Х., ГВОЗДАРЕВ И.О.
Острый гестационный пиелонефрит

ДАДАБАЕВА Р.К., ГАДАЕВ А.Г., ИБРАГИМОВ И.А.
Коррекция иммуномодулином нарушений
иммунитета у женщин фертильного возраста,
больных хроническим пиелонефритом

СИНЯЧЕНКО О.В., КАЗАКОВ В.Н. ЗЯБЛИЦЕВА М.В.,
БЕЛОКОНЬ А.М., ЛЕВАДА И.Н., ЩЕРБАКОВ К.С.
Динамическая межфазная тензиометрия мочи
у больных с хроническим пиелонефритом

ЕРМАКОВ Ю.А., КАЮКОВ И.Г., КОВАЛЬСКИЙ Г.Б.,
ЧЕРЕМИСИНА И.А. Частота выявления хронической
почечной недостаточности в Санкт-Петербурге по
данным патологоанатомических исследований за
1993–1997 гг.

ПИМЕНОВ Л.Т., ВАСИЛЬЕВ М.Ю.
Вторичная профилактика почечных дисфункций
у реконвалесцентов геморрагической лихорадки
с почечным синдромом с использованием
минеральной воды «Варзи-Ятчи»

ДАМИНОВ Б.Т., ЛАТИПОВА Н.С., БУХАРБАЕВА Д.А.
Гонадогипофизарные гормоны крови и их динамика
при люпус-нефрите в процессе лечения
сандиммуном

Экспериментальные исследования

БРЮХАНОВ В.М., ЗВЕРЕВ Я.Ф., ТАЛАЛАЕВ С.В.
Сосудисто-тканевые реакции почки в условиях
экспериментальной патологии

LEADING ARTICLE

7 KOZLOVSKAYA N.L., GULYAEV S.V.,
MIROSHNICHENKO N.G.
Shunt-nephritis

REVIEWS AND LECTURES

11 ARKHIPOV V.V., KUANSHKALIEV R.K.,
MAJZELS I.G., ABRAMZON M.I.
Diagnosis and treatment of acute renal failure and
exogenous intoxication in children. Choice of the
method of efferent therapy

18 KONOSHKOVA R.L.
Ischemic alterations of the myocardium in chronic renal
failure patients on maintenance hemodialysis

27 MIKHEEVA Yu.S.
Cardiac arrhythmias in chronic renal failure patients on
maintenance hemodialysis

40 RUMYANTSEV A.Sh., GONCHAROVA N.S.
Etiology and pathogenesis of pyelonephritis

ORIGINAL ARTICLES**Clinical investigations**

53 TKACHUK V.N., AL-SHUKRI S.Kh., GVOZDAREV I.O.
Acute gestational pyelonephritis

58 DADABAEVA R.K., GADAEV A.G., IBRAGIMOV I.A.
The immunomodulin correction of alterations of
immunity in fertile women with chronic pyelonephritis

62 SINYACHENKO O.V., KAZAKOV V.N.,
ZYABLITSEVA M.V., BELOKON A.M., LEVADA I.N.,
SHCHERBAKOV K.S. Dynamic interphase tensiometry
of urine in patients with chronic pyelonephritis

67 ERMAKOV Yu.A., KAYUKOV I.G., KOVALSKY G.B.,
CHEREMISINA I.A. Frequency of detection of chronic
renal failure in renal diseases in St.Petersburg by the
data of postmortem investigations for 1993–1997

72 PIMENOV L.T., VASILIEV M.Yu.
Secondary prophylactics of renal dysfunctions using
«Varzi Yatchi» mineral water in patients recovered from
hemorrhagic fever with renal syndrome

77 DAMINOV B.T., LATIPOVA N.S., BUKHARBAEVA D.A.
The gonadotropin hormones of blood and their
dynamics in lupus nephritis in the process of
treatment with Sandimmun

Experimental investigations

82 BRYUKHANOV V.M., ZVEREV Ya.F., TALALAEV S.V.
The vascular-tissue reactions under conditions of
experimental pathology

ТИТОВА В.А., ТОМИЛИН Н.В., ТИМОШЕНКО Т.Е.,
БАРАБАНОВА В.В.

Оценка трансэндотелиальной проницаемости
сосудов при экспериментальной хронической
почечной недостаточности

МЕТОДИЧЕСКИЕ СООБЩЕНИЯ

АБРАМОВА Н.Ю., БОРИСОВ Ю.А., БРАТОВ А.В.,
ГАВРИЛЕНКОВ П.В., ДОМИНГЕС К.,
СПИРИДОНОВ В.Н., СУГЛОБОВА Е.Д.

Ионоселективные полевые транзисторы (ИСПТ,
ISFET) с фотополимеризуемыми полиуретановыми
мембранами как новые перспективные датчики
для мониторинга диализирующих растворов и
определения концентрации электролитов у больных
на хроническом гемодиализе

ПРОГРАММА НЕПРЕРЫВНОГО ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ПО НЕФРОЛОГИИ

ОСИПОВ И.Б., КОЛЕСНИКОВА И.Ф.

Поликистоз почек у детей
(классификация, этиопатогенез, клиника,
диагностика, лечебная тактика)

85

TITOVA V.A., TOMILIN N.V., TIMOSHENKO T.E.,
BARABANOVA V.V.

Evaluation of transendothelial permeability of the
vessels in experimental chronic renal failure

METHODICAL COMMUNICATIONS

91

ABRAMOVA N.Yu., BORISOV Yu.A., BRATOV A.V.,
GAVRILENKOV P.V., DOMINQUES K.,
SPIRIDONOV V.N., SUGLOBOVA E.D.

Ion-selective field effect transistors (ISFETs) with
photocurable polyurethane membranes as new
perspective sensors for the monitoring of dialyzing
solutions and measuring the concentration
of electrolytes in chronic hemodialysis patients

PROGRAMME OF CONTINUING POSTGRADUATE EDUCATION IN NEPHROLOGY

97

OSIPOV I.B., KOLESNIKOVA I.F.

Polycystic kidney in children
(classification, etiopathogenesis, clinical course,
diagnosis, policy of treatment)

Уважаемые коллеги!

12–14 сентября 2001 г. в Санкт-Петербурге состоится **IX Всероссийская конференция по физиологии и патологии почек и водно-солевого обмена.**

На конференции пройдет обсуждение широкого круга проблем современной нефрологии с участием ведущих специалистов в этой области. Оргкомитет конференции просит присылать тезисы докладов (публикуются бесплатно).

Правила оформления тезисов доклада: инициалы, фамилии авторов, название тезиса, название учреждения, город (область), основной текст. Тезисы доклада должны быть представлены на дискете 3,5 дюйма. Их следует набирать в редакторе Word (не выше версии 7,0, работающей под Windows 95). К дискете необходимо приложить 2 экземпляра тезисов доклада на бумаге формата А4. Тезисы должны быть отпечатаны шрифтом в 12 пунктов через 1,5 интервала. Общий объем тезиса не должен превышать 1 страницу формата А4. **Срок получения тезисов доклада до 1 марта 2001 г.**

Адрес организационного комитета: 197089, Санкт-Петербург, ул. Л.Толстого, 17, Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова, НИИ нефрологии, Абрамовой Т.В.

Телефоны: (812) 234-2202, (812) 234-0165

Факс: (812) 234-6530, (812) 234-9191

© Коллектив авторов, 2000
УДК 616-089.843-06:616.611-002-07-08

Н.Л.Козловская, С.В.Гуляев, Н.Г.Мирошниченко

ШУНТ-НЕФРИТ

N.L.Kozlovskaya, S.V.Gulyaev, N.G.Miroshnichenko

SHUNT-NEPHRITIS

Кафедра нефрологии, клиника нефрологии, внутренних и профессиональных заболеваний
Московской медицинской академии им. И.М.Сеченова, Россия

Ключевые слова: гломерулонефрит, вентрикулоатриальный шунт, шунт-инфекция, шунт-нефрит.

Key words: glomerulonephritis, ventriculoatrial shunt, shunt-infection, shunt-nephritis.

Шунт-нефрит (ШН) представляет собой иммунокомплексный гломерулонефрит, который развивается у больных с инфицированным вентрикулоатриальным (ВА) шунтом, установленным для устранения окклюзионной гидроцефалии.

Суть данной операции заключается в шунтировании цереброспинальной жидкости из бокового желудочка мозга в кровоток с помощью специального катетера, соединяющего желудочек с правым предсердием. Инфицирование шунта является серьезным осложнением этой операции, и несмотря на то, что его частота неуклонно снижается, она и в настоящее время составляет около 10% [8; 13]. Среди больных с инфекцией шунта пациенты с ШН составляют лишь незначительную часть — не более 2,5% инфицированных. С момента первого описания в 1965 г. [2] по сегодняшний день в зарубежной литературе имеются сведения о 148 больных с ШН [5]. Несмотря на редкость, ШН привлекает внимание исследователей, поскольку является классическим примером инфекционного гломерулонефрита (ГН), аналогичным, в первую очередь, ГН при подостром инфекционном эндокардите (ПИЭ), и представляет собой естественную модель для изучения ГН человека [1, 7]. В отечественной литературе публикации, посвященные ШН, отсутствуют. Поэтому представляем наше собственное наблюдение с кратким обзором литературы, касающимся современного состояния проблемы, с целью познакомить терапевтов и нефрологов с этим редким заболеванием.

Больная П., 17 лет. В 1994 г., в возрасте 13 лет в НИИ нейрохирургии им. Н.Н.Бурденко произведено вентрикулоатриальное шунтирование по поводу окклюзионной гидроцефалии. При обследовании перед операцией изменений в анализах крови и мочи не отмечалось.

В течение последующих 1,5 лет после операции пациентка чувствовала себя удовлетворительно, головные боли, имевшие место до операции, не рецидивировали. В конце

1995 г. появились немотивированные эпизоды лихорадки до 40 °С, временно прекращающиеся при приеме ампициллина. Осенью 1996 г. у пациентки возобновились головные боли, принявшие со временем постоянный характер. В апреле 1997 г. впервые появилась макрогематурия. При обследовании по месту жительства выявлены анемия, спленомегалия, значительное увеличение СОЭ, протеинурия 0,2 г/л, признаки нарушения функции почек (креатинин крови 1,8 мг/дл); обнаружен ревматоидный фактор. Диагностирован системный васкулит, по поводу чего было начато лечение преднизолоном в дозе 40 мг/с в сочетании с антиагрегантами и аминохинолиновыми препаратами. Несмотря на лечение, изменений в самочувствии больной не наблюдалось, рецидивировала лихорадка, сохранялись упорные головные боли, макрогематурия, нарушение функции почек, нарастала слабость. Терапия преднизолоном была продолжена с постепенным снижением суточной дозы, вплоть до полной отмены в августе 1997 г.

Летом к сохраняющейся лихорадке и постоянным головным болям присоединилась тошнота с периодической рвотой. Для исключения дисфункции ВА-шунта в июле 1997 г. пациентка была повторно обследована в НИИ им. Н.Н.Бурденко, однако данных, свидетельствующих о внутричерепной гипертензии, не получено. В связи с наличием выраженного мочевого синдрома и прогрессирующей почечной недостаточности в сентябре 1997 г. больная была госпитализирована в клинику нефрологии, внутренних и профессиональных заболеваний ММА для уточнения диагноза.

При поступлении предъявляла жалобы на резкую слабость, сонливость, тошноту, периодически рвоту. Состояние средней тяжести, обращали на себя внимание выраженная бледность кожных покровов, сетчатое ливедо на кистях и стопах, хейлит, ограниченный очаг мелкоочечных геморагий на коже правого бедра, тахикардия, систолический шум на верхушке сердца и в точке Боткина, спленомегалия. АД 130/80 мм рт. ст. При обследовании: анемия (Hb 75 г/л), СОЭ 55 мм/ч, протеинурия 3,2 г/с без признаков нефротического синдрома (общий белок 68 г/л, альбумин 35 г/л), эритроцитурия — сплошь в поле зрения, креатинин крови 3,3 мг/дл с нарастанием в течение недели до 4,5 мг/дл, калий 5,7–6,9 ммоль/л. Иммунологическое исследование крови выявило гипокомплементию — гемолитическая активность комплемента 12,4 (норма 20–40 гемолитических единиц), антинуклеарный фактор 1:20, положительный ревматоидный фактор, а также 3-кратное повышение уровня антифосфолипидных антител класса IgM. При ЭХО-КГ патологии не обнаружено. При ультразвуковом исследовании почки размерами 132×65 мм, толщина паренхимы 22 мм.

В клинике состояние больной прогрессивно ухудшалось, нарастали слабость, сонливость, заторможенность, участились рвоты, что было расценено нами как проявления внутричерепной гипертензии вследствие дисфункции ВА-шунта. Дважды за время наблюдения отмечалось повышение температуры тела до 40 °С с ознобом. Посевы крови, взятой на высоте лихорадки, были стерильными.

Учитывая особенности клинической картины заболевания у пациентки с имплантированным ВА-шунтом, был диагностирован подострый шунт-сепсис с поражением почек по типу быстро прогрессирующего ГН (БПГН). Стерильная гемокультура не противоречила диагнозу, так как в течение последних 1,5 лет пациентка неоднократно принимала ампициллин. Поскольку в большинстве случаев ШН возбудителем инфекционного процесса является эпидермальный стафилококк, было начато лечение оксациллином внутривенно в дозе 12 г/с. Уже через 3 дня антибактериальной терапии у больной прекратилась макрогематурия, наметилась тенденция к снижению креатинина (4,5–4,1–3,8 мг/дл). В связи с тем, что условием успешного лечения ШН является удаление инфицированного шунта, больная после консультации с нейрохирургами была переведена в НИИ нейрохирургии. Там на протяжении недели до операции продолжалась терапия оксациллином, температура тела оставалась нормальной, макрогематурия не рецидивировала. При контрольной КТ головного мозга определялась гигантских размеров арахноидальная киста в области задней черепной ямки (ЗЧЯ). Шунт находился в теле правого желудочка и не обеспечивал надлежащего дренирования. 29.09.97 г. по витальным показаниям произведена операция удаления шунтирующей системы, декомпрессия ЗЧЯ, кистовентрикулоцистерностомия. После перевода больной из операционной пробуждения от наркозного сна не наступило. В течение последующих 25 сут наблюдалась неврологическая картина глубокой комы. 26.10.97 г. зафиксирована остановка сердечной деятельности и констатирована биологическая смерть больной. Бактериологическое исследование фрагментов удаленного шунта выявило недифференцированную форму стафилококков.

Приведенное нами наблюдение представляет собой достаточно типичное течение шунт-инфекции. Поскольку окклюзионная гидроцефалия чаще встречается в детском возрасте, основная масса больных с ШН — дети и подростки, средний возраст заболевших 16 лет. Однако заболевание описано и у взрослых пациентов с вторичной окклюзионной гидроцефалией вследствие субарахноидального кровоизлияния, опухоли мозга или черепно-мозговой травмы [1, 9], причем в последние 15 лет количество заболевших взрослых возросло.

Пусковым механизмом шунт-инфекции является колонизация дистальной (атриальной) части катетера различными микроорганизмами, но преимущественно эпидермальным стафилококком, который является возбудителем болезни у 75–80% больных [11]. Кроме него, инфекцию шунта вызывают *S.aureus*, *Streptococcus* spp., *Propionibacterium acnes*, *Corynebacterium bovis*, *Listeria monocytogenes*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Micrococcus*, *Serratia*, *Bacillus subtilis*, *Moraxella bovis*, дифтероиды, грибы рода *Fusarium* и еще целый ряд низковирулентных микроорганизмов, большинство из которых на-

селяют нормальную кожу [1, 5, 13]. Появление признаков инфекции в ранние сроки (не позднее 2 мес) после операции имплантации ВА-шунта свидетельствует о прямой контаминации катетера во время его установки. Более позднее развитие инфекции (у большинства больных с ШН от момента имплантации шунтирующей системы до развития ГН проходит около 4 лет) позволяет обсуждать преимущественную роль транзитной бактериемии в развитии инфекции шунта и ШН в частности. С учетом спектра микробов-возбудителей, источником такой бактериемии являются, главным образом, мелкие повреждения кожи, а также различные диагностические и лечебные процедуры, как это установлено при НИЭ. Высокая частота стафилококковой контаминации дистальной части ВА-шунта во время эпизода бактериемии, по современным представлениям, объясняется сродством возбудителя к гидрофобному материалу катетера [10]. Возможной причиной этого является избыточная продукция большинством коагулазо-негативных стафилококков особого экзополисахарида (слизь), который облегчает прилипание микроба к гладкой поверхности катетера и, окружая возбудитель подобием муфты, повышает его резистентность к антибиотикам [5, 10]. Дальнейший бактериальный рост индуцирует новые эпизоды бактериемии, освобождение бактериального антигена, продукцию антител к нему, формирование циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), которые фиксируются в клубочках почки, приводя к их повреждению и развитию ГН. Такой механизм индукции ШН подтверждается обнаружением бактериальных антигенов в составе как циркулирующих, так и фиксированных на базальной мембране капилляров и в мезангии клубочков иммунных комплексов у больных с шунт-инфекцией [3, 4, 6].

Почечной манифестации ШН, как правило, предшествует клиническая картина подострого сепсиса с эпизодами лихорадки, особенно по ночам, недомоганием, анемией, спленомегалией. У большинства больных отмечаются симптомы внутричерепной гипертензии — головные боли, тошнота, рвота, сонливость, позволяющие предполагать дисфункцию ВА-шунта, связанную с его инфицированием. У пациентов с инфекцией ВА-шунта встречаются также такие системные проявления, как артриты, кожный некротизирующий васкулит [11].

Самыми частыми почечными проявлениями ШН является гематурия, в том числе макро- — у 1/3 больных, и протеинурия. Нефротический синдром и артериальная гипертензия встречаются примерно в половине случаев, нарушение функции почек — в 60%.

Преобладающим морфологическим вариантом ГН у больных с шунт-инфекцией является мезангиокапиллярный. При иммунофлюоресцентной микроскопии ткани почки выявляются гранулярные депозиты иммуноглобулинов, главным образом М и G (в 84 и 66% случаев, соответственно) и C₃ (94%). Электронная микроскопия почечных биоптатов выполнена у 32 больных с ШН. При этом отмечаются пролиферация мезангиоцитов и увеличение мезангиального матрикса без существенного утолщения базальной мембраны клубочков с субэндотелиальным и мезангиальным отложением иммунных комплексов [1, 5].

Специфических лабораторных признаков ШН не существует. Практически у всех пациентов отмечаются анемия и значительно увеличенная СОЭ. Частота обнаружения гипокомплементемии (94%) соответствует частоте иммуногистохимического выявления депозитов C₃ в биоптатах почки. С большой частотой выявляются также криоглобулинемия, анти-нуклеарный и/или ревматоидный факторы, ЦИК. Из перечисленных иммунологических тестов наибольшее значение имеет определение уровня комплемента, который можно рассматривать как маркер эффективности антибактериальной терапии. Установлено, что замедленный темп нормализации уровня комплемента характерен для персистирования инфекции и свидетельствует о необходимости коррекции лечения [1, 11].

Бактериологическое исследование крови и цереброспинальной жидкости выявляет возбудителя в 86 и 80% случаев, соответственно. Отрицательный результат посева не исключает диагноза шунт-инфекции, особенно при условии предшествующего лечения антибиотиками. Справедливость этого положения иллюстрирует и наше наблюдение: при стерильной гемокультуре посев фрагментов удаленного ВА-шунта дал рост недифференцированных стафилококков.

В последние годы отмечена тенденция к трансформации как клинической, так и морфологической картины ШН. Все чаще при биопсии почки выявляют экстракапиллярный ГН с полулунными при преобладании клинических симптомов БПГН, как это отмечено D. Haffner и соавт. [5] при сравнении 76 больных с ШН, описанных в 1984–1996 гг., и 72 больных, описанных с 1965 по 1983 г. В последние 15 лет значительно возросла частота артериальной гипертензии (с 10 до 60%), чаще отмечается нефротический синдром, у всех без исключения больных определяется гематурия, а главное — увеличивается число больных с нарастающим ухудшением функции почек. При этом смерт-

ность от почечных причин снижается. Основной причиной прогрессирования ШН считается длительное персистирование инфекции, связанное, главным образом, с несвоевременно установленным диагнозом, как это наблюдалось и у нашей пациентки. Причины отсроченного диагноза в данном случае аналогичны описанным в литературе — недооценка анамнестических данных об установке ВА-шунта, обилие в клинической картине системных проявлений, что приводит к ошибочному диагнозу системного васкулита, неправильная интерпретация мочевого и гипертонического синдромов. Наиболее же частым ошибочным диагнозом на ранних стадиях ШН является инфекция мочевых путей, к которой предрасполагает наличие нейрогенного мочевого пузыря, нередко отмечающееся у больных с окклюзионной гидроцефалией, особенно в детском возрасте.

Прогноз ШН благоприятный при условии своевременной диагностики инфекции ВА-шунта и его удалении в течение нескольких недель от момента манифестации болезни. В противном случае причиной смерти пациентов могут стать сепсис, мозговая кома вследствие нарастания внутричерепного давления, прогрессирование почечной недостаточности [11]. При быстром удалении инфицированного шунта возможно полное восстановление функции почек даже в случаях, требующих исходно кратковременного лечения гемодиализом [12].

Основой лечения ШН является немедленное удаление шунта [5, 11], выполняемое на фоне антибактериальной терапии. Последняя должна начинаться безотлагательно, как только диагноз установлен. С учетом преимущественной этиологии заболевания, препаратами выбора являются оксациллин или ванкомицин, вводимые внутривенно по крайней мере в течение 10 дней. Быстрый положительный эффект такой терапии даже при сохраненном шунте иллюстрирует и наше наблюдение. Полное выздоровление, заключающееся в эрадикации инфекции и регрессии всех симптомов ШН, достигается только при соблюдении обоих принципов. Оно описано у 51% больных [11].

После удаления ВА-шунта для лечения окклюзионной гидроцефалии рекомендуется установка вентрикулоперитонеального шунта, поскольку последний крайне редко осложняется инфекцией, как считают, в связи с барьерной функцией брюшины по отношению к микроорганизмам [8]. Современная стратегия по предотвращению шунт-инфекции состоит в антибиотикопрофилактике в момент установки ВА-шунта и периоды возможной бактериемии, как это делается у больных, перенесших ПИЭ, использовании пропитанных антисептиками

материалов для изоляции краев послеоперационной раны, а также применении новых альтернативных биоматериалов для изготовления шунтов [10].

Тактика ведения пациентов с имплантированным ВА-шунтом предусматривает тщательное наблюдение за ними. При появлении лихорадки или других признаков инфекции следует госпитализировать больного с подозрением на ШН и обследовать его для подтверждения диагноза и лечения.

Наше наблюдение в основном сходно с описанными в зарубежной литературе по характеру течения заболевания, клиническим проявлениям, причине смерти больной. Однако особенностью его, до настоящего времени не отмеченной в публикациях, является обнаружение антикардиолипиновых антител класса IgM, втроекратно превышающих нормальный уровень. Наличие антител к фосфолипидам (АФА) преимущественно этого класса отмечается при различных вирусных и бактериальных инфекциях, в том числе при ПИЭ и сепсисе стрептококковой и стафилококковой этиологии. Таким образом, появление этих антител у пациентки с подострым шунт-сепсисом, одной из разновидностей септического процесса, по-видимому, закономерно и стоит в одном ряду с другими иммунологическими нарушениями, отмечаемыми у подобных больных. Однако при инфекционной патологии АФА не ассоциированы, как правило, с клиническими проявлениями антифосфолипидного синдрома (АФС). У нашей же пациентки отмечалось сетчатое ливедо на коже конечностей, что является одним из клинических критериев диагноза АФС. Сочетание одного клинического признака этого синдрома со среднепозитивным уровнем АФА позволяет обсуждать диагноз вероятного АФС у нашей больной, что до настоящего времени не описано при ШН.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Arze R.S., Rashid Y., Morley R. et al. Shunt nephritis: report of two cases and review of the literature // *Clin. Nephrol.*—1983.—Vol. 19.—P. 48–53.
2. Black J.A., Challacombe D.N., Ockenden B.G. Nephrotic syndrome associated with bacteraemia after shunt operations for hydrocephalus // *Lancet.*—1965.—Vol. 2.—P. 921–924.
3. Dobrin R.S., Day N.K., Quie P.G. et al. The role of complement, immunoglobulin and bacterial antigen in coagulase-negative staphylococcal shunt nephritis // *Amer. J. Med.*—1975.—Vol. 59.—P. 660–673.
4. Groeneveld A.B.J., Nommensen F.E., Mullink H. et al. Shunt nephritis associated with *Propionibacterium acnes* with demonstration of the antigen in the glomeruli // *Nephron.*—1982.—Vol. 32.—P. 365–369.
5. Haffner D., Schindera F., Aschoff A. et al. The clinical spectrum of shunt nephritis // *Nephrol. Dial. Transplant.*—1997.—Vol. 12.—P. 1143–1148.
6. Kaufman D.B., McIntosh R. The pathogenesis of the renal lesion in a patient with streptococcal disease, infected ventriculoatrial shunt, cryoglobulinemia and nephritis // *Amer. J. Med.*—1971.—Vol. 50.—P. 262–268.
7. Montseny J.J., Meyrier A., Kleinknecht D., Callard P. The current spectrum of infectious glomerulonephritis. Experience with 76 patients and review of the literature // *Medicine.*—1995.—Vol. 74.—P. 63–73.
8. Narchi H., Taylor R., Azmy A.F. et al. Shunt nephritis // *J. Pediatr. Surg.*—1988.—Vol. 23.—P. 839–841.
9. Noiri E., Kuwata Sh., Nosaka K. et al. Shunt nephritis: efficacy of an antibiotic trial for clinical diagnosis // *Intern. med.*—1993.—Vol. 32.—P. 291–294.
10. Pople I.K., Bayston R., Hayward R.D. Infection of cerebrospinal fluid shunts in infants: a study of etiological factors // *J. Neurosurg.*—1992.—Vol. 77.—P. 29–36.
11. Rifkinson-Mann S., Rifkinson N., Leong T. Shunt nephritis // *J. Neurosurg.*—1991.—Vol. 74.—P. 656–659.
12. Samtleben W., Bauriedel G., Bosh T. et al. Renal complications of infected ventriculoatrial shunts // *Artif. Organs.*—1993.—Vol. 17.—P. 695–701.
13. Schoenbaum S.C., Gardner P., Shillito J. Infections of cerebrospinal fluid shunts: epidemiology, clinical manifestations and therapy // *J. Infect. Dis.*—1975.—Vol. 131.—P. 543–552.

Поступила в редакцию 13.03.2000 г.

© Коллектив авторов, 2000
УДК 616.61-008.64-036.11+616-009]-07-08-035-053.2/.5

В.В.Архипов, Р.К.Куаншкалиев, И.Г.Майзельс, М.И.Абрамзон

ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ ОСТРОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И ЭКЗОГЕННЫХ ИНТОКСИКАЦИЙ У ДЕТЕЙ. ВЫБОР МЕТОДА ЭФФЕРЕНТНОЙ ТЕРАПИИ

V.V.Arkipov, R.K.Kuanshkaliev, I.G.Majzels, M.I.Abramzon

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF ACUTE RENAL FAILURE AND EXOGENOUS INTOXICATION IN CHILDREN. CHOICE OF THE METHOD OF EFFERENT THERAPY

Кафедра детских болезней № 2 Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии,
Детская городская больница № 1, Санкт-Петербург, Россия

Ключевые слова: острая почечная недостаточность, экзогенные интоксикации, лечение, эфферентная терапия, дети.

Key words: acute renal failure, exogenous intoxication, treatment, efferent therapy, children.

Своевременная диагностика и адекватное лечение острой почечной недостаточности (ОПН) и экзогенных интоксикаций во многом определяют прогноз заболевания. При лечении ОПН, наряду с консервативными мероприятиями, используются различные методы эфферентной терапии [лат. *efferens* (*efferentis*) выносящий] (гемодиализ, перитонеальный диализ, гемофильтрация, ультрафильтрация, гемосорбция, плазмаферез) терапии. Практический врач решает задачи по использованию каждого из них в конкретной клинической ситуации. Представленный обзор и собственный опыт составителей поможет читателю сделать обоснованный выбор тактики и метода терапии.

Диагностика ОПН. Острая почечная недостаточность — клинический синдром при различных заболеваниях, обусловленный внезапным выключением функций почек. Причину почечной недостаточности нередко можно установить при сборе анамнеза, физикальном и дополнительных исследованиях. Особое внимание необходимо уделять признакам дегидратации, шока, гиповолемии, симптомам сердечной недостаточности, показателям артериального и центрального венозного давлений, осложнениям ОПН (табл. 1).

Причины ОПН у детей [6].

I. Преренальные — снижение перфузии. Острая гиповолемия, артериальная гипотензия, компенсаторная централизация кровообращения с резким нарушением почечного кровотока.

Шоки — травматический, инфекционный, постгеморрагический.

Острая дегидратация — ожоги, поносы, неконтролируемая рвота, передозировка диуретиков.

II. Ренальные — непосредственное повреждение нефрона.

Острая внутрисосудистая блокада почечного кровотока [сепсис, гемолитико-уремический синдром (ГУС)].

Повреждение клубочков (острый гломерулонефрит — постстрептококковый, быстро прогрессирующий, хронический гломерулонефрит, наследственный нефрит, дисплазии, системный васкулит — системная волчанка и другие заболевания).

Таблица 1

Функция почек в зависимости от степени их поражения

Показатель	Преренальная азотемия	ОПН
Относительная плотность мочи	1027	1012 <
Осмоляльность мочи, мосм/кг	>500	<350
Концентрация натрия в моче, ммоль/л	<15	>40
EF_{Na} , %	<1%	>3%
Концентрационный индекс креатинина	>40	<20
Мочевой осадок	Нормальный или изменен	Всегда изменен

Примечание. $EF_{Na} = U_{Na}/P_{Na} \times P_{Cr}/U_{Cr} \times 100\%$, где EF_{Na} — экскретируемая фракция натрия; U — моча; P — плазма; Cr — креатинин.

Острое повреждение тубулоинтерстициальной ткани почек (нефротоксины, лекарственные и химические препараты, рентгеноконтрастные средства, гемоглобинурия, миоглобинурия).

III. Постренальные — затруднения оттока мочи.

Уретральные (инородное тело, стеноз).

Шейка мочевого пузыря (функциональные — нейрогенные, ганглиоблокирующие, антигистаминные, опухоль, инфекция, инородное тело, беременность).

Мочеточниковые: внутренние — кристаллы солей или мочевого синдром — особенно после лечения новообразований, сгустки крови — геморрагический цистит, инфекция — сужение и/или отек, камни, операция. Наружные — опухоль, операция.

Осложнения ОПН [3].

Метаболические — гипонатриемия, гиперкалиемия, гипокальциемия, гиперфосфатемия, гиперурикемия.

Кардиоваскулярные — отек легких, аритмии, гипертензия, перикардит.

Неврологические — судороги, сомнолентность, кома.

Гематологические — анемия, коагулопатии, геморрагические нарушения.

Гастроинтестинальные — рвота, тошнота, кровотечения.

Инфекции — септицемия, пневмония, мочевого инфекция, раневые инфекции.

Первоначальные действия при подозрении на ОПН [10].

Исключается обструктивная нефропатия. При подозрении на это проводятся УЗИ почек и мочевого пузыря, консультация уролога (хирурга).

Другие исследования: масса тела, артериальное давление, центральное венозное давление, анализ крови с тромбоцитами, гематокрит, группа крови, Rh-фактор. Анализ мочи. Биохимические исследования крови: мочевины, креатинина, ионограмма. Креатинин и натрий в суточной моче. Осмоляльность мочи и крови, кислотно-основное состояние (КОС) крови. Рентгенография грудной клетки (признаки отека, размеры сердца), ЭКГ.

При подозрении на гемолиз (ГУС и др.) — ретикулоциты, коагулограмма, гаптоглобин, плазменный гемоглобин, билирубин. Посевы крови, мочи, кала, слизи из зева и носа.

Введение мочевого катетера для оценки объема выделенной мочи [олигурия — диурез $<0,5$ (мл/кг · ч)]. После проведения этого исследования катетер удаляют, поскольку велика опасность инфицирования почек и мочевыводящих путей. Полученную мочу используют для проведения общего анализа, определения осмо-

ляльности, содержания в ней натрия, калия и креатинина.

При безуспешности этих мероприятий рассматриваются показания к диализу: симптомы гипергидратации (отек легких и/или мозга, артериальная гипертензия), гипернатриемия (натрий сыворотки более 165 ммоль/л), гиперкалиемия (калий сыворотки крови более 6 ммоль/л), метаболический ацидоз ($SB < 12-15$ ммоль/л), анурия (более 24 ч), олигурия (более 36–48 ч), азотемия [мочевина в сыворотке крови более 24 ммоль/л или суточный прирост больше или равен 5 ммоль/(л · 24 ч), креатинин сыворотки крови более 0,35 ммоль/л]. При наличии показаний к диализу или угрозе их развития необходимо связаться с врачом отделения диализа и представить ему следующие данные: 1) возраст больного; 2) диагноз основного заболевания; 3) клиническое состояние; 4) динамика массы тела; 5) отеки; 6) проводимая терапия; 7) время последнего мочеиспускания; 8) артериальное давление; 9) лабораторные показатели: мочевины, креатинина, калия, КОС крови, анализ крови.

Отсутствие показаний к проведению заместительной терапии определяет начало консервативного лечения ОПН [6, 8, 9].

Преренальная ОПН (азотемия)

Возмещение объема циркулирующей крови.

При шоке и/или анурии для нормализации гемодинамики в течение 30–60 мин внутривенно вводят физиологический раствор с 5% глюкозой в соотношении 1:1 и 5% альбумин (10 мл/кг) в общей дозе 20–30 мл/кг. Затем проводят инфузию физиологического раствора с 5% глюкозой со скоростью 10 мл/(кг · ч) до исчезновения симптомов шока и водно-электролитных нарушений. Дальнейшая тактика по коррекции водно-электролитного баланса определяется основным заболеванием, типом дегидратации. Показатель эффективности лечения — нормализация диуреза [более 0,5 мл/(кг · ч)], гемодинамики и восстановление массы тела.

Параметры, свидетельствующие о стабилизации объема циркулирующей крови [8, 9]:

— нормализация артериального и центрального венозного давления, пульса и частоты дыхания;

— снижение гематокрита при отсутствии кровопотери;

— уменьшение ацидоза и улучшение периферического кровообращения;

— снижение мочевины и креатинина плазмы;

— снижение осмоляльности и калия плазмы;

— увеличение диуреза, снижение относительной плотности и осмоляльности мочи;

— увеличение экскреции натрия с мочой.

Если после восстановления объема циркулирующей крови олигурия или анурия сохраняются, внутривенно вводят лазикс в дозе 2 мг/кг. При отсутствии реакции на введение диуретика в течение 1–3 ч [диурез <0,5 мл/(кг·ч)] доза фуросемида увеличивается до 10 мг/кг.

Сохранение олигурии или анурии после этих мероприятий предполагает переход преренальной азотемии (функциональной) в ренальную (органическую) почечную недостаточность.

Ренальная ОПН

При олигурии или анурии для восстановления почечного кровотока с целью предупреждения острого некроза канальцев внутривенно вводят лазикс в разовой дозе 4–6 мг/кг. Если реакция на введение диуретика отсутствует в течение 1–3 ч, дозу увеличивают до 10 мг/кг. Эффективность терапии оценивают по увеличению диуреза.

При сохранении олигоурии или анурии введение диуретика прекращают и делают заключение о развитии органической стадии почечной недостаточности.

Общие вопросы консервативной терапии ОПН [4, 6, 8, 9]

Жидкостный режим при отсутствии отеков и гипергидратации: диурез за предыдущие сутки + перспирация в зависимости от возраста. Перспирация у новорожденного ребенка составляет 1,5 мл/(кг·ч), у детей до 5 лет — 1 мл/(кг·ч), свыше 5 лет — 0,5 мл/(кг·ч). При диарее и отсутствии отеков добавляют жидкость в объеме 10–20 мл/(кг·сут).

Питание: калорийность максимальная — 40–80 ккал/(кг·сут). При гиперкатаболизме калорийность может быть увеличена. За счет белка рекомендуется покрывать не более 3–5% суточной энергетической потребности. Полное парентеральное питание назначается только при невозможности приема пищи в течение недели и более.

Гиперкалиемия при ОПН обусловлена выходом калия из клетки в условиях метаболического ацидоза и снижением его экскреции почками. Коррекция гиперкалиемии начинается при уровне калия плазмы более 5,5 ммоль/л (табл. 2).

Консервативную коррекцию метаболического ацидоза производят при наличии в клинике заболевания ацидотической одышки и снижении уровня SB крови менее 15 ммоль/л. Рекомендуется назначать бикарбонат натрия в дозе 0,12–0,15 г/кг или 3–5 мл/кг 4% раствора в течение суток дробно в 4–6 приемов под контролем КОС крови. Первый прием из расчета $1/2$ дозы.

Гипокальциемия и гиперфосфатемия не требуют специальной коррекции.

Сердечная недостаточность — сердечные гликозиды неэффективны. При анурии диуретики не применяют.

Медикаментозная терапия — уменьшают дозы лекарств, которые выводятся почками.

Принципы консервативной терапии ОПН [11]

Поддержание эволемического состояния.

Стимуляция диуреза при олигурии.

Адекватное питание.

Минимизация числа и доз, используемых лекарственных препаратов.

Снижение числа инвазивных процедур из-за высокого риска инфекции.

Коррекция осложнений — инфекции, гиперкалиемии и гипергидратации.

При отсутствии эффекта от консервативной терапии переходят к эфферентным методам лечения.

Таблица 2

Лечение гиперкалиемии

Мероприятия	Начало действия	Продолжительность действия
Исключить прием калия с пищей (овощи, фрукты, соки) и лекарствами	—	—
Внутривенное введение 4% раствора бикарбоната натрия 1–2 мл/кг в течение 20 мин под контролем КОС крови	Через 5–10 мин	1–2 ч
Внутривенное введение 20% глюкозы в 1–2 г/кг с инсулином	Через 30–60 мин	2–4 ч
Внутривенное медленное введение 10% раствора глюконата кальция 0,5–1,0 мл/кг с наблюдением за числом сердечных сокращений	Немедленно	30–60 мин
Албутерол (сальбутамол) внутривенно — раствор для инъекций (1 мл — 0,001 г активного вещества). Содержимое ампул растворяют в 500 мл физиологического раствора или 5% глюкозы. Скорость введения 20–40 кап/мин	Через 30–60 мин	2–3 ч
Калийобменные смолы 0,5–1,0 мг/кг в сочетании с 70% раствором сорбитола 0,5 мл/кг перорально или 1,0–1,5 мл/кг ректально	Через 1–4 ч	
Гемодиализ	Через 2–3 ч	Несколько часов

Выбор метода экстракорпоральной детоксикации определяется клиническим потенциалом каждого из них, особенностями основного заболевания и ОПН, возможностью формирования сосудистого доступа.

Неоправданное применение экстракорпоральных методов лечения может усугубить течение ОПН и вызвать задержку восстановления почечных функций [4].

Предоперационное обследование больного при решении использовать эфферентные методы лечения [7].

Клинический анализ крови с определением числа тромбоцитов и показателя гематокрита.

Клинический анализ мочи с оценкой мочевого осадка.

Определение концентрации общего белка и альбумина в сыворотке крови, основных показателей свертывающей системы крови (время свертывания, протромбиновый индекс, фибриноген), группы крови и резус-фактора.

Показания, противопоказания, обоснованность выбора и ожидаемый эффект должны быть оформлены в истории болезни в виде эпикриза.

Гемодиализ (ГД) — метод детоксикации, основанный на принципе диффузного и фильтрационного переноса через полупроницаемую мембрану низкомолекулярных токсичных субстанций и внутрисосудистой жидкости из циркулирующей экстракорпорально крови в диализный раствор [7].

Показания к «острому» ГД

Неэффективность консервативной терапии тяжелой гипергидратации (угроза отека легких, мозга).

Анурия (более 24 ч), олигурия (более 36–48 ч).

Рефрактерная к консервативной терапии гипертензия.

Азотемия продукционного и/или ретенционного генеза (выраженный гиперкатаболизм — прирост мочевины более 5 ммоль/сут с гиперкалиемией и метаболическим ацидозом).

Нарушения баланса электролитов: гиперкалиемия ($K > 7,5$ ммоль/л).

Гипо- и гипернатриемия, гиперфосфатемия, метаболический ацидоз ($pH < 7,2$ или $< 7,3$ при гиперкалиемии).

Экзогенные интоксикации: литием, салицилатами, бромидами, аминогликозидами, острые отравления спиртами — этанолом, метанолом, техническими жидкостями — этиленгликолем и др.

Неоправданный гемодиализ у пациентов с ОПН может усилить некроз канальцев за счет гипотензии и снижения почечной перфузии, привести к активизации комплемента, цирку-

лирующих лейкоцитов и медиаторов при контакте крови с диализной мембраной [4].

Эффективность первых сеансов гемодиализа определяется состоянием больного и лабораторными показателями. Показанием для последующих диализов служит скорость нарастания мочевины в междиализный период.

Осложнения ГД [12]

Обусловленные процедурой ГД — гипотензия, мышечные спазмы, синдром нарушенного равновесия, гипоксемия, аритмии, гемолиз, избыточное поступление в кровь антикоагулянта, лейкопения, анафилактические реакции.

Связанные с сосудистым доступом — кровотечение, тромбозы, эмболизация, инфекции.

«Технические» — связанные с аппаратурой для проведения ГД и расходными материалами.

Противопоказания к гемодиализу — нестабильность гемодинамики на фоне высоких доз инотропных и вазопрессорных средств, высокий риск кровотечения.

Гемофильтрация (ГФ) и ультрафильтрация (УФ) — методы детоксикации, основанные на принципе фильтрационного переноса жидкости и конвекции растворенных токсических субстанций через полупроницаемую мембрану [5, 7].

Показания для применения ГФ

ОПН любого генеза.

Острые отравления спиртами, техническими жидкостями.

Изотоническая гипергидратация вследствие неправильного плазмозамещения и неэффективности медикаментозной дегидратации.

Сепсис и синдром полиорганной недостаточности (высокий индекс медиаторов воспаления).

Нестабильность гемодинамики.

Показания к применению изолированной УФ

Отечный синдром и гипергидратация вследствие заболеваний почек, неправильного плазмозамещения при неэффективной консервативной терапии.

У больных с ОПН с крайне выраженным гиперкатаболизмом ГФ проводят одновременно с ГД, поскольку при ГФ не достигается необходимый клиренс креатинина и мочевины. Метод получил название гемодиализа (ГДФ). ГДФ проводится в интермиттирующем режиме, однако при этом осложнения стандартного интермиттирующего ГД (гиповолемия, гипотония, синдром нарушенного равновесия) исключаются за счет профилирования натрия, регуляции скорости ультрафильтрации.

Перитонеальный диализ (ПД) — метод детоксикации, в основе которого лежит диффузный

и фильтрационный перенос через живую мембрану—брюшину низко-, среднемолекулярных токсичных субстанций и жидкости из внутри- и внесосудистого пространства в полость брюшины. С помощью ПД из организма прежде всего можно удалить экзо- и эндогенные водорастворимые вещества [7].

Показания к применению острого ПД

ОПН: некатаболическая и лекарственная (аминогликозидный интерстициальный нефрит).

Нестабильная гемодинамика.

Ранний возраст ребенка.

Высокий риск кровотечения.

Острые отравления барбитуратами, снотворными и седативными средствами небарбитурового ряда, анилином и нитробензолом, хлорированными углеводородами, фторорганическими соединениями, алкоголем и его суррогатами.

Показания к экстренному ПД при ОПН у детей раннего возраста [2]

Анурия более суток.

Олигурия, осложненная артериальной гипертензией, нарушениями со стороны центральной нервной системы, гиперволемией с сердечной недостаточностью и/или отеком легких.

Состояния, при которых ПД является методом выбора

Невозможность осуществить сосудистый доступ с обеспечением адекватного потока крови.

Геморрагические состояния, при которых опасна общая гепаринизация.

У больных с неврологическими нарушениями и у детей раннего возраста (при ПД снижение азотемии происходит плавно и практически не бывает синдрома нарушенного равновесия).

Относительные противопоказания для ПД [13]

Гиперкатаболизм (недостаточная эффективность).

Послеоперационный живот — первые 2 нед (проблемы свертывания крови, утечка раствора, перфорация).

Грыжи — паховая, пупочная.

Другие абдоминальные нарушения — колостомия, инфекция, хронические болезни кишечника.

Гидроторакс.

Дыхательная недостаточность (введение диализата в брюшную полость приводит к повышению брюшного давления и ухудшению экскурсии легких).

Болезни сосудов (недостаточность ПД).

Противопоказания к ПД

Каловый перитонит.

Негерметичность брюшной полости (ранние сроки после лапаротомии, наличие дренажей, стом, диафрагмальных и паховых грыж).

Осложнения и недостатки ПД [7, 12, 13]

Механические: боль — раздражение диафрагмы и др., кровотечение, обструкция — сгустки крови или фибрина, отек передней брюшной стенки и мошонки, повреждение кожи вокруг катетера.

Инфекция: воспаление в месте введения катетера, перитонит (бактериальный, грибковый), гепатит.

Метаболические нарушения: гипергликемия, гипокалиемия, потеря белка, гипернатриемия, метаболический алкалоз.

Дыхательные расстройства: снижение жизненной емкости легких, базальные ателектазы, гидроторакс, отек легкого.

Кардиоваскулярные нарушения — уменьшение объема циркулирующей жидкости, гипотензия, сердечная недостаточность, острое повышение артериального давления (гипертонический криз).

ПД не является методом экстренной помощи при гиперкалиемии.

ОПН часто наблюдается при заболеваниях, требующих таких экстракорпоральных мероприятий, как гемосорбция и плазмаферез. По этой причине показания и противопоказания к этим методам эфферентной терапии рассматриваются в данном обзоре.

Гемосорбция (ГС) — метод детоксикации, основанный на выделении из крови больного токсических субстанций путем перфузии через адсорбенты в экстракорпоральном контуре [7].

Показания для проведения ГС

Острые отравления снотворными, алкалоидами, салицилатами, тяжелыми металлами.

Тяжелые генерализованные формы инфекционных заболеваний (брюшной тиф, вирусный гепатит, дифтерия и др.).

Тяжелые эндотоксикозы хирургического и терапевтического генеза.

Противопоказания к ГС

Нестабильная гемодинамика у плановых больных.

Наличие источника кровотечения или коагулопатии.

Бактериальный эндокардит.¹

Отсутствие адекватного сосудистого доступа.

¹Опасность эмболизации. Это противопоказание действительно и для других методов эфферентной терапии с гепаринизацией.

Плазмаферез (ПФ) — метод экстракорпоральной гемокоррекции, основанный на замене плазмы больного компонентами, препаратами крови и/или кровезаменителями [1, 7].

Показания к ПФ

Тяжелые декомпенсированные стадии эндотоксикоза различного генеза (после ранений, травм, термических поражений, отравлений, радиационных поражений и др.).

Тяжелые генерализованные формы инфекционных заболеваний.

Хронические аутоиммунные заболевания (бронхиальная астма, системные заболевания соединительной ткани, гематологические заболевания и др.).

Отравления наперстянкой, грибами (в первые 24–36 ч).

Относительные противопоказания к ПФ.

Выраженная гипопротейнемия.

Угроза инфекционных осложнений.

Первые сутки после пункционной биопсии почки.

Абсолютные противопоказания к ПФ.

Нестабильная гемодинамика.

Осложнения, связанные с процедурой плазмафереза.

Коллапс в конце процедуры у больных с нормальным артериальным давлением и гипотонией.

Повышение температуры тела и озноб в конце процедуры.

Гипопротейнемия и гипоальбуминемия с развитием отеков при неадекватном замещении извлеченной плазмы.

Инфекционные осложнения, связанные с нарушением иммунитета и сосудистым доступом.

Кровоточивость при удалении фибриногена и/или тромбоцитопении.

Эфферентные методы лечения при экзогенных интоксикациях (отравлениях) [7, 9]

ГД и ГС — эффективные методы детоксикации, но с их помощью выводятся только вещества с низкой молекулярной массой и малым объемом распределения (менее 1 л/кг), не связавшихся с белками. Гемодиализ одновременно устраняет нарушения водно-электролитного и КОС.

Обменное переливание крови при отравлениях проводят новорожденным, которым противопоказаны ГД или ГС.

Отравление железом — с помощью диализа выводится железо, связанное с дефероксаминем. Диализ показан только при олигурии или анурии.

Отравление салицилатами — при угрожающем жизни уровне салицилатов в крови (100–150 мг%), олигурии или анурии, болезнях

сердца показан гемодиализ. Относительные показания — неэффективность введения бикарбоната, эпилептические припадки и кома.

Теофиллин — ГД или ГС показаны при неэффективности консервативной терапии или при уровне теофиллина в крови более 80–100 мкг/мл.

Алкоголь и наркотики — ГД показан при тяжелом отравлении этанолом, не поддающемся консервативной терапии или при уровне этанола в крови выше 500 мг%.

В ряде случаев исходом ОПН может быть хроническая почечная недостаточность с переходом на лечение гемодиализом. По этой причине при лечении ОПН с использованием эфферентных методов необходимо избегать травмирования вен левой верхней конечности у правой, так как они могут быть использованы в последующем для формирования артериовенозной фистулы [4].

Общие вопросы тактики ведения больных с ОПН

Показания по использованию консервативных и эфферентных методов лечения при ОПН рекомендуются основывать на классах лечебных мероприятий.

Класс 1 — однозначно полезные.

Класс 2 — много данных за.

Класс 3 — сомнительные и опасные.

Пример ориентировки по данной схеме.

I — рекомендации по тактике лечения ребенка первого года жизни с острой кишечной инфекцией, гемолитико-уремическим синдромом, ОПН в стадию анурии [биохимия крови: мочевины — нарастание более 5 ммоль/(л/сут), креатинин — 0,4 ммоль/л, калий — 4,5 ммоль/л; рН крови — 7,32].

Класс 1 — перитонеальный диализ. Антибактериальная терапия с исключением нефротоксичных препаратов. Жидкость — восполнение при дефиците, затем в виде «свободной воды» с учетом экстраренальных и продолжающихся потерь. Диета — снижение потребления белка и увеличение в рационе углеводов и жиров. Индивидуальный уход.

Класс 2 — гемодиализ. Диета — ограничение в рационе продуктов с большим содержанием калия.

Класс 3 — гемосорбция. Терапия с применением антиагрегантов и антикоагулянтов. Диуретики (лазикс). Фитотерапия.

II — рекомендации по тактике лечения пациента школьного возраста с острым постстрептококковым гломерулонефритом в период начальных проявлений с ОПН в стадию анурии и почечной эклампсией (биохимия крови: мочевины — 40 ммоль/л, креатинин — 0,7 ммоль/л, калий — 7,5 ммоль/л; рН крови — 7,2).

Класс 1 — гемодиализ. Ультрафильтрация. Антибактериальная терапия (пенициллин). Гипотензивные средства при уровне артериального давления более 140/90–95 мм рт. ст. — нифедипин или каптопен.

Класс 2 — диуретики (лазикс).

Класс 3 — перитонеальный диализ. Плазмаферез. Глюкокортикоиды, препараты кальция, аскорбиновая кислота.

Выбор для ребенка с ОПН однозначно полезного класса консервативных и эфферентных лечебных мероприятий улучшит течение этого осложнения и будет способствовать восстановлению почечных функций, что является основной задачей терапии почечной недостаточности.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Добрева А.М., Аврамова Д.Г., Стефанов Д.Н. и др. Клиническое применение плазмафереза.—Наука: Сибирское отделение.—1990.—С. 123–126.
2. Зверев Д.В., Долецкий А.С., Мазуров А.Л. Перитонеальный диализ при лечении острой почечной недостаточности у детей раннего возраста // Анест. и реаниматол.—1996.—№ 6.—С. 32–34.
3. Лемер Н. Современный подход к перитонеальному диализу // Современные аспекты заместительной терапии при почечной недостаточности: Международный нефрологический симпозиум.—М., 1998.—С. 68–74.
4. Лукичев Б.Г., Федотова И.В. Острая почечная недостаточность: современное состояние проблемы // Нефрология.—1999.—Т. 2, № 1.—С. 20–36.
5. Милованов Ю., Николаев А. Острая почечная недостаточность // Мед. газета.—5 мая 1997.—№ 95.
6. Папаян А.В., Цыбульский Э.К. Острая почечная недостаточность // Клиническая нефрология детского возраста: Руководство для врачей.—СПб., 1997.—С. 589–594.
7. Подготовка и проведение эфферентных методов лечения / Ред. Ю.М.Лопухин // Эфферентная тер.—1996.—Т. 3, № 4.—С. 3–35.
8. Розенблюм Н. Водно-электролитный баланс // Педиатрия / Дж.Греф.—М., 1998.—С. 288–325.
9. Шенкон М., Греф Д. Отравления / Дж. Греф // Педиатрия.—М., 1998.—С. 134–165.
10. Штайнигер У., Мюндель К.Э. Неотложные состояния у детей: Пер. с нем.—Минск, 1996.—512 с.
11. Anderson R.J., Schrier R.W. Acute renal failure: Definition and pathogenesis / Kidney Int.—1998.—P. 1069–1104.
12. Gloor H.J., Nolph K.D. Care of the patient on acute and chronic peritoneal dialysis // Handbook of renal therapeutics / M.Martines-Maldonado.—1983.—P. 191–206.
13. Siegel N.J., van Why S.K., Baydstun I.I. et al. Acute renal failure // Pediatric Nephrology. Third edition / M.A.Holliday, T.M.Barrat, E.D.Avner.—Williams & Wilkins, 1994.—P. 1176–1203.

Поступила в редакцию 07.02.2000 г.

© Р.Л. Коношкова, 2000
УДК 616.61-008.64-036.12-083.38-06:616.127-005.4

Р.Л. Коношкова

ИШЕМИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ, ПОЛУЧАЮЩИХ ТЕРАПИЮ ГЕМОДИАЛИЗОМ

R.L. Konoshkova

ISCHEMIC ALTERATIONS OF THE MYOCARDIUM IN CHRONIC RENAL FAILURE PATIENTS ON MAINTENANCE HEMODIALYSIS

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

Ключевые слова: гемодиализ, ишемия миокарда, суточное кардиомониторирование.

Key words: hemodialysis, myocardium ischemia, daily cardiomonitoring.

В настоящее время сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смерти больных на гемодиализе (ГД) [6, 10, 19, 43, 64, 67], их доля составляет от 36 до 60% в общей структуре летальности [5, 9, 12]. Только от острого инфаркта миокарда, по литературным данным, погибают от 15 [19, 64, 86] до 22% пациентов [50], причем смертность в течение первого года лечения хроническим ГД выше, чем после 5-го года терапии [19, 57].

За последние 30 лет кардиососудистая летальность в общей популяции США снизилась на 20–30% [66, 98]. Напротив, такого уменьшения в этот же период у диализных больных не наблюдалось. У них частота летальности, обусловленная сердечными заболеваниями, медленно возрастала почти до 40% с 1985–1990 гг.

Аналогичные данные получены при анализе летальности на отделении хронического ГД НИИ нефрологии СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова за последние 10 лет (1989–1998 гг.):

158 больных —
 51 человек — выбыли на трансплантацию почки
 и по другим причинам
 49 человек — умерли (45%)

От заболеваний сердечно-сосудистой системы погибли 73%, причем каждый четвертый умерший — (24%) погиб внезапно.

В подавляющем большинстве случаев в основе летальных сердечно-сосудистых осложнений лежит атеросклероз [12, 55], развитие которого ускоряется на ГД в несколько раз. Причину ускоренного атерогенеза у больных на ГД большинство исследователей видят в том, что

при хронической почечной недостаточности (ХПН) присутствуют одновременно все основные факторы риска, ассоциирующиеся с развитием атеросклероза: длительно текущая нефрогенная артериальная гипертензия (АГ), дислиппротеидемия, гиперинсулинемия и нарушение толерантности к глюкозе, гиперпаратиреозидизм. Среди дополнительных факторов атерогенеза у больных с уремией можно отметить нарушение свертывающей системы крови, а также частое использование β -блокаторов для коррекции артериальной гипертензии [12, 32, 36, 37, 60, 104].

По данным J.H.Alexander и соавт. [16], у 72,7% пациентов старше 40 лет с наличием стенокардии при выполнении коронарографии в пределах первого месяца после начала лечения поддерживающим ГД выявляется значительное сужение просвета коронарных артерий (75%). То же самое имеет место у половины больных (53,8%) — у которых не удается выявить синдром стенокардии, что может указывать на наличие безболевого ишемии, и тем самым быть причиной внезапной смерти.

Наличие ИБС до начала ГД увеличивает относительный риск последующей смерти от сердечно-сосудистой патологии, являясь важным прогностическим фактором [52].

Риск смерти от острого инфаркта миокарда (ОИМ) у диализных пациентов в возрасте от 35 до 54 лет в 20 раз выше, чем в общей популяции, а у больных старше 55 лет — в 9 раз [62]. По исследованиям С.А. Herzog [50], среди умерших на ГД от острого инфаркта миокарда половина из них (до 52% пациентов) погибают от трансмурального ОИМ и лишь 16% — от не-

проникающего. А летальность после перенесенного ОИМ в течение первого года составляет 41%; в течение 2-го года — 52%.

В общей популяции без уремии у мужчин ОИМ встречается чаще, чем у женщин, особенно в более молодых возрастных группах. Соотношение больных мужчин и женщин в возрасте от 41 года до 50 лет равняется 5,1: 1; от 51 года до 60 лет — 2: 1. В более поздние возрастные периоды эта разница уменьшается за счет увеличения числа ОИМ среди женщин [8]. Несколько другие данные получены у пациентов на ГД, где женщины подвержены ИБС в большей степени [88, 94].

Смертность от ОИМ выше у пациентов на ГД, чем у больных с почечным трансплантатом [51].

Р.Г. Бикмухаметова и соавт. [3] отмечают большую частоту развития ОИМ у неуремических больных и связанных с ним осложнений (отек легких, нарушений ритма сердца, кардиогенный шок) в ночное время. В утренние часы достигает максимального уровня концентрация катехоламинов [68] и повышение адренергического тонуса [99]. Кроме этого электрическая нестабильность миокарда в ранние утренние часы может быть обусловлена развитием коронарного вазоспазма [81, 101] и безболевой ишемией миокарда [41].

Наличие ИБС или увеличение потребности миокарда в кислороде вследствие дополнительного гемодинамического стресса во время ГД может спровоцировать стенокардию и другие ишемические состояния.

По данным ряда зарубежных авторов, сеанс диализа провоцирует и облегчает обнаружение ишемии миокарда при одновременном присутствии гипотонии, гиповолемии, гипоксии и тахикардии у 15–60% пациентов [14, 25, 43, 63, 85, 100], что позволяет выделять группу диализных больных с высоким риском летальности, так как почти 30% пациентов с выявленной ишемией во время суточного кардиомониторирования погибают в течение 2 лет.

По результатам амбулаторного мониторингирования ЭКГ, было обнаружено, что у больных с ИБС без уремии при физической нагрузке и в покое часто регистрируются изменения ЭКГ ишемического типа, не сопровождающиеся болевыми ощущениями, которые получили название безболевой ишемии миокарда [7]. Они могут сочетаться со стенокардией в 70–80% случаев или существовать изолированно (у 60–75% больных после перенесенного инфаркта миокарда). У диализных больных безболевая ишемия при суточном кардиомониторировании выявляется от 30 до 40% [43, 85]. По мнению ряда авторов [26, 27, 43, 85], для медикаментозного

лечения ишемии у диализных пациентов лучше использовать бисопролол, диалтизем, особенно в бессимптомных случаях. При наличии аритмий препаратом выбора является карведилол [28].

Следует отметить и менее благоприятные результаты операции аортокоронарного шунтирования у больных на ГД, обусловленные прогрессированием атеросклероза в сосудах дистальнее шунта или атеросклеротическими изменениями в самом шунте.

Послеоперационная летальность в течение 1 мес у больных младше 70 лет без уремии составляет 1,3% [105], в то время как у диализных пациентов — 4,5% [42]. Средняя выживаемость в течение первого года составляет 90%, 2-летняя — 73%, 3-летняя — 67%. 60% пациентов имеют рецидив стенокардии в течение 1 года, 40% из них подвергаются коронарографии с выявлением рестеноза [15] в отличие от 10–20% рестеноза у больных с ишемией без почечной недостаточности [7]. У диализных пациентов высок риск острых сердечно-сосудистых осложнений после аортокоронарного шунтирования [53]. В то же время по наблюдениям А. Ardehali и соавт. [20] в течение 6 мес после аортокоронарного шунтирования (АКШ) больные, получающие программный ГД, не имели ангинозных болей и не требовали повторного вмешательства.

Следует отметить, что у пациентов с ХПН, помимо ускоренного атерогенеза, имеют место множество повреждающих факторов, отрицательно влияющих на сердце и сосудистый тонус, приводящих к кардиомегалии и сердечной недостаточности и вызывающих симптомокомплекс, выделяемый под названием «уремическая кардиомиопатия».

Выделены 4 группы факторов, ведущих к развитию вторичной уремической кардиомиопатии [1]. В 1-ю — были включены те, которые обуславливают увеличение нагрузки на желудочки: гипертонический синдром, гипervолемия, задержка натрия и воды, анемия. Сюда же следует отнести наложение артериовенозной (АВ-фистулы). Во 2-ю группу отнесены факторы, уменьшающие снабжение миокарда кислородом (кальциноз венечных артерий и самого миокарда, обусловленный вторичным гиперпаратиреозом, уремический перикардит, анемия). 3-ю группу составляют пациенты, оказывающие отрицательное действие на сократительную способность миокарда и связанные с нарушением водно-электролитного баланса: гиперкалиемия, гипермагниемия, гипокальциемия, ацидоз. В 4-ю группу входят факторы, отрицательно влияющие на метаболизм миокарда: катехоламины, уремические токсины, авитаминоз D, средние молекулы.

По данным G. Stokes и соавт. [96], АГ имеют от 73 до 100% пациентов с ХПН до начала хронического ГД, причем частота выживаемости на ГД выше у пациентов при наличии систолического артериального давления (АДс) меньше 160 мм рт. ст. [21].

АГ является важной причиной гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) [56]. Исследования больных с ХПН показали связь между систолической артериальной гипертензией и развитием ГЛЖ [84]. Гипертрофия левого желудочка, выявляемая электрокардиографическим и эхокардиографическим (ЭХОКГ) исследованиями, является независимым предсказателем повышенного риска сердечно-сосудистой (СС) летальности у пациентов с ХПН [80, 84]. Распространенность ГЛЖ и увеличение массы левого желудочка у больных с терминальной ХПН на ГД составляют 57–77% [61, 69, 79, 84].

Гипертрофия левого желудочка может принимать одну из нескольких форм. ГЛЖ при хронической АГ (постнагрузка) является концентрической, при которой толщина стенки миокарда увеличивается из-за дополнительных миофибрилл, тогда как радиус полости левого желудочка не изменяется или даже уменьшается. В противоположность ГЛЖ при объемной нагрузке (преднагрузка) является эксцентрической как результат наслоения новых миофибрилл и удлинения их. Камеры расширяются диспропорционально увеличению толщины [47]. Реже встречается асимметричная ГЛЖ — диспропорциональное утолщение межжелудочковой перегородки (МЖП) без обтурации. У диализных больных ГЛЖ чаще эксцентрическая, распространенность же асимметричной гипертрофии варьирует от низких [35] до высоких (18–36%) [31, 35, 69, 79].

ГЛЖ способствует развитию диастолической дисфункции миокарда, частично из-за изменения структуры стенки желудочков и нарушения захвата кальция в саркоплазматическом ретикулуме при устойчиво высоком цитозольном уровне этого иона [45, 73]. Следует отметить, что застойная сердечная недостаточность (СН) с нормальной систолической функцией выявляется у 40% больных в общей популяции без уремии, у них СН возникает из-за диастолической дисфункции [95]. У уремических пациентов, вероятно, важное значение имеет диастолическая СН, учитывая распространенность среди них ГЛЖ, миокардиального фиброза, обусловленного уремией [75, 76], и вторичного гиперпаратиреоидизма [71]. Другими причинами диастолической дисфункции у пациентов с уремией являются: наличие сопутствующего сахарного диабета, возраст, констриктивный перикардит, атеросклеротический аортальный

стеноз, объемная сверхнагрузка, дилатационная кардиомиопатия [45].

В то же время есть контингент пациентов, у которых увеличение массы левого желудочка и его гипертрофия связаны с другими факторами. Так, анемия, увеличение преднагрузки, обусловленной АВ-фистулой, считаются независимыми причинами развития ГЛЖ у больных с терминальной ХПН, получающих терапию ГД [48, 72].

Анемия является почти универсальным признаком терминальной почечной недостаточности. По мнению В. J. Manns и соавт. [77], анемия является независимым фактором риска сердечно-сосудистых осложнений у диализных больных. У большинства пациентов показатели гематокрита варьируют от 15–20% до относительно высоких цифр (35–40%) [59]. Снижение продуцирования эритропоэтина является основной причиной анемии при ХПН. Следует учитывать и уменьшение ответа костного мозга на эритропоэтин, укорочение длительности жизни эритроцитов [38], кровопотери вследствие диализной процедуры.

Гемодинамические последствия у анемичных больных в общей популяции, без ХПН, хорошо известны. При наличии гемоглобина на уровне 75–105 г/л в покое отсутствуют какие-либо гемодинамические нарушения и проявляются лишь в ответ на нагрузку [46]. Когда уровень гемоглобина становится менее 75 г/л, общее периферическое сопротивление снижается, а сердечный индекс (СИ) увеличивается как в покое, так и при нагрузке вследствие увеличения частоты сердечных сокращений (ЧСС) и ударного объема (УО). Объем плазмы нередко нарастает, хотя общий объем крови уменьшается и застойная сердечная недостаточность может возникать даже при отсутствии основного сердечно-сосудистого заболевания.

Высокий сердечный выброс при тяжелой анемии является следствием пониженного периферического сопротивления и повышенного венозного возврата к сердцу. Низкое общее периферическое сопротивление (ОПС) соотносится с уменьшенной вязкостью крови и периферической вазодилатацией, которая вызвана либо локальной тканевой гипоксией, либо нарушением автономной нервной регуляции. Анемия вносит свой вклад в высокий сердечный выброс, столь часто наблюдаемый у диализных больных. M. Neff и соавт. [82] предположили, что анемия была основной причиной высокого сердечного выброса, поскольку СИ и УО снижались до нормальных значений у тех диализных пациентов, у которых удавалось добиться гематокрита на уровне 40%. Сходные ответные реакции обнаружены и у не уремических больных с анемией [91].

Более того, анемия является независимым фактором риска для ГЛЖ у пациентов с терминальной ХПН, получающих терапию программным гемодиализом, так как увеличение минутного объема при анемии приводит к перегрузке левого желудочка объемом и развитию его дилатации и/или гипертрофии, изменению геометрии левого желудочка [93].

Коррекция анемии у гемодиализных больных с помощью эритропоэтина вызывает увеличение ОПС и падение сердечного индекса и ЧСС [70, 74, 97]. Имеются данные, которые показывают, что длительная коррекция анемии до гемокрита (Ht) 35% у диализных пациентов с помощью эритропоэтина может вызывать уменьшение ГЛЖ и уменьшение размеров камер сердца и массы миокарда, улучшение показателей сократительной способности левого желудочка [39, 70]. Однако диастолическая функция левого желудочка не улучшается, что связывают с невозможным обратным развитием произошедшего в миокарде процесса «ремоделирования» [49]. Степень регрессии ГЛЖ при коррекции анемии является неполной в виду наличия многих причин развития гипертрофии при терминальной ХПН. Более того, в литературе имеется сообщение M.Zehnder и соавт. [106] о парадоксальном истончении задней стенки миокарда левого желудочка при длительном лечении анемии рекомбинантным эритропоэтином, что связано с нередким усилением артериальной гипертензии на фоне терапии этим препаратом.

В то же время больным с наличием СН и ИБС не рекомендуется значительное увеличение гемокрита. В исследованиях A.Besarab и соавт. [22] показано, что у них при Ht 42% летальность значительно выше, чем у пациентов с уровнем Ht 30%.

При анемии уменьшается снабжение миокарда кислородом вследствие пониженной его доставки кровью. Хроническая анемия также связана с увеличением количества в эритроцитах 2,3 дифосфоглицерата, который уменьшает сродство гемоглобина с кислородом.

Сходным образом нарастание внеклеточного жидкостного объема может увеличивать работу сердца, усиливая преднагрузку на миокард, вызывая ГЛЖ и СН, в большей степени за счет диастолической дисфункции [47, 57].

Потеря почечной экскреторной функции приводит к развитию внеклеточной водной перегрузки. Объем плазмы будет колебаться в пределах нормальных значений, поскольку междиализные прибавки жидкости легко удаляются во время сеанса ГД. Прогрессирующая объемная сверхнагрузка возникает по двум причинам: либо вовремя нераспознано снижение

массы тела и не контролируется «сухая» масса, либо — в результате чрезмерного употребления соли и жидкости. Обычно быстрое нарастание плазменного объема приводит и к увеличению венозного возврата, повышению конечного диастолического объема ЛЖ и УО. Если конечно-диастолическое давление ЛЖ быстро достигает уровня 20 мм рт.ст, несмотря на нормальную сократимость желудочка, развивается отек легкого. Напротив, более медленный рост объема плазмы приводит к дилатации ЛЖ с большим увеличением УО при меньшем уровне конечно-диастолического давления в ЛЖ. Желудочек с нарушенной растяжимостью поддерживает больший подъем конечно-диастолического давления в ответ на увеличение плазменного объема, чем нормальный. Более того, резкое расширение ЛЖ ведет к усилению стеночного стресса (wall stress), что может вызвать стенокардию и ухудшение систолической функции. В результате относительно небольшое повышение конечно-диастолического объема ЛЖ может вызвать диспропорционально большее увеличение конечно-диастолического давления в ЛЖ и появление легочно-венозного застоя.

Таким образом, диализные больные подвержены острому и хроническому увеличению объема плазмы, и отек легкого может развиваться даже при сохраненной функции ЛЖ вследствие резкого нарастания гиперволемии. В то же время небольшое увеличение плазменного объема при сниженной сократимости ЛЖ способно вызвать острое несоответствие между пред- и постнагрузочными резервами, что ведет к отеку легкого и застойной СН.

Таким образом, хроническая преднагрузка, в том числе анемия и объемная преднагрузка, могут быть самостоятельными причинами увеличения массы левого желудочка независимо от АГ [31, 80].

В то же время, вместе эти факторы, увеличивая потребность миокарда в кислороде, могут обуславливать некоронарогенную ишемию миокарда.

Механизмы, вызывающие некоронарогенную ишемию миокарда, не установлены. Но наиболее вероятно они связаны с метаболическими или анатомическими факторами, неблагоприятно влияющими на баланс между доставкой кислорода к миокарду и его потребностью: нарушениями регуляции коронарного кровотока, структурными изменениями микроциркуляции и повышенной потребностью миокарда в кислороде, ацидозом.

Факторы, ограничивающие ответ коронарных сосудов на увеличение потребности миокарда в кислороде, могут привести к ишемии миокарда и стенокардии, а также к миокарди-

альному фиброзу и ухудшению функции миокарда [102].

Имеются много физических и биохимических причин, которые могут изменять баланс между доставкой кислорода к миокарду и его потребностью. Основными физическими факторами являются: ЧСС, сократимость миокарда и стеночный стресс [78].

Следовательно, такие состояния, как растяжение камеры левого желудочка, ГЛЖ, гипертензия, хроническая внеклеточная жидкостно-объемная сверхнагрузка и анемия, наиболее свойственные ХПН, способны увеличивать потребность миокарда в кислороде. В данных условиях коронарные сосуды расширяются выше нормы и дальнейшая потребность миокарда в кислороде может не соотноситься с дополнительным увеличением коронарного кровотока, ограничивая тем самым доставку кислорода к миокарду.

Клинически уменьшение коронарного сосудорасширяющего резерва наблюдалось у лиц с часто имеющей место ГЛЖ, кардиомиопатией и хронической анемией. Оно может быть более отчетливо выражено при сочетании ГЛЖ и анемии, практически неизбежным при уремии. В комплексе с тахикардией, обусловленной ГД, ГЛЖ и анемия могут способствовать объяснению появления миокардиальных ишемических эпизодов во время сеанса диализа.

Метаболический ацидоз, электролитные аномалии (гиперкалиемия) могут обуславливать аномальную проводимость и сократимость миокарда. Вторичный гиперпаратиреоз способствует увеличению частоты периферических сосудистых заболеваний и кальциноза коронарных сосудов. Это связано с высокой вероятностью отложения кальция на клапанах сердца и в проводящей системе миокарда у больных с ХПН [11, 33, 40, 87]. Кроме этого, избыток паратиреоидного гормона приводит к увеличению поступления кальция внутрь кардиомиоцитов, что способствует сокращению сроков их жизни и вызывает фиброз и кальциноз миокардиального матрикса [17, 18].

Разнообразные уремические токсины и другие факторы задействованы не только в нарушении проводимости и сократимости, но и в развитии атеросклеротического процесса [34].

Наконец, у больных на ГД сама процедура может вызвать гемодинамический стресс, неблагоприятно воздействуя на сердце (гипоксемия, гипотензия, нарушения ритма), что может привести к ухудшению коронарной перфузии и оксигенации миокарда, содействуя появлению симптомов ишемии миокарда. По литературным данным, стенокардия наблюдается во время сеанса ГД от 13% [128] до 60% пациентов

[89, 90]. Кроме того, потребность в АВ-шунте для поддержания ГД у уремичных анемичных больных может усиливать нагрузку на сердце и левожелудочковую СН.

О роли нейрогуморальных факторов (активация ренин-ангиотензиновой системы) в развитии гипертрофии левого желудочка свидетельствуют данные о регрессии гипертрофии при использовании ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента [13, 92]. Активация симпатико-адреналовой системы, повышая потребность миокарда в кислороде, также способствует ишемии миокарда.

Таким образом, пациенты на диализе имеют большее количество факторов риска для ишемии миокарда и нарушений ритма сердца по сравнению с общей популяцией без уремии.

Критерии диагностики ИБС у диализных больных сходны с применяемыми у неуремических пациентов. Однако у пациентов с ХПН диагностировать ИБС наиболее трудно. Электрокардиографический метод мало информативен, так как при стенокардии II функционального класса у 75% больных с ИБС без ХПН ЭКГ — вариант нормы, при стенокардии III функционального класса каждый второй больной имеет ЭКГ, соответствующую варианту нормы. У диализных пациентов электрокардиографическая диагностика ишемии затруднена в связи с аномалией ЭКГ в покое, обусловленной электролитными расстройствами, высокой распространенностью ГЛЖ с выраженными вторичными изменениями конечной части желудочкового комплекса.

Выполнение адекватной велоэргометрической пробы (ВЭМ) у данной категории пациентов затруднено в связи с наличием у части из них артериальной гипертензии, осложнений со стороны опорно-двигательной системы (дегенеративно-дистрофические изменения в суставах и снижение мышечного тонуса), анемии. Почти 80% диализных пациентов, подвергающихся тестированию с нагрузкой, не достигают субмаксимальной ЧСС (85% от максимальной ЧСС) [24, 30, 37, 103].

При выполнении стресс-эхокардиографии у больных с ХПН существуют много проблем с интерпретацией этих показателей, особенно в бессимптомных случаях, и у пациентов с низкой вероятностью сердечно-сосудистого заболевания, у которых наблюдается высокая частота ложноположительных тестов [37].

Сцинтиграфия миокарда, особенно в сочетании с использованием дипиридамола, дает более чем 90% чувствительность, а специфичность более 80% — у неуремических больных [54, 65]. Однако у диализных пациентов результаты оказались хуже: чувствительность — 37%,

а специфичность — 73%. Имеются данные, что при выполнении стинциграфии у асимптоматических больных с терминальной ХПН частота ложноположительных результатов составила 30–50% [23].

Абсолютным методом диагностики ИБС у пациентов без уремии является коронарография, которая позволяет оценивать особенности строения коронарного русла, распространенность и глубину коронарной обструкции, степень развития артериальных коллатералей [7]. Однако у больных с ХПН этот метод не получил широкого распространения из-за инвазивности. С другой стороны, у диализных пациентов имеются много некоронарогенных факторов, способствующих ишемии миокарда. В литературе имеются данные о том, что почти у 25% (у каждого четвертого диализного больного со стенокардией) не наблюдается значительно выраженного сужения коронарных сосудов при коронарографии [17, 72, 83, 89].

Повышение концентрации определенных сывороточных энзимов обычно подтверждает наличие миокардиального некроза. Однако у больных, на ГД даже при отсутствии ишемии, определяется повышение уровня ферментов. Нередко возрастает активность лактатдегидрогеназы. Часто увеличена и концентрация креатинфосфокиназы [29]. Сверх того содержание более специфичной кардиальной фракции креатинфосфокиназы — фракции МВ — также может быть повышено при терминальной ХПН, без какой-либо ишемии миокарда [44]. Предполагается, что нарастание уровня вышеописанных энзимов может быть связано с применением экзогенных андрогенов, используемых для лечения анемии [44]. Поэтому, важную информацию при подозрении на ОИМ можно получить при тщательном мониторинге фракции МВ креатинфосфокиназы в течение первых 24 ч от начала ангинозного приступа. Таким же образом определяется лактатдегидрогеназа (в течение 24 ч от момента, подозрительного на ОИМ).

Нарушения ритма сердца сами по себе могут вызывать существенные изменения центральной гемодинамики. Наиболее выраженные изменения отмечаются при резком ускорении или замедлении сердечного ритма. При тахикардиях из-за укорочения периода диастолы уменьшается ударный объем. Причем степень снижения УО более выражена, чем прирост ЧСС на фоне пароксизма тахикардии. Обычно нарушается нормальная последовательность сокращений миокарда под влиянием эктопических импульсов, что влияет на УО [40]. При сердечной недостаточности значительно возрастает потребность миокарда в кислороде, что

способствует прогрессированию электрофизиологической неоднородности миокарда, тем самым повышается вероятность развития фибрилляции желудочков [2].

Таким образом, сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смерти больных на ГД. В основе летальных сердечно-сосудистых осложнений лежит ускоренный атеросклероз и наличие многофакторной вторичной уремической кардиомиопатии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Автадилов А.Г. Кардиомиопатия при хронической почечной недостаточности: Автореф. дис. канд.—М., 1984.
2. Адамян К.Г., Чаргогьян Р.А. Особенности развития сердечной недостаточности при остром инфаркте миокарда и возможности ее коррекции // Кардиология.—1988.—Т. 28, № 4.—С. 31–35.
3. Бикмухаметова Р.Г., Рождественская Е.Д. Значение суточных биоритмологических и физических факторов в развитии острого инфаркта миокарда и его осложнений // Вопросы неотложной помощи.—Свердловск, 1977.—С. 17–19.
4. Ганелина И.Е., Борисова И.Ю. Суточные ритмы работоспособности, активности симпатoadренальной системы и инфаркт миокарда // Физиология человека.—1983.—№ 2.—С. 249–256.
5. Ермоленко В.М. Хронический гемодиализ.—М.: Медицина, 1982.—С. 280.
6. Ермоленко В.М. Состояние сердечно-сосудистой системы / С.И.Рябов // Лечение хронической почечной недостаточности.—СПб., 1997.—С. 163–175.
7. Кулешова Э.В., Шляхто Е.В., Соколова Л.А. Диагностика и лечение стенокардии: Справочное пособие.—СПб., 1997.—С. 5–7.
8. Руда М.Я., Зыско А.П. Инфаркт миокарда.—М.: Медицина, 1981.—С. 6.
9. Рябов С.И., Шостка Г.Д., Чижикова В.А. и др. Развитие службы гемодиализа в Северо-Западном регионе РСФСР за 1987–88 гг. // Вторая конференция нефрологов Северо-Запада РСФСР: Тезисы докладов.—Псков, 1989.—С. 32–39.
10. Сейсембеков Т.З. Состояние сердечно-сосудистой системы при хронической почечной недостаточности: Автореф. дис. ... докт.—М., 1982.
11. Смирнов А.В. Частота клинических проявлений атеросклероза у больных на гемодиализе // Нефрология: Сборник материалов рабочего совещания нефрологов Северо-Запада России, 16 мая 1996.—СПб., 1996.—С. 45–47.
12. Смирнов А.В., Козлов В.В. Клинические проявления атеросклероза у больных на гемодиализе // Нефрология.—1998.—Т. 2, № 2.—С. 68–77.
13. Терещенко С.Н. Возможности и перспективы инотропной терапии хронической сердечной недостаточности // Русск. мед. журн.—1999.—Т. 7, № 2.—С. 67–70.
14. Abe S., Yoshizawa M., Nakanishi N. et al. Electrocardiographic abnormalities in patients receiving hemodialysis // Amer. Heart J.—1996.—Vol. 131, № 6.—P. 1137–1144.
15. Ahmed W.N., Shubrooks S.J., Gibson C.M. et al. Complications and long-term outcome after percutaneous coronary angioplasty in chronic hemodialysis patients // Amer. J. Heart.—1994.—Vol. 128, № 2.—P. 252–255.
16. Alexander J.H., Schapel G.J., Edwards K.D.G. Increased incidence of coronary heart disease associated with elevation of serum triglyceride and cholesterol concentrations in the

nephrotic syndrome in man // *Med. J. Aust.*—1974.—Vol. 2.—P. 119–122.

17. Amann K., Ritz E., Wiest G. et al. A role of parathyroid hormone for the activation of cardiac fibroblast in uremia // *J. Amer. Soc. Nephrol.*—1994.—Vol. 4, № 10.—P. 1814–1819.

18. Amann K., Flechtenmacher C., Tornig J. et al. Permissiver Effekt von PTH auf Gefasswandverdickung intramyokardialer Arterien bei experimenteller Niereninsuffizienz // *Medizinische Klinik.*—1996.—Bd. 91, № 9.—S. 551–556.

19. Ansari A., Kaupke C.J., Vaziri N.D. et al. Cardiac pathology in patients with end-stage renal disease maintained on hemodialysis // *Int. J. Art. Organs.*—1993.—Vol. 16, № 1.—P. 31–36.

20. Ardehali A., Kessler D., Foroushani E. et al. Multivessel coronary artery bypass surgery without cardiopulmonary bypass. // *Amer. Heart J.*—1999.—Vol. 5, № 1.—P. 983–986.

21. Berlyne G.M., Mallick N.P. Ischemic heart disease as a complication of nephrotic syndrome // *Lancet.*—1969.—Vol. 11.—P. 399–400.

22. Besarab A., Bolton W.K., Browne J.K. et al. The effects of normal as compared with low hemotocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin // *New Engl. J. of Med.*—1998.—Vol. 339, № 9.—P. 584–590.

23. Bodenheimer M.M., Banka V.S., Helfant R.H. Nuclear cardiology 11. The role of myocardial perfusion imaging using Thallium-201 in the diagnosis of coronary heart disease // *Amer. J. Cardiol.*—1980.—Vol. 45.—P. 674–684.

24. Borer J.S., Brensike J.F., Redwood D.R. et al. Limitations of the electrocardiographic response to exercise in predicting coronary artery disease // *New Engl. J. Med.*—1975.—Vol. 293.—P. 367–371.

25. Cice G., Di Benedetto A., Sarubbi B., Tedesco M.A. Silent ischemia in patients on dialysis treatment // *Cardiology.*—1994.—Vol. 39, № 9.—P. 629–632.

26. Cice G., Di Benedetto A., Tagliamonte E. et al. Efficacia a tollerabilita di bisoprololo e nifedipina in pazienti uremici con cardiopatia ischemica in trattamento dialitico // *Cardiol.*—1997.—Vol. 42, № 4.—P. 397–403.

27. Cice G., Ferrara L., Tagliamonte E. et al. Diltiazem a dosaggi crescenti in pazienti uremici emodializzati con cardiopatia ischemica: qual è il dosaggio ottimale // *Cardiol.*—1998.—Vol. 43, № 12.—P. 1337–1343.

28. Cice G., Tagliamonte E., Ferrara L. et al. Aritmie ventricolari complesse e carvedilolo: efficacia in pazienti uremici emodializzati // *Cardiol.*—1998.—Vol. 43, № 6.—P. 597–604.

29. (Chatterjee K., Swan H.J.C.) Шаттерье К., Свон Х.Дж.К. Гемодинамика при остром инфаркте миокарда // *Инфаркт миокарда. Новые перспективы в диагностике и лечении / Под ред. Э. Кордей и Х. Дж. К. Свон. Пер. с англ. М.: Медицина, 1977.—С. 64–76.*

30. Cohn K., Kamm B., Feteih N. et al. Use of a treadmill score to quantify ischemic response and predict extent of coronary disease // *Circulation.*—1979.—Vol. 59.—P. 286–296.

31. DeMaria A., Wisenbaugh T. Identification and treatment of diastolic dysfunction; role transmitral Doppler recordings // *Amer. Coll. Cardiol.*—1987.—Vol. 9.—P. 1106–1107.

32. Dossi D., Manzoni G., Bilancioni R. et al. Serum lipoprotein and coronary artery disease in uremic patients on chronic hemodialysis // *Int. J. Art. Organs.*—1994.—Vol. 17, № 1.—P. 41–45.

33. Drener W., Shelp W. Atrioventricular block in a long-term dialysis patient: reversal after parathyroidectomy // *J.A.M.A.*—1975.—Vol. 242.—P. 954–955.

34. Drueke T., LePailleur C. Cardiomyopathy in patients on maintenance hemodialysis. In: Witzemann V., Kramer W., Shutter-

le G., eds. *The Heart in End-Stage Renal Failure // Contrib. Nephrol., Basel, Switzerland: Karger.*—1986.—Vol. 52.—P. 27–33.

35. Eisenberg M., Prichard S., Barre P. et al. Left ventricular hypertrophy in end-stage renal disease on peritoneal dialysis // *Amer. J. Cardiol.*—1987.—Vol. 60.—P. 418–419.

36. Elisaf M., Bairaktari Y., Tzallas C. et al. Lipid parameters including Lp (a) in hemodialysis patients // *Renal Failure.*—1994.—Vol. 16, № 4.—P. 501–509.

37. Epstein S. E. Limitations of electrocardiographic exercise testing // *New Engl. J. Med.*—1979.—Vol. 301.—P. 264–265.

38. Eschbach J., Adamson J. Anemia of end-stage renal disease (ESRD) // *Kidney Int.*—1985.—Vol. 28.—P. 1–5.

39. Fellner S., Lang R., Neumann A. et al. Cardiovascular consequences of correction of the anemia of renal failure with erythropoietin // *Kidney Int.*—1993.—Vol. 44.—P. 1309–1315.

40. Fernandez-Reyes M.J., Auxiliadora Bajo M., Robles P. et al. Mitral annular calcification in CAPD patients with a low degree of hyperparathyroidism. An analysis of other possible risk factors // *Nephrol., Dial., Transplant.*—1995.—Vol. 10, № 11.—P. 2090–2095.

41. Fox K., Mulcahy D., Keegan J., Wright Ch. Circadian patterns of myocardial ischemia // *Amer. Heart J.*—1989.—Vol. 118, № 5, pt. 2.—P. 1084–1087.

42. Frenken M., Krian A. Cardiovascular operations in patients with dialysis-dependent renal failure // *Ann. thorac. Surg.*—1999.—Vol. 68, № 3.—P. 887–893.

43. Gonsorcik J., Szakacs M., Palkos., Mydlik M. Pharmacotherapy of silent myocardial ischemia in patients on hemodialysis // *Vnitri Lekarstvi.*—1996.—Vol. 42, № 12.—P. 837–841.

44. Green T.R., Golper T.A., Swenson R.D. et al. Diagnostic value of creatine kinase and creatine MB isoenzyme in chronic hemodialysis patients: a longitudinal study // *Clin. Nephrol.*—1986.—Vol. 25.—P. 22–27.

45. Grossman W. Seminars in medicine of the Beth Israel Hospital, Boston—diastolic dysfunction in congestive heart failure // *New Engl. J. Med.*—1991.—Vol. 325.—P. 1557–1564.

46. Graettinger J., Parsons R., Cambell J. A correlation of clinical and hemodynamic studies in patients with mild and severe anemia with and without congestive failure // *Ann. Intern. Med.*—1963.—Vol. 58.—P. 617–626.

47. Grossman W. Cardiac hypertrophy: useful adaptation of pathologic process? // *Amer. J. Med.*—1980.—Vol. 69.—P. 567–584.

48. Harnett J., Kent G., Barre P. et al. Risk factors for the development of left ventricular hypertrophy in a prospectively followed cohort of dialysis patients // *J. Amer. Soc. Nephrol.*—1994.—Vol. 4.—P. 1486–1490.

49. Harnett J.D., Kent G.M., Foley R.N., Parfrey P.S. Cardiac function and hematocrit level // *Amer. J. Kidney Dis.*—1995.—Vol. 25, № 4, (Suppl. 1).—P. 83–87.

50. Herzog C.A. Acute myocardial infarction in patients with end-stage renal disease // *Kidney International-Supplement.*—1999.—Vol. 71.—P. 130–133.

51. Herzog C.A., Ma J. L., Collins A.J. Poor long-term survival after acute myocardial infarction among patients on long-term dialysis // *New Engl. J. Med.*—1998.—Vol. 339, № 12.—P. 799–805.

52. Hutchinson T.A., Thomas D.C., MacGibbon G. Predicting survival in adults with end stage renal disease: an age equivalence index // *Ann. Intern. Med.*—1982.—Vol. 96.—P. 417–423.

53. Jahangiri M., Wright., Edmondson S., Magee P. Coronary artery bypass graft surgery in dialysis patients // *Heart.*—1997.—Vol. 78, № 4.—P. 343–345.

54. Josephson M.A., Brown B.G., Hecht H.S. et al. Noninvasive detection of coronary stenoses in patients: comparison of res-

ting dipyridamole and exercise thallium-201 myocardial perfusion imaging // *Amer. Heart J.*—1982.—Vol. 103.—P. 1008–1018.

55. Jungers P., Khoa T.N., Massy Z.A. et al. Incidence of atherosclerotic arterial occlusive accidents in predialysis and dialysis patients: a multicentric study in the Ile de France district // *Nephrol. Dial. Transplant.*—1999.—Vol. 14, № 3.—P. 898–902.

56. Kannel W., Gordon T., Offutt D. Left ventricular hypertrophy by electrocardiogram: prevalence, incidence, and mortality in the Framingham Study // *Ann. Intern. Med.*—1969.—Vol. 71.—P. 89–105.

57. Katz A. Cardiomyopathy of overload. A major determinant of prognosis in congestive heart failure // *New Engl. J. Med.*—1990.—Vol. 322.—P. 100–110.

58. Kaupks C.J. Physiologic effects of long-term hypertension control // *Clin. Cardiol.*—1995.—Vol. 18, № 6.—P. 17–22.

59. Koch K., Patyna W., Shaldon S. et al. Anemia of the regular dialysis patient and its treatment // *Nephron.*—1974.—Vol. 12.—P. 405–419.

60. Koch M., Kufkuhn B., Trenkwalder E. et al. Apolipoprotein B, fibrinogen, HDL cholesterol, and apolipoprotein phenotypes predict coronary artery disease in haemodialysis patients // *J. Amer. Soc. Nephrol.*—1997.—Vol. 8, № 12.—P. 1189–1198.

61. Kramer W., Wizemann V., Lammlein G. et al. Cardiac dysfunction in patients on maintenance hemodialysis. 11. Systolic and diastolic properties of the left ventricle assessed by invasive methods // *Contrib. Nephrol.*—1986.—Vol. 52.—P. 110–124.

62. Kramer P., Broger M., Bruner F.P. Combined report on regular dialysis and transplantation in Europe, XX11, 1981 // *Proc. Eur. Dial. Transplant. Assoc.*—1982.—Vol. 19.—P. 4.

63. Kremastinos D., Pareskevaidis I., Voudiklari S. et al. Painless myocardial ischemia in chronic hemodialysed patients: a real event? // *Nephron.*—1992.—Vol. 60, № 2.—P. 164–170.

64. Lemos J.A., Hillis L.D. Diagnosis and management of coronary artery disease in patients with end-stage renal disease on haemodialysis // *Amer. J. Soc. Nephrol.*—1996.—Vol. 7, № 10.—P. 2044–54.

65. Leppo J., Boucher C.A., Okada R.D. et al. Serial thallium-201 myocardial imaging after dipyridamole infusion: diagnostic utility in detecting coronary stenoses and relationship to regional wall motion // *Circulation.*—1982.—Vol. 66.—P. 649–657.

66. Levy R.I., Moskowitz J. Cardiovascular research: decades of progress, a decade of promise // *Science.*—1982.—Vol. 217.—P. 121–129.

67. Lindner A., Charra B., Sherrard D.J. et al. Accelerated atherosclerosis in prolonged maintenance hemodialysis // *New Engl. J. Med.*—1974.—Vol. 290.—P. 697.

68. Linsell C.R., Lightman S.L., Mullen P. et al. Circadian rhythms of epinephrine and norepinephrine in man // *J. Clin. Endocrin. Metabolism.*—1985.—Vol. 60, № 6.—P. 1210–1216.

69. London G., Fabiani F. Left ventricular dysfunction in end-stage renal disease; Echocardiographic insights // Parfrey, Harnett. *Cardiac Dysfunction in Chronic Uremia.* — Boston, Mass.: Kluwer Academic.—Topics in Renal Medicine, 1992.—Vol. 10.—P. 117–137.

70. London G., Zins B., Pannier B. et al. Vascular changes in hemodialysis patients in response to recombinant human erythropoietin // *Kidney Int.*—1989.—Vol. 36.—P. 878–882.

71. London G., Fabiani F., Marchias S. et al. Uremic cardiomyopathy; an inadequate left ventricular hypertrophy // *Kidney Int.*—1987.—Vol. 31.—P. 973–980.

72. London G., de Vernejoul M-C, Fabiani F. et al. Association between aluminum accumulation and cardiac hypertrophy in hemodialyzed patients // *Amer. J. Kidney Dis.*—1989.—Vol. 13.—P. 75–83.

73. Lorell B.N. Significance of diastolic dysfunction of the heart // *Ann. Rev. Med.*—1991.—Vol. 42.—P. 411–436.

74. Low-Friedrich I., Grutzmacher P., Marz W. et al. Therapy with recombinant human erythropoietin reduces cardiac size and improves heart function in chronic hemodialysis patients // *Amer. J. Nephrol.*—1991.—Vol. 11.—P. 54–60.

75. Mall G., Rambašek M., Neumeister A. et al. Myocardial interstitial fibrosis in experimental uremia—implications for cardiac compliance // *Kidney Int.*—1988.—Vol. 33.—P. 804–811.

76. Mall G., Huther W., Schneider J. et al. Diffuse intermyocardiocytic fibrosis in uraemic patients // *Nephrol. Dial. Transplant.*—1990.—Vol. 5.—P. 39–44.

77. Manns B.J., Burgess E.D., Hydmar M.E. et al. Hyperhomocysteinemia and the prevalence of atherosclerotic vascular disease in patients with end-stage renal disease // *Amer. J. Kidney Dis.*—1999.—Vol. 34, № 4.—P. 669.

78. Marcus M.L. *The Coronary Circulation* // New York, NY: McGraw-Hill.—1983.—P. 65–93.

79. Mehta B., Ireland M., Shiu M. Echocardiographic evaluation of cardiac size and function in dialysis patients // *Clin. Nephrol.*—1983.—Vol. 20.—P. 61–66.

80. Morley J., Reese S. Clinical implications of the aging heart // *Amer. J. Med.*—1989.—Vol. 86.—P. 77–86.

81. Nademance K., Intrachot V., Josephson M.A., Singh B.N. Circadian variation in occurrence of transient, overt and silent myocardial ischemia in chronic stable angina and comparison with Prinzmetal angina in men // *Amer. J. Cardiol.*—1987.—Vol. 60.—P. 494–498.

82. Neff M., Kim K., Persoff M. et al. Hemodynamics of uremic anemia // *Circulation.*—1971.—Vol. 43.—P. 876–883.

83. Ockene I.S., Shay M.J., Alpert J. S. et al. Unexplained chest pain in patients with normal coronary arteriograms // *New Engl. J. Med.*—1980.—Vol. 303.—P. 1249–1252.

84. Parforey P., Harnett J., Griffiths S. et al. The clinical course of left ventricular hypertrophy in dialysis patients // *Nephron.*—1990.—Vol. 55.—P. 114–120.

85. Pochmalicki G., Jan F., Fouchard I., Teiger E. et al. Silent myocardial ischemia during hemodialysis in patients with chronic renal insufficiency // *Revue de Med. Interne.*—1991.—Vol. 12, № 2.—P. 116–122.

86. Raine A.E.F., Margreiter R., Bruner F.P. et al. Report on management of renal failure in Europe, XX11, 1991 // *Nephrol. Dial. Transplant.*—1992.—Vol. 7, Suppl. 2.—P. S7–S35.

87. Raos V., Jeren-Strujic B., Antos M., Horvatin-Godeler S. Frequency of mitral annular calcification in patients on hemodialysis estimated by 2-dimensional echocardiography // *Acta Medica Croatica.*—1996.—Vol. 50, № 4–5.—P. 179–183.

88. Rostand S.G., Gretes J. C., Kirk K.A. Ischemic heart disease in patients with uremia undergoing maintenance hemodialysis // *Kidney Int.*—1979.—Vol. 16.—P. 600–611.

89. Rostand S.G., Kirk K.A., Rutsky E.A. Dialysis-associated ischemic heart disease: insights from coronary angiography // *Kidney Int.*—1984.—Vol. 25.—P. 653–659.

90. Rostand S.G., Kirk K.A., Rutsky E.A. The epidemiology of coronary artery disease in patients on maintenance hemodialysis: Implications for management // *Contrib. Nephrol.*—1986.—Vol. 52.—P. 34–41.

91. Roy S., Bhatia M., Mathur V. et al. Hemodynamic effects of chronic severe anemia // *Circulation.*—1963.—Vol. 28.—P. 346–356.

92. Shionoiri H., Naruse M., Minamisawa K. et al. Fosinopril. Clinical pharmacokinetics and clinical potential // *Clinic. Pharmacokinetics.*—1997.—Vol. 32, № 6.—P. 460–80.

93. Silberberg J.S., Rahal D.P., Patton R., Sniderman A.D.

Role of anemia in the pathogenesis of left ventricular hypertrophy in end-stage renal disease // *Amer. J. Cardiol.*—1989.—Vol. 64.—P. 222–224.

94. Simon P., Autuly V., Ang K.S. et al. Epidemiologic data on ischemic heart disease in a dialyzed population // *J. Amer. Soc. Nephrol.*—1992.—Vol. 3.—P. 39.

95. Soufer R., Wohlgelernter D., Vita N. et al. Intact systolic left ventricular function in clinical congestive heart failure // *Amer. J. Cardiol.*—1985.—Vol. 55.—P. 1032–1036.

96. Stokes G., Mani M., Stewart J. Relevance of salt, water, and renin to chronic renal failure // *Med. J.* —1970.—Vol. 3.—P. 126–129.

97. Tagawa H., Nagano M., Saito H. et al. Echocardiographic findings in hemodialysis patients treated with recombinant human erythropoietin — proposal for a hematocrit most beneficial to hemodynamics // *Clin. Nephrol.*—1991.—Vol. 35.—P. 35–38.

98. Thom T.J., Kannell W.B. Downward trend in cardiovascular mortality // *Annu. Rev. Med.*—1981.—Vol. 32.—P. 427–434.

99. Turton M.B., Deegan T. Circadian variations of plasma catecholamines, cortisol and immunoreactive insulin concentrations in supine subjects // *Clin. Chim. Acta.*—1974.—Vol. 55.—P. 389–397.

100. Wander G.S., Sandha G.S., Chhabra S.C. et al. Holter monitoring in chronic renal failure before and during dialysis // *J. Assoc. Physicians India.*—1994.—Vol. 42, № 9.—P. 753.

101. Waters D.D., Miller D.D., Bouchard A. et al. Circadian variation in variant angina // *Amer. J. Cardiol.*—1984.—Vol. 54.—P. 61–64.

102. Weber K.T., Janicki J.S., Pick R. et al. Myocardial fibrosis and pathologic hypertrophy in rat with renovascular hypertension // *Amer. J. Cardiol.*—1990.—Vol. 65.—P. 1–7.

103. Weiner D.A., Ryan T.J., McCabe C.H. et al. Correlations among history of angina, ST-segment response and prevalence of coronary artery disease in the coronary artery surgery study // *New Engl. J. Med.*—1979.—Vol. 301.—P. 230–235.

104. Weintraub M., Burstein A., Rassin T. et al. Severe defect in clearing postprandial chylomicron remnants in dialysis patients // *Kidney Int.*—1992.—Vol. 42, № 5.—P. 1247–1252.

105. Zaidi A.M., Fitzpatrick A.P., Keenan D.J. et al. Good outcomes from cardiac surgery in the over 70s [see comments] // *Heart.*—1999.—Vol. 82, № 2.—P. 134–137.

106. Zehender M., Hohnlozer S., Just H. Circadian rhythms in coronary heart disease. Their pathophysiology and significance for myocardial ischemia infarct and sudden cardiac death // *Dtsch. med. Wschr.*—1992.—Bd. 117, № 16.—S. 629–637.

107. Zender C., Zuber M., Sulzer M. et al. Influence of long-term amelioration of anemia and blood pressure control on left ventricular hypertrophy in hemodialyzed patients // *Nephron.*—1992.—№ 61.—P. 21–25.

Поступила в редакцию 04.02.2000 г.

© Ю.С. Михеева, 2000
УДК 616.61-008.64-036.12-085.38-06:616.12-008.318

Ю.С. Михеева

НАРУШЕНИЯ РИТМА У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ, ПОЛУЧАЮЩИХ ЛЕЧЕНИЕ ГЕМОДИАЛИЗОМ

Yu.S. Mikheeva

CARDIAC ARRHYTHMIAS IN CHRONIC RENAL FAILURE PATIENTS ON MAINTENANCE HEMODIALYSIS

Отделение гемодиализа Республиканской больницы, г. Петрозаводск, Карелия, Россия

Ключевые слова: аритмии, уремия, гемодиализ, гипертрофия левого желудочка.

Key words: arrhythmia, uremia, hemodialysis, left ventricular hypertrophy.

Несмотря на значительные усилия, направленные на раннее выявление и профилактику заболеваний почек, частота хронической почечной недостаточности (ХПН) продолжает увеличиваться [33, 35].

Существуют множество факторов, таких как возраст, пол, нозологическая форма почечного заболевания, продолжительность сеансов гемодиализа (ГД), содержание альбумина крови, холестерина, выраженность артериальной гипертензии (АГ) и анемии, которые оказывают влияние на выживаемость больных, находящихся на хроническом ГД. Многие авторы отмечают неблагоприятное влияние на выживаемость и качество жизни этих пациентов признаков гипертрофии миокарда и нарушений ритма сердца [5, 114, 131, 133].

Сердечно-сосудистые нарушения при ХПН, в том числе у больных на хроническом ГД, многообразны, выявляются с высокой частотой и оказывают существенное влияние на прогноз [30, 48, 57, 58, 64, 79, 90, 110, 139, 145, 161, 162]. В многоцентровых исследованиях установлено, что АГ, желудочковые аритмии и сердечная недостаточность (СН) являются факторами неблагоприятного кардиального прогноза и риска развития внезапной смерти и общей летальности. Так, по данным Европейской Ассоциации диализа и трансплантации [139] и Почечного реестра США [161, 162], сердечно-сосудистые осложнения служат наиболее частыми причинами смерти больных с терминальной ХПН как до начала, так и в процессе лечения ГД, а также после трансплантации почки и составляют 30–52 % от общей летальности. Уровень кардиальной летальности у лиц с ХПН в 5–20 раз выше, чем в общей популяции [58, 140, 145].

В структуре смертности от сердечно-сосудистых заболеваний у больных на ГД доля погибших от внезапной кардиальной смерти — 12–27%, нарушений ритма — 13%, застойной СН — 3–5% [110, 145, 147, 161, 162, 164–167].

S.Abe и соавт. [52], Y.Wizemann и W.Kramer [165] указывают, что в 10–25% случаев при терминальной ХПН регистрируется постоянная или пароксизмальная форма фибрилляции предсердий, а в 18–56% случаев — опасные для жизни желудочковые нарушения ритма.

Многие аспекты нарушений ритма у больных с ХПН остаются недостаточно изученными и противоречивыми. В частности, не ясна роль изменений липидного статуса и гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) в развитии аритмий у больных с ХПН, роль многообразных факторов, связанных непосредственно с самой процедурой ГД. В подавляющем большинстве случаев в основе летальных сердечно-сосудистых осложнений лежит атеросклероз, развитие которого ускоряется на фоне ГД в несколько раз [104, 107, 118, 159]. Кроме того, представлены убедительные доказательства, что дислипидемия сама по себе играет важную роль в прогрессировании ХПН [55, 69, 76, 83, 129, 145, 149]. При ХПН присутствуют одновременно основные факторы риска, ассоциирующиеся с развитием атеросклероза: длительно текущая нефрогенная АГ, дислипидемия, гиперинсулинемия и нарушение толерантности к глюкозе, наложение артериовенозной фистулы и влияние процедуры ГД, нарушение свертывающей системы крови, а также частое использование β -блокаторов для коррекции АГ и гиперпаратиреозидизм [37, 38, 62, 104, 116, 148].

У больных пожилого возраста перечисленные факторы приобретают большее значение

[56]. Средний возраст, получающих терапию ГД, постоянно увеличивается [39]. По данным Европейской Ассоциации диализа и трансплантации, доля пациентов старше 65 лет, составлявшая в 1977 г. 9% от общего числа больных, получавших лечение ГД в Европе, в 1982 г. достигла 17%, в 1987 — 25%, а в 1992 — уже 38% [118].

На современном этапе развития ГД особо выделяют проблему психосоциальной адаптации и улучшения качества жизни пациентов с ХПН, получающих лечение хроническим ГД [29, 78, 122]. Особенно актуальной эта проблема стала в связи с техническим совершенствованием гемодиализной терапии, приведшей не просто к увеличению продолжительности, а к формированию новой, искусственно созданной жизни [27, 28]. Наличие кардиальной патологии, АГ, электролитных сдвигов, нарушений ритма сердца наряду с такими наиболее детально изученными факторами как анемия, тревожно-депрессивные расстройства, низкий уровень альбумина крови, использование ацетатного диализирующего раствора в ходе процедуры ГД являются наиболее существенными моментами, снижающими качество жизни больных, получающих ГД [20, 27, 86]. Более высокий уровень качества жизни отмечен при использовании бикарбонатного диализирующего раствора в ходе процедуры ГД по сравнению с ацетатным [27, 44]. Ацетат в ходе метаболических превращений восстанавливает в организме бикарбонатную буферную систему. Вместе с тем, он влияет на синтез липопротеидов и жирных кислот, способствует развитию гиперлипидемии и увеличению частоты осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы [13, 31, 45, 113]. Во время ацетатного диализа усиливаются гипоксия тканей и метаболический ацидоз. Ацетат способствует развитию АГ, дестабилизирует деятельность миокарда, что приводит к тахикардии, аритмиям, СН и значительной дилатации полостей сердца [44, 46].

Однако не все авторы разделяют точку зрения о влиянии типа диализирующего раствора во время процедуры ГД на возникновение нарушений ритма у находящихся на диализе пациентов. Так, M.Kayatas [96] показал, что ацетатный диализ не повышает частоту аритмий. Следует, однако, признать, что исследования, подтверждающие преимущества бикарбонатного диализа, кажутся более убедительными [100].

Особый интерес представляет группа так называемых синдиализных аритмий, которые рецидивируют во время очередного сеанса ГД [24]. Важную роль в генезе такого рода нарушений ритма играют электролитные расстройства, прежде всего нарушения обмена калия, каль-

ция, фосфора, магния, а также кислотно-основного баланса. Аритмии являются серьезным осложнением у больных на диализе. Обусловлены они быстрым нарушением ионных соотношений в крови в первую очередь, снижением концентрации калия [24]. На электрокардиограмме (ЭКГ) признаки гипокалиемии появляются при снижении концентрации калия в сыворотке крови ниже 3,0 ммоль/л и проявляются уширением, уплотнением зубца Т, депрессией сегмента ST, удлинением интервала Q—T, нарушением атриовентрикулярной проводимости, экстрасистолией, эктопическим атриовентрикулярным ритмом, суправентрикулярной тахикардией и фибрилляцией желудочков [1, 25, 80]. Снижение концентрации калия особенно опасно у пожилых больных и у больных, получающих сердечные гликозиды. В последнем случае гиперкалиемия вызывает определенную толерантность к этим препаратам [32]. В серьезном репрезентативном исследовании E.Keller и соавт. показали, что частота желудочковой экстрасистолии (ЖЭ) у больных получавших и не получавших сердечные гликозиды, практически одинакова, а частота суправентрикулярной бигеминии, тахикардии и фибрилляции предсердий у вторых была значительно меньше [32]. Аритмии при интоксикации сердечными гликозидами возникают во время ГД из-за снижения концентрации калия и повышения содержания кальция в сыворотке крови. Чаще всего отмечаются синусовая брадикардия с нарушениями атриовентрикулярной проводимости, иногда бигеминия. В тяжелых случаях присоединяются политопная ЖЭ, пароксизмальная желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков, вплоть до остановки сердца [94].

Возбудимость клетки и передача импульса могут меняться в зависимости от изменений мембранного потенциала покоя, который определяется содержанием калия по обе стороны клеточной мембраны. Быстрое снижение концентрации калия в плазме крови во время первых двух часов диализа приводит к мембранной гиперполяризации, что клинически находит отражение в возникновении аритмий. Одним из способов, позволяющих избежать данного осложнения, является методика по сохранению постоянства градиента концентрации калия в системе кровь—диализирующий раствор, предусматривающая использование диализирующего раствора с уменьшающейся концентрацией калия во время диализа [143, 144].

Нарушения ритма, обусловленные быстрым снижением концентрации калия в плазме крови, встречаются, в среднем, у 9–12% пациентов, находящихся на хроническом ГД при использовании стандартного концентрата диализ-

зирующего раствора с концентрацией калия 2,0 ммоль/л. Избегать гипокалиемических аритмий можно, уменьшив скорость удаления калия из плазмы крови в процессе диализа, используя концентрат диализирующего раствора с содержанием калия 3,0 ммоль/л [1, 98, 99].

Нарушения ритма у больных на ГД исследуются с помощью ЭКГ и суточного Холтеровского кардиомониторирования (СК). Последнее приобретает большую значимость, поскольку позволяет оценить изменения как в междиализный период, так и во время процедуры ГД и в ближайшее постдиализное время более подробно. Метод СК позволяет более четко выявить те или иные аритмии, возникающие в разное время суток. В этом смысле метод СК имеет существенное преимущество перед стандартным ЭКГ-исследованием [16].

Процедура ГД вызывает выраженные изменения ЭКГ, причем нормализация различных компонентов происходит не одновременно [2]. Так, в 1-й час ГД нормальных величин достигает интервал P—Q даже при повышенной концентрации калия. Если интервал P—Q не был удлиннен, то в процессе ГД наблюдается его укорочение, что, по-видимому, бывает связано с увеличением частоты сердечных сокращений (ЧСС), поскольку уменьшение P—Q не зависит от изменений концентрации калия в плазме крови. Нормализация комплекса QRS также происходит в ранние сроки ГД даже при сохранении гиперкалиемии. В тех случаях, когда интервал Q—T до ГД бывает удлиннен, то в процессе проведения процедуры он быстро достигает нормы. Увеличение амплитуды зубца R находится в прямой зависимости от степени изменения калия. Нормализация зубца T происходит в более поздние сроки ГД при обязательной нормализации содержания калия в плазме крови. У ряда больных наблюдаются «гипокалиемические» изменения ЭКГ, несмотря на нормальную концентрацию калия в плазме крови, в виде инверсии зубца T, снижения сегмента ST и появления зубца U. Развитие же гипокалиемии после процедуры ГД приводит к замедлению атриовентрикулярной проводимости, нарушениям ритма сердца в виде тахикардии и экстрасистолии [2, 121].

Аритмии вследствие гиперкалиемии представляют собой непосредственную угрозу жизни. При уровне калия 6,5–7,0 ммоль/л отмечаются брадикардия, желудочковая экстрасистолия [24]. ЭКГ-признаки гиперкалиемии появляются при уровне сывороточного калия выше 6,5 ммоль/л и включают наличие узких, высоких, острых зубцов T, укорочение интервала Q—T, уширение комплекса QRS, формирование монофазной кривой, укорочение интервала

P—Q, нарушение атриовентрикулярной проводимости. При нарастании гиперкалиемии выявляется постепенное исчезновение сегмента ST [25]. При повышении содержания калия крови до 7,5 ммоль/л возникают атриовентрикулярная блокада, идиовентрикулярный ритм, фибрилляция желудочков, вплоть до остановки сердца. Более тяжелый прогноз аритмий при сочетании гиперкалиемии с гипокальциемией и гипонатриемией [24].

Важными факторами, определяющими риск возникновения аритмий во время процедуры ГД, считаются возраст больных (старше 55 лет), нарушение функции ЛЖ, нарушения ритма до начала ГД [96, 108, 128, 141]. Есть мнение, что аритмии во время ГД развиваются преимущественно у больных с признаками поражения миокарда [24, 32].

Сочетание аритмий с сосудистым коллапсом в начале процедуры ГД (на 1-й или 2-й ГД) характерно для синдрома нового диализатора В-типа, или гипоосмолярного синдрома, что требует прекращения диализа и экстренных реанимационных мероприятий [24].

Комплексные аритмии часто встречаются у диализных больных, но окончательно не ясно, являются ли они следствием диализной терапии или обусловлены особенностями гемодинамических и кардиоваскулярных изменений, связанных собственно с ХПН [96, 108]. Кроме того, большую группу составляют нарушения ритма вследствие девиаций водно-электролитного и кислотно-основного баланса [96].

По результатам исследований в течение суток у больных, получающих лечение хроническим ГД, регистрируется синусовая тахикардия (СТ) как в ночное время, так и в дневное [16]. При этом критерием СТ является среднесуточная ЧСС 90 в 1 мин и более, а ночью более 70 в 1 мин [18]. У подавляющего большинства пациентов и в дневные, и в ночные часы выявляется наджелудочковая экстрасистолия (НЭ). ЖЭ существенно учащалась днем. Во внедиализный период политопные ЖЭ встречались чаще, чем монотопные. Подобного рода соотношения были обнаружены и во время проведения сеанса диализа [16]. Регистрируемая в течение суток СТ у большинства больных обусловлена аккумуляцией катехоламинов [115]. Однако с учетом появления СТ преимущественно ночью, возможно, развитие СН из-за увеличения притока крови к левому желудочку в горизонтальном положении [16]. Постоянная СТ, а также тахикардии обычно требуют медикаментозного лечения. По данным B.Lowm, с увеличением класса ЖЭ, в том числе и политопной, возрастает риск возникновения желудочковой тахикардии и внезапной смерти [47].

Комплексные аритмии, частые полиморфные ЖЭ, парные ЖЭ в группе диализных больных встречались в 34% случаев [108], у больных с почечным трансплантатом — в 16% случаев, а у больных в предиализный период ХПН — в 17% случаев [108].

Большое количество работ посвящены изучению влияния разнообразных факторов на развитие нарушений ритма у диализных больных [53, 80, 82, 91, 93, 96, 97, 98, 99, 108, 128, 141, 142].

По результатам исследований не выявлено корреляционной связи между возникновением аритмий и такими факторами как пол, раса, наличие сахарного диабета, курение, индекс массы тела, уровень креатинина крови, гематокрит, основное почечное заболевание, прием медикаментов (β -блокаторы, блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, мочегонные и симпатолитики) [96, 108, 128, 141, 142]. Что касается других обстоятельств, преимущественно оказывающих влияние на развитие нарушений ритма, мнения исследователей не совпадают.

Так, ряд авторов считают, что наиболее важными факторами, способствующими возникновению аритмий у диализных больных, являются систолическая дисфункция миокарда и величина систолического артериального давления (АД) [99, 108]. Клинически значимые ЖЭ (более 700 в сутки) были обнаружены у 20% диализных больных. У этой же группы больных значительно ниже была фракция выброса (ФВ) ЛЖ — 30,7% по сравнению с 40,7% у диализных больных без регистрируемых аритмий и отмечалась более высокая частота наджелудочковых нарушений ритма, преимущественно НЭ [108].

Отмечается, правда не всеми исследователями, рост частоты как желудочковых, так и наджелудочковых аритмий с возрастом [96]. Однако с возрастом происходят и прогрессирование атеросклероза, рост кардиальной патологии, которая может самостоятельно проявляться нарушениями ритма.

Появляются исследования, указывающие на предрасположенность к аритмиям у диализных больных с синдромом автономной нейропатии [91]. Кроме того, вегетативная нейропатия, характерная для больных с сахарным диабетом, приводит к удлинению интервала Q—T, что предрасполагает к нарушению сердечного ритма и внезапной смерти [40]. Удлинение интервала Q—T рассматривается как показатель неравномерного распределения активности вегетативной иннервации в сердце [23, 40] и встречается у 62% больных с сахарным диабетом [40].

Частота аритмий у диализных больных достигает 40–50% [63, 80, 141].

В ряде исследований не доказано наличие связи между возникновением нарушений ритма и электролитными расстройствами [80, 108, 141], хотя влияние нарушений, например, обмена калия на возникновение тяжелых аритмий общеизвестно. Проводились исследования, направленные на изучение влияния сочетанных изменений содержания кальция и калия на частоту возникновения аритмий [73, 102]. Процедура ГД приводит к острому повышению содержания кальция и снижению уровня калия в сыворотке крови. Выявлена корреляция между уровнем кальция и интервалом Q—T во время проведения диализа. Степень укорочения интервала Q—T оказалась пропорциональной изменению содержания кальция [73, 102]. Уменьшение же уровня калия сыворотки крови в период диализа приводит к удлинению интервала Q—T, что сопряжено с риском возникновения нарушений ритма и прежде всего желудочковых аритмий [73].

Есть сообщения о взаимосвязи между возникновением аритмий у диализных больных и увеличением индекса произведения «кальций×фосфор» [97]. У таких больных значительно чаще регистрировались клинически значимые ЖЭ высоких градаций [97].

Нарушения ритма и дисфункция миокарда часто встречаются у больных на ГД [92, 97, 108, 142]. Одной из возможных причин развития аритмий является осаждение солей кальция в структурах миокарда [92]. Кальциноз митрального клапана является следствием прогрессирования атеросклероза и выявляется даже у молодых пациентов, находящихся на лечении хроническим ГД. В ходе исследований выявлено увеличение частоты аритмий у больных с кальцинозом митрального клапана. В том числе обнаружены ЖЭ высоких градаций (по Lown — 3–5) у 65% больных, НЭ — у 34% больных по сравнению с 35% и 30%, соответственно, в группе больных без кальциноза. Таким образом, кальциноз митрального клапана играет значительную роль у диализных больных в развитии нарушений ритма. Доказано, что длительность терапии ГД способствует прогрессированию кальциноза и появлению аритмий [92]. Клапанные поражения, характеризующиеся склерозированием и кальцификацией створок и/или клапанных колец, имеют место у 19–50% больных, причем в 6–8% случаев развивается клапанная регургитация или стенозирование клапанов [87, 88, 90, 110].

Одним из наиболее доказанных и самостоятельных факторов риска внезапной смерти вследствие развития опасных для жизни желу-

дочковых аритмий является снижение вариабельности ритма сердца (ВРС) [36, 41], даже в сравнении с такими важными прогностическими факторами как ФВ ЛЖ менее 40%, количество желудочковых нарушений ритма более 10 в 1 ч при СМ ЭКГ и толерантность к физическим нагрузкам. ВРС является методом количественной оценки вегетативной регуляции сердечного ритма, позволяющим судить о риске возникновения опасных для жизни аритмий [14, 41]. Снижение показателей ВРС свидетельствует о нарушении вегетативного контроля сердечной деятельности и неблагоприятного прогноза в отношении тяжелых желудочковых аритмий и риска внезапной смерти [14, 41]. К сожалению, предсказывающая ценность положительного результата этой методики остается довольно низкой, поэтому рекомендуется использовать ее в комбинации с другими методами [14].

Перспективный и неинвазивный метод выявления больных с высоким риском желудочковых аритмий и внезапной смерти — запись сигнал-усредненной ЭКГ [34, 123]. Установлено, что поздние потенциалы отражают наличие в миокарде зон с замедленным проведением электрического импульса, который при определенных условиях (например, ишемия миокарда) может стать основой для возникновения повторного входа волны возбуждения и источником желудочковых нарушений ритма. Поздние потенциалы были обнаружены в значительной степени у диализных больных, особенно у пациентов с ГЛЖ [123].

Выявлено, что систолическое АД и систолическая дисфункция миокарда ЛЖ являются самостоятельными факторами, влияющими на вероятность возникновения комплексных аритмий [108]. По данным ряда авторов [65, 85, 110, 130], у 53–68% больных на хроническом ГД выявляются различные нарушения систолической и/или диастолической функции ЛЖ, что сопряжено с ростом вероятности возникновения нарушений ритма [9].

Важным представляется корреляция между выявлением нарушений ритма у диализных больных, зарегистрированных при ЭКГ и СМ, и данными эхокардиографического (ЭХО-КГ) исследования для выявления взаимосвязи между аритмиями, ГЛЖ и нарушением систолической и/или диастолической функцией сердца [82, 108, 142]. Гипертрофия миокарда вследствие перегрузки объемом и давлением характерна для диализных больных, поскольку ХПН обычно сопровождается тяжелой АГ. ГЛЖ, нарушение диастолической функции миокарда, нарушение релаксации, усугубляющиеся после тяжелых эпизодов артериальной гипотензии, что особенно характерно для ацетатного диализа,

за, ассоциируются с тяжелыми желудочковыми нарушениями ритма, представляющими значительную угрозу для жизни [128, 142].

Механизмы поражения сердца у больных на ГД многофакторны. Несомненно, влияние анемии, дизэлектролитемии, уремической интоксикации, АГ. При ХПН происходит существенное нарушение гемодинамики. Основным типом этого нарушения является гиперкинетический синдром [17], который характеризуется высоким сердечным индексом (СИ) при компенсаторном снижении общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС). Соотношение этих показателей определяет наличие и степень тяжести АГ. У меньшей части уремических больных, особенно при наличии неконтролируемой АГ, отмечается эукинетический синдром с преобладанием нарастания ОПСС на фоне снижения СИ [17]. При прогрессировании ХПН нарастает гиперальдостеронизм, при ЭХО-КГ-исследовании отмечается увеличение толщины межжелудочковой перегородки (МЖП), конечного диастолического объема (КДО), снижается ФВ ЛЖ [17].

Для подавляющего большинства пациентов с ХПН вследствие наличия АГ характерно развитие гипертрофии миокарда, что обусловлено перегрузкой объемом и давлением [70, 84, 166]. ГЛЖ представляет собой одну из серьезнейших кардиологических проблем у больных с ХПН, что во многом обусловлено ее важной ролью как в развитии различных сердечно-сосудистых осложнений, в том числе опасных для жизни нарушений ритма, так и в определении отдаленного прогноза [9, 60, 74, 110, 111]. Гипертрофия миокарда и дилатация желудочков являются структурными изменениями, предопределяющими развитие желудочковых нарушений ритма [14]. Частота выявления ГЛЖ при ЭХО-КГ-исследовании отчетливо коррелирует с выраженностью ХПН. При выраженной и терминальной стадии ХПН частота ГЛЖ составляет 76–92% [79, 110], а у пациентов, получающих лечение хроническим ГД, встречается в 45–76% случаев. При этом частота ее возрастает с увеличением продолжительности диализной терапии [65, 110].

ГЛЖ является важным фактором риска внезапной смерти, нарушений ритма, застойной СН и общей летальности [49, 60, 70, 74, 77, 94, 103, 111, 134] у диализных больных.

ГЛЖ играет неблагоприятную роль в развитии систолической и диастолической дисфункции миокарда ЛЖ и увеличенной эктопической активности [58, 59, 63, 81, 140, 145, 152, 166].

По данным исследований [139, 152], летальность пациентов с ХПН с ГЛЖ значительно превосходит таковую среди больных ХПН без ГЛЖ.

В развитии ГЛЖ при ХПН играют роль различные факторы. Обсуждается, например, влияние генетической предрасположенности [110], однако ключевую роль играют такие гемодинамические факторы, как перегрузка давлением и объемом, что приводит к формированию различных моделей гипертрофии [87, 110, 111]. Перегрузка давлением приводит к развитию концентрической гипертрофии, которая характеризуется утолщением стенок ЛЖ без увеличения размеров его полости. Такая модель гипертрофии встречается у 74% больных с ХПН, получающих лечение хроническим ГД [110], и сопровождается повышением ОПСС и малоизмененным сердечным выбросом. Концентрическая модель гипертрофии вследствие перегрузки давлением является следствием АГ, присутствующей у большинства пациентов с ХПН, получающих лечение хроническим ГД.

Перегрузка объемом сопровождается эксцентрической моделью гипертрофии, для которой характерно увеличение размера полости ЛЖ без выраженного утолщения его стенок [89, 105]. Такая модель ГЛЖ встречается у 26% больных с ХПН [110] и ассоциируется с увеличением сердечного выброса при нормальном или умеренно повышенном ОПСС [89, 146].

Встречается довольно большое количество вариантов комбинированного воздействия на миокард перегрузки давлением и объемом [70, 109, 110, 133, 146].

Наиболее распространенные причины перегрузки объемом при ХПН известны:

- 1) увеличение объема циркулирующей крови вследствие задержки натрия и воды;
- 2) анемия;
- 3) наличие артериовенозной фистулы.

Увеличение объема циркулирующей крови, развивающееся вследствие задержки натрия и воды, является важным фактором возникновения перегрузки ЛЖ объемом при ХПН, что сопровождается развитием ГЛЖ [110, 113]. Доказано, что значительная междиализная прибавка массы тела сопровождается увеличением индекса массы ЛЖ и конечно-диастолического размера ЛЖ, которые играют важную роль в развитии ГЛЖ [111]. Адекватная пролонгированная коррекция гиперволемии может привести к обратному развитию возникающей дилатации ЛЖ и уменьшению массы миокарда ЛЖ [110].

Анемия приводит к снижению вязкости крови и ОПСС вследствие гипоксической вазодилатации [110, 153]. Данные эффекты вызывают увеличение ударного объема и повышение ЧСС, что сопровождается нарастанием минутного объема, возникновением перегрузки ЛЖ объемом и развитием его дилатации и/или гипертрофии. Этот процесс приводит к снижению

растяжимости ЛЖ и способствует развитию дисфункции ЛЖ [111]. Коррекция анемии с помощью человеческого рекомбинантного эритропоэтина вызывает регрессию дилатации и гипертрофии [113, 153].

Артериовенозная фистула представляет собой участок циркуляции крови с низким периферическим сопротивлением. При большой величине шунтового потока длительность системной циркуляции уменьшается, а венозный возврат крови, УО и ЧСС увеличиваются, что приводит к развитию перегрузки ЛЖ объемом и гипертрофии миокарда. Клинически это проявляется быстрым нарастанием признаков СН [11, 110].

Наряду с гемодинамическими факторами в генезе ГЛЖ определенную роль играют симпатическая и ренин-ангиотензиновая системы [61, 67, 71, 72, 138, 151, 154]. Существует мнение, что катехоламины и ангиотензин-II служат сигналами, определяющими развитие ГЛЖ при ХПН. Не случайно представлены доказательства регрессии ГЛЖ при ХПН под влиянием ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) [67].

Важное место в генезе ГЛЖ отводится вторичному гиперпаратиреозу [111, 120, 136]. Показано, что избыток паратиреоидного гормона (ПТГ) приводит к увеличению поступления кальция внутрь кардиомиоцитов, что обуславливает сокращение сроков их жизни и способствует развитию фибротических и кальцифицирующих изменений миокардиального матрикса [54, 110]. В ходе коррекции уровня ПТГ у больных с ХПН с гиперпаратиреозом с помощью кальцитриола наблюдается достоверное уменьшение индекса массы миокарда ЛЖ [120]. Гиперпаратиреоз приводит к формированию асимметричной септальной гипертрофии [110], когда соотношение толщины свободной стенки ЛЖ больше 1,3–1,5 см.

Особенностью развития ГЛЖ у диализных больных является зависимость от адекватности ГД. Отмечена корреляция между индексом адекватности диализа КТ/V и индексом массы ЛЖ, его конечным диастолическим размером и дисфункцией миокарда. Так, в группе больных с индексом КТ/V < 1,1 в 2 раза чаще встречается диастолическая дисфункция миокарда ЛЖ как следствие ГЛЖ [111].

Кроме того, отмечается взаимосвязь между дилатацией ЛЖ и гипоальбуминемией как показателя недостаточного питания у диализных больных [111].

Основываясь на многочисленных исследованиях, можно рассматривать ГЛЖ изначально как компенсаторный структурный ответ на гемодинамическую перегрузку давлением и/или объемом [42, 77, 110, 146]. Дальнейшее прогрес-

сирование процесса сопровождается «перехлестом» компенсации, при этом развиваются нарушения систолической и диастолической функции сердца, а также коронарной гемодинамики и электрической активности сердца, что клинически проявляется тяжелыми нарушениями ритма и признаками СН [77, 81, 134, 135, 146].

Частота нарушений систолической функции ЛЖ при ХПН, по данным различных авторов, колеблется от 32 до 62% [65, 85, 110, 130]. Эти нарушения характеризуются снижением фракции изгнания и скорости циркулярного укорочения ЛЖ, а также изменениями отношения систолического давления в ЛЖ к его объему [85, 110].

В развитии нарушений систолической функции ЛЖ у части больных с ХПН важная роль отводится ГЛЖ [110]. По мере развития гипертрофии нарушается систолическая функция ЛЖ, что сначала проявляется при физических нагрузках, а в последующем и в покое. Показано, что систолическая дисфункция миокарда является одним из наиболее важных факторов возникновения комплексных аритмий по сравнению с самой процедурой диализа или уремией у больных с ХПН [108, 128]. При систолической дисфункции ЛЖ происходит снижение электрической активности и механические нарушения сокращения миокарда [95]. Наряду со снижением сократительной способности миокарда, коррелирующей, по мнению ряда исследователей, с частотой возникновения аритмий [97], в развитии систолических нарушений ЛЖ важную роль играют развивающиеся при его гипертрофии нарушения наполнения ЛЖ и изменения коронарного кровообращения [42, 54, 126].

Нарушения диастолической функции ЛЖ выявляются у большинства больных с ХПН. Диастолическая дисфункция при ГЛЖ у диализных больных встречается в 58 % случаев [66, 81]. К факторам, участвующим в развитии нарушений диастолической функции при ГЛЖ, относят дилатацию ЛЖ, миокардиальный фиброз и кальцификацию, нарушение взаимного расположения кардиомиоцитов, изменения внутри- и внеклеточного баланса кальция, субэндокардиальную ишемию и нарушения проведения электрического импульса [4, 6, 26, 51, 75, 126, 137], что клинически проявляется возникновением комплексных нарушений ритма [92, 142].

Диастолическая функция при ГЛЖ бывает нарушена в большей степени, нежели систолическая [66]. В этих случаях часты осложнения в междиализный период — гипотония, аритмии и внезапная смерть — как следствие уменьшенной растяжимости ЛЖ. Эти осложнения возни-

кают вследствие критического уменьшения давления заполнения сердца во время ультрафильтрации [168]. По результатам Эхо КГ у пациентов с гипотонией при диализной терапии выявлены: уменьшение протодиастолического давления в желудочках вследствие нарушенного расслабления в диастолическую фазу (заполнение желудочков происходит лишь вследствие сокращения предсердия) [168].

При ХПН ГЛЖ отводится важное место в развитии повышенной эктопической активности [19, 42, 94, 121, 165, 166]. В ряде сообщений указывается на более высокую частоту выявления желудочковых нарушений ритма у пациентов на ГД с ГЛЖ по сравнению с больными без признаков гипертрофии [165]. Отмечено также, что у первых чаще, чем у лиц с ХПН без гипертрофии, выявляются желудочковые аритмии высоких градаций [58, 94]. Определенная в ряде исследований тесная корреляция ГЛЖ с увеличенным риском внезапной смерти может быть связана с повышенной желудочковой эктопической активностью у этой категории больных [165]. Высокую частоту желудочковых нарушений ритма у пациентов с ГЛЖ связывают с электрофизиологическими нарушениями, развивающимися вследствие процессов ремоделирования кардиомиоцитов и коллагенового матрикса миокарда [54, 94, 136].

Возникновение и прогрессирование ГЛЖ осуществляется через изменения кардиомиоцитов, интрамуральных коронарных артерий и интерстиция [9]. При этом нарушается сбалансированное равновесие между ними [21, 54, 77, 119, 145, 146, 147, 151, 155, 163].

Важной частью патологии миокарда при ХПН является изменение коллагенового матрикса, а именно, интерстициальная и периваскулярная аккумуляция коллагена с развитием интерстициального фиброза. Фиброз миокарда при ХПН может быть как заместительным вследствие замены некротизированных в процессе ишемии кардиомиоцитов интерстициальной тканью, так и реактивным, являющимся следствием активации интерстициальных фибробластов под влиянием гемодинамических и не гемодинамических (гиперпаратиреоз, влияние ренин-ангиотензиновой системы) воздействий [117]. Активация фибробластов при ХПН приводит к увеличению в них синтеза коллагена, что в сочетании с нарушением процессов дегидратации синтезированного коллагена составляет основу фиброзных изменений миокарда [54]. Последнее является одним из патогенетических объяснений повышенного риска развития преимущественно желудочковых нарушений ритма у больных с ХПН, получающих лечение хроническим ГД, с АГ и ГЛЖ.

Данные изменения находят отражение в клинической картине у больных с ХПН. По данным ряда авторов [65, 85, 110, 130], у 53–68% больных на ГД выявляются различные нарушения систолической и диастолической функции ЛЖ, что является общепризнанной предпосылкой развития аритмий [110, 128, 142].

Помимо синдиализных аритмий, выделяют аритмии междиализного периода [24]. Такие нарушения ритма развиваются, как правило, в рамках диализной кардиомиопатии (ДК), перикардита, уремического гиперпаратиреоза и ишемической болезни сердца (ИБС) или бывают обусловлены неадекватным диализом (синдром недодиализа) и несоблюдением водно-электролитного режима [24, 32, 101, 120, 168].

Среди нарушений ритма сердца, которые характерны как для гипертрофической, так и для дилатационной форм ДК, регистрируются синусовая аритмия, ЖЭ и НЭ, нарушения проводимости [24]. Хотя аритмии встречаются при обеих формах ДК, однако, при гипертрофической форме ДК они встречаются значительно чаще, что связано с электрической нестабильностью миокарда, характерной для выраженной ГЛЖ.

Уремический гиперпаратиреоз также способствует риску возникновения нарушений ритма и проводимости вследствие кальциноза проводящей системы [24]. Существует прямая зависимость между частотой аритмий, концентрацией паратиреоидного гормона в крови и величиной произведения «кальций×фосфор» [24, 97, 141].

У 8–17% пациентов с ХПН, получающих лечение хроническим ГД, обнаруживаются различные варианты перикардиальных нарушений, проявляющихся клинически [32, 79, 81, 90, 93, 110, 117]. Встречающиеся в клинической картине перикардита нарушения ритма, преимущественно фибрилляция предсердий, наджелудочковые тахикардии и экстрасистолы, более характерны для «диализного» перикардита, чем для перикардита в додиализную стадию ХПН и значительно ухудшают прогноз течения заболевания [95].

Большое внимание в последние годы уделяется взаимосвязи между интервала Q–T и риском возникновения желудочковых аритмий [8, 70, 73, 82, 97, 106, 124, 157].

Анализ вариабельности интервала Q–T является одним из относительно простых и легко воспроизводимых методов прогнозирования потенциально опасных аритмий [14, 41]. Выявление увеличенной дисперсии интервала Q–T, как свидетельство негомогенной реполяризации желудочков, позволяет выделить группу больных с повышенным риском развития таких

осложнений, как желудочковая тахикардия типа Torsade de Pointes, фибрилляции желудочков, внезапная смерть и синкопальные состояния [14, 22, 41, 68, 102].

Несмотря на совершенствование диализной технологии, пациенты, нуждающиеся в поддержании жизни с помощью хронического диализа, продолжают умирать преждевременно [156].

Непосредственные причины внезапной смерти больных, находящихся на ГД, недостаточно ясны. Проводимое у диализных больных СМ ЭКГ обнаруживает высокую частоту желудочковой аритмии высоких градаций по классификации Lown и нарушений ритма во время процедуры ГД и сразу после ее окончания [150, 156].

Интервал Q–T является мерой продолжительности желудочковой деполяризации и реполяризации. Удлинение интервала Q–T предупреждает о риске кардиоваскулярной смерти [68, 102, 157]. Дисперсия интервала Q–T указывает на изменчивость желудочковой реполяризации и повышена у различных групп больных высокого риска таких, как больные с сахарным диабетом, пациенты с СН и эссенциальной АГ, у которых дисперсия интервала Q–T коррелирует с индексом массы ЛЖ. Следовательно, повышается значимость дальнейшего более детального изучения взаимосвязи между дисперсией интервала Q–T и риском внезапной смерти [8, 68, 102, 157].

Дисперсия интервала Q–T встречается у 61% диализных больных [97].

Максимальный Q–T интервал ($Q-T_{c\max}$) и дисперсия интервала Q–T были значительно выше у диализных больных по сравнению с группой здоровых людей, причем как перед процедурой ГД, так и непосредственно после ее окончания [96, 106, 124, 157]. В подгруппе больных с ХПН, страдающих также ИБС, дисперсия интервала Q–T была значительно выше после диализа, чем у больных с ХПН без ИБС. Однако у больных без ИБС изменения дисперсии интервала Q–T и $Q-T_{c\max}$ в период диализа и в ближайшее последиализное время остаются значительными, что позволяет сделать предположение, что сам процесс диализа способен вызвать данные изменения [68, 157].

Электролитные нарушения у диализных больных и их корреляция с изменениями $Q-T_{c\max}$ и/или дисперсией интервала Q–T трактуется неодинаково различными авторами [70, 73, 96, 157]. Одни доказывают, что между электролитными изменениями и дисперсией интервала Q–T нет корреляции [157]. По мнению других исследователей, такая корреляция есть и особенно подчеркивается взаимосвязь между дисперсией интервала Q–T и нарушени-

ями обмена калия и кальция. А именно, укорочение интервала Q—Т коррелирует с увеличением содержания кальция в крови в период проведения диализа, удлинение интервала Q—Т связано с уменьшением уровня калия в сыворотке крови за период диализа [68, 70, 73, 96, 102].

Изучались различные факторы, такие как диастолическое АД, объем ультрафильтрации, возраст, постдиализный уровень бикарбоната крови, наличие ГЛЖ, их возможное влияние на дисперсию интервала Q—Т [102, 157]. Изменения диастолического АД, постдиализный уровень бикарбоната в крови и индекс массы ЛЖ коррелируют с постдиализной дисперсией интервала Q—Т [102, 157].

Повышение дисперсии интервала Q—Т у диализных больных особенно в ближайший постдиализный период приводит к развитию острого инфаркта миокарда и фатальных желудочковых нарушений ритма [157]. Дисперсия интервала Q—Т свидетельствует о негомогенности электрофизиологических свойств миокарда, процессов реполяризации и предрасположенности к развитию желудочковых тахикардий [68, 102, 127, 150]. Результаты исследований дали основание предполагать, что диализные больные могут быть отнесены к группе высокого риска возникновения аритмий по механизму re-entry, и этот риск значительно возрастает в первые часы после окончания процедуры диализа [68, 157]. Механизм, ответственный за увеличение дисперсии интервала Q—Т после диализа, окончательно не ясен, но может отражать наличие ишемии миокарда у больных с известной ИБС или изменения кислотно-щелочного баланса у больных без ИБС [68, 157]. Отмечается, что высокий уровень дисперсии интервала Q—Т отражает наличие ГЛЖ у диализных пациентов [68, 102, 157].

Таким образом, у диализных больных повышен риск внезапной кардиальной смерти, особенно в ближайшие часы после окончания процедуры диализа, когда увеличивается частота желудочковых нарушений ритма вследствие высокой дисперсии интервала Q—Т. Повышен риск и острого инфаркта миокарда, особенно его аритмогенного варианта сразу после окончания процедуры ГД также по причине высоких колебаний интервала Q—Т [106]. Поэтому дальнейшее углубленное изучение причин возникновения и методов предотвращения повышенной дисперсии интервала Q—Т у больных с ХПН, получающих лечение хроническим ГД, приобретает большую значимость с целью уменьшения риска внезапной аритмогенной смерти и таким образом продления жизни данной группы пациентов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Алави А.А., Рябыкина Г.В., Заруба А.Ю. и др. Изменения на ЭКГ при проведении гемодиализа с использованием концентрата диализирующего раствора с различным содержанием калия у больных с хронической почечной недостаточностью и нормокалиемией // Тер. арх.—1993.—№ 4.—С. 58–60.
2. Алави А.А., Рябыкина Г.В., Заруба А.Ю. и др. Изменения ЭКГ, обусловленные колебаниями концентрации калия в плазме крови при проведении хронического гемодиализа // Кардиология.—1995.—№ 2.—С. 59–62.
3. Балякина Е.В., Атахонов Ш.Э., Попов Е.Г. и др. Функциональные характеристики тромбоцитов у больных гипертонической болезнью с «немой» ишемией миокарда // Тер. арх.—1994.—№ 11.—С. 72–76.
4. Бобров В.А., Коношевич С.Н., Поливода С.Н. Функция сердца в период диастолы у больного гипертонической болезнью с различной массой левого желудочка при велоэргометрии // Кардиология.—1989.—№ 11.—С. 104–107.
5. Волков М.М. Факторы течения заболевания, влияющие на выживаемость больных на хроническом гемодиализе // Нефрология.—1997.—Т. 1, № 4.—С. 43–50.
6. Глотов М.И., Мазур Н.А. Диастолическая функция левого желудочка у больных гипертонической болезнью // Кардиология.—1994.—№ 1–2.—С. 89–93.
7. Гургенян С.В., Микаелян Р.С., Микаелян Е.С. и др. Состояние гемодинамики, функции и перфузии миокарда у больных артериальной гипертензией с различной степенью гипертрофии левого желудочка // Кардиология.—1991.—№ 2.—С. 64–67.
8. Дощицин В.Л. Внезапная аритмическая смерть // Клин. мед.—1992.—№ 9–10.—С. 30–34.
9. Дядык А.И., Багрий А.Э., Лебедев И.А. и др. Гипертрофия левого желудочка сердца у больных с хронической почечной недостаточностью // Кардиология.—1997.—№ 2.—С. 76–82.
10. Дядык А.И., Багрий А.Э., Яровая Н.Ф. и др. Ишемическая болезнь сердца у больных с хронической почечной недостаточностью // Тер. арх.—1998.—№ 6.—С. 74–77.
11. Енькина Т.Н., Лукичев Б.Г., Енькин А.А. и др. Коррекция кровотока по артерио-венозной фистуле как метод лечения сердечной недостаточности у больных с хронической почечной недостаточностью на гемодиализе // Нефрология.—1999.—Т. 3, № 1.—С. 39–43.
12. Ермоленко В.М., Лялин С.Н., Трошина И.И. О распространенности хронической почечной недостаточности // Сов. мед.—1981.—№ 1.—С. 24–27.
13. Ермоленко В.М. Хронический гемодиализ.—М.: Медицина, 1982.—278 с.
14. Иванов Г.Г., Сметнев А.С., Сыркин А.П. и др. Основные механизмы, принципы прогноза и профилактики внезапной сердечной смерти // Кардиология.—1998.—№ 12.—С. 64–73.
15. Карпов Р.С., Павлюкова Е.Н., Мордовин В.Ф. и др. Изучение перфузии миокарда у больных гипертонической болезнью // Кардиология.—1992.—№ 3.—С. 40–42.
16. Коношкова Р.Л., Михеева К.В. Выявление нарушений ритма и ишемических изменений миокарда с помощью суточного кардиомониторирования у больных с хронической почечной недостаточностью, получающих лечение хроническим гемодиализом // Нефрология.—1999.—Т. 3, № 1.—С. 80–82.
17. Константинов Ю.В., Шулуто Б.И., Цанова К.А. и др. Нужны ли больным с хронической почечной недостаточностью сердечные гликозиды? // Тер. арх.—1992.—№ 10.—С. 114–117.

18. Кушаковский М.С. Аритмии сердца.—СПб. : Гиппократ, 1992.—543 с.
19. Лазутин В.К., Нычкина Т.Н., Литвинцев В.П. и др. Клиническое значение нарушений сердечного ритма у больных гипертонической болезнью // Кардиология.—1991.—№ 4.—С. 71–73.
20. Либис Р.А., Прокофьев А.Б., Коц Я.И. Оценка качества жизни у больных с аритмиями // Кардиология.—1998.—№ 3.—С. 89–93.
21. Меерсон Ф.З., Диденко В.В. Роль клеточных онкогенов в развитии адаптации сердца к повышенной нагрузке и ишемии // Кардиология.—1992.—№ 2.—С. 82–90.
22. Медведева В.Н., Кононович Ю.К., Медведев В.Н. и др. Наследственный феномен и синдром удлиненного интервала QT // Кардиология.—1998.—№ 1.—С. 89–90.
23. Мельник М.К., Шилов А.М., Трофимов В.К. и др. Синдром удлиненного интервала QT (обзор литературы) // Клин. вестн.—1996.—№ 1.—С. 26–29.
24. Николаев А.Ю., Милованов Ю.С. Лечение почечной недостаточности.—М.: МИА, 1999.—362 с.
25. Орлов В.Н. Руководство по электрокардиографии.—М.: МИА, 1997.—326 с.
26. Осипов М.А., Башинский С.Е., Барт Б.Я. Оценка диастолической функции левого желудочка при гипертоническом сердце методом доплер-эхокардиографии до и после внутривенного введения верапамила // Кардиология.—1991.—№ 4.—С. 12–15.
27. Петрова Н.Н., Тимофеев М.М., Челноков Б.Н. и др. Эффективность гемодиализа и качества жизни больных // Нефрология.—1997.—Т. 1, № 3.—С. 77–82.
28. Петрова Н.Н. Психотерапия больных с хронической почечной недостаточностью, получающих лечение методом гемодиализа // Нефрология.—1998.—Т. 2, № 2.—С. 43–47.
29. Петрова Н.Н., Васильева И.А., Гаврик С.Л. Качество жизни больных при лечении перитонеальным гемодиализом и перитонеальным гемодиализом // Нефрология.—1999.—Т. 3, № 1.—С. 80–82.
30. Рябов С.И., Котовой Ю.О. Особенности гипертонического синдрома при хронической недостаточности // Артериальные гипертензии / Под ред. Б.И. Шулуток.—Л., 1988.—С. 106–112.
31. Рябов С.И., Шостка Г.Д., Спиридонов В.Н. и др. Бикарбонатный гемодиализ в терапии хронической почечной недостаточности // Тер. арх.—1988.—№ 5.—С. 76–80.
32. Рябов С.И. Лечение хронической почечной недостаточности.—СПб., 1997.—448 с.
33. Рябов С.И. Изменения частоты и особенностей почечной недостаточности в Санкт-Петербурге в последние годы // Нефрология.—1997.—Т. 1, № 3.—С. 70–77.
34. Савельева И.В., Бакалов С.А., Голицын С.П. Стратификация больных с желудочковыми аритмиями по группам риска внезапной смерти // Кардиология.—1997.—№ 8.—С. 82–90.
35. Савченко Н.Е., Пилотович В.С. Эпидемиология хронической почечной недостаточности в Белоруссии // Всесоюзный съезд нефрологов, 2-й. Тез. докл.—М.—Л., 1980.—С. 182–186.
36. Сметнев А.С., Жаринов О.И., Чубучный В.Н. Вариабельность ритма сердца, желудочковые аритмии и риск внезапной смерти // Кардиология.—1985.—№ 4.—С. 49–51.
37. Смирнов А.В. Частота клинических проявлений атеросклероза у больных на гемодиализе // Нефрология. Сб. материалов рабочего совещания нефрологов Северо-Запада России, 16 мая 1996.—СПб., 1996.—С. 45–47.
38. Смирнов А.В., Козлов В.В. Клинические проявления атеросклероза у больных на гемодиализе // Нефрология.—1998.—Т. 2, № 2.—С. 68–77.
39. Смирнов А.В. Лечение нефротической и уремической дислипотеидемии // Нефрология.—1998.—Т. 2, № 3.—С. 22–30.
40. Соколов Е.О., Старкова Н.Т., Давыдов Н.С. и др. Синдром удлиненного интервала QT при диабетической нейропатии // Кардиология.—1998.—№ 1.—С. 39–42.
41. Степура О.Б., Остроумова О.Д., Курильченко М.Г. и др. Клиническая значимость изучения вариабельности процессов реполяризации по данным ЭКГ (по материалам XVII и XVIII конгрессов Европейского общества кардиологов) // Кардиология.—1997.—№ 7.—С. 73–76.
42. Филатова Н.П., Савина Л.В., Малышева Н.В. и др. Гипертрофия миокарда левого желудочка у больных с артериальной гипертензией: клинические особенности и прогностическое значение // Кардиология.—1993.—№ 6.—С. 34–38.
43. Фофанова Т.Ф., Юренев А.Л. «Немая» ишемия миокарда при артериальной гипертензии // Кардиология.—1992.—№ 9–10.—С. 70–74.
44. Шостка Г.Д., Тяги С. Течение хронической почечной недостаточности при ацетатном и бикарбонатном гемодиализе // Тер. арх.—1991.—№ 8.—С. 89–93.
45. Шостка Г.Д. Лечение хронической почечной недостаточности.—Вологда, 1989.—109 с.
46. Шостка Г.Д., Тяги С., Куликова А.И. и др. Эффект ацетата и бикарбоната на толерантность к гемодиализной терапии при хронической почечной недостаточности // Урол. и нефрол.—1990.—№ 6.—С. 39–44.
47. Шубис Ю.В. Лечение желудочковой экстрасистолии // Новости фармакотерапии.—1997.—№ 2.—С. 14–18.
48. Шулуток Б.И. Артериальная гипертензия при гломерулонефрите // Врач. дело.—1990.—№ 6.—С. 21–24.
49. Юренев А.Л., Геращенко Ю.С., Дубов П.Б. О прогнозе течения заболевания у больного гипертонической болезнью с коронарной недостаточностью // Тер. арх.—1994.—№ 4.—С. 9–11.
50. Юренев А.Л., De Quattro V., Дубов П.Б. и др. «Немая» ишемия у больных гипертонической болезнью // Кардиология.—1992.—№ 2.—С. 26–30.
51. Яновский Г.В., Стаднюк Л.А., Высоцкая Ж.М. и др. Диастолическое наполнение левого желудочка в зависимости от его гипертрофии у больных ишемической болезнью сердца // Кардиология.—1992.—№ 3.—С. 17–19.
52. Abe S., Voshizawa M., Yamamoto Y. et al. Electrocardiographic abnormalities in patients receiving hemodialysis // Amer. Heart J.—1998.—Vol. 136, № 2.—P. 364.
53. Ahmed R., Kiya F., Kitano K et al. Effects of combined changes in serum calcium and potassium on QT interval. A study by Holter electrocardiographic monitoring during hemodialysis // Jap. Heart J.—1987.—Vol. 28, № 6.—P. 813–828.
54. Amann K., Mall G., Ritz E. Myocardial interstitial fibrosis in uremia: is it relevant? // Nephrol. Dial. Transplant.—1994.—Vol. 9.—P. 127–128.
55. Arima S. The effect of blood pressure control on the progression of chronic glomerulonephritis associated with hypertension // Jap. J. Nephrol.—1991.—Vol. 41.—P. 65–71.
56. Bergesio F., Ciuti R., Salvadori M. et al. Are lipid abnormalities reliable cardiovascular risk factors in dialysis patients? // Int. J. Artif. Organs.—1989.—Vol. 12, N11.—P. 677–682.
57. Bleyer A.J., Russell G.B., Satko S.G. Sudden and cardiac death rates in hemodialysis patients // Kidney International.—1999.—Vol. 55, № 4.—P. 1553–1559.

58. Brown J.H., Hunt L.P., Vites N.P. et al. Comparative mortality from cardiovascular disease in patients with chronic renal failure // *Nephrol. Dial. Transplant.*—1994.—Vol. 9, № 8.—P. 1136–1142.
59. Brown J.H. Pre-transplant management of cardiovascular disease and bone disease // *Ibid.*—1995.—Vol. 10, Suppl.—P. S14–S19.
60. Buoncristiani U., Fagugli R., Cioa G. et al. Left ventricular hypertrophy in daily dialysis // *Miner Electrolyte Metab.*—1999.—Vol. 25.—P. 90–94.
61. Campese V.M. Is hypertension in chronic renal failure neurogenic in nature? // *Nephrol. Dial. Transplant.*—1994.—Vol. 9, № 7.—P. 741–742.
62. Cheung A.K., Wu L.L., Kabitz C. et al. Atherogenic lipids and lipoproteins in hemodialysis patients // *Amer. J. Kidney Dis.*—1993.—Vol. 22.—P. 271.
63. Cice G., Tagliamonte E., Ferrata L. et al. Complex ventricular arrhythmias and carvedilol: efficacy in hemodialyzed uremic patients // *Cardiologia.*—1998.—Vol. 43, № 6.—P. 597–604.
64. Cohle S.D., Graham M.A. Sudden death in hemodialysis patients // *J. Forensic Sciences.*—1985.—Vol. 30, № 1.—P. 158–166.
65. Covic A., Goldsmith D.J.A., Clayton P. et al. Long-term hemodialysis vs. renal transplantation: comparative influence on cardiac structure and function // *Nephrol. Dial. Transplant.*—1994.—Vol. 9.—P. 980–981.
66. Covic A., Goldsmith D.J.A., Georgescu G. et al. Echocardiographic findings in long-term, long-hour hemodialysis patient // *Clin. Nephrol.*—1996.—Vol. 45, № 2.—P. 104–110.
67. Crozier I.G., Richards A.M., Ikram H. et al. The renin-angiotensin system, ACE-inhibitors and cardiac structure // *The renin-angiotensin system* / Ed. J.R.S. Robertson, M.G. Nicholls.—1993.—Vol. 2.—P. 941–949.
68. Cupisti A., Galetta F., Morelli E. et al. Effect of hemodialysis on the dispersion of the QTc interval // *Nephron.*—1998.—Vol. 78, № 4.—P. 429–432.
69. Donadio J.V., Bergstralh E.J., Offerd K.P. et al. Clinical and histopathologic associations with impaired renal function in IgA nephropathy // *Clin. Nephrol.*—1994.—Vol. 41.—P. 65–71.
70. Douchet M.P., Couppie P., Chntrel F. et al. Diastolic dysfunction in chronic renal failure patients under hemodialysis // *Annales de Cardiologie et d'angiologie.*—1996.—Vol. 45, № 10.—P. 589–592.
71. Dzau V.J. The role of mechanical humoral factors in growth regulation of vascular smooth muscle and cardiac myocytes // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.*—1993.—Vol. 2.—P. 27–32.
72. Dzau V.J., Pratt R.E. Local cardiac, vascular and renal renin-angiotensin systems in physiology and diseases // *The renin-angiotensin system* / Ed. J.R.S. Robertson, M.G. Nicholls.—1993.—Vol. 1.
73. Erem C., Kulan K., Goldeli O. et al. Impact of hemodialysis on QT interval // *Acta Cardiologica.*—1995.—Vol. 50, № 3.—P. 177–185.
74. Foley R.N., Parfrey P.S., Kent G.M. et al. Long-term evolution of cardiomyopathy in dialysis patients // *Kidney Int.*—1998.—Vol. 54, № 5.—P. 1720–1725.
75. Fouad-Tarazi F.M. Ventricular diastolic function of the heart in systemic hypertension // *Amer. J. Cardiol.*—1990.—Vol. 65.—P. 85–88.
76. Fournier A., Esper N.E., Makdassi R. et al. Hypertension and progression of renal insufficiency // *Nephrol. Dial. Transplant.*—1994.—Vol. 9, Suppl. 3.—P. 28–34.
77. Frohlich E.D. The heart in hypertension // *Clin. Nephrol.*—1991.—Vol. 36.—P. 160–165.
78. Galpin C. Body image in end-stage renal failure // *Brit. J. Nurs.*—1992.—Vol. 1, № 1.—P. 21–23.
79. Gault M.H., Barret B.J. Dialysis therapy in patients with cardiac disease // *Cardiac dysfunction in chronic uremia* / Ed. P.S. Parfrey, J.D. Harnett.—Boston, 1992.—P. 273–275.
80. Grushka E., Garty J., Kristal B. et al. Cardiac arrhythmia in chronic renal failure. Holter monitoring during hemodialysis and intermittent peritoneal dialysis // *Israel Med. Sci.*—1990.—Vol. 26, № 7.—P. 376–382.
81. Hakim J.G., George A., Siziyo S. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy diastolic dysfunction and pericardial disease in patients on maintenance hemodialysis // *East. Afr. Med. J.*—1996.—Vol. 73, № 8.—P. 50–58.
82. Hampl H., Klopp H., Wolfgruber M. et al. Advantages of bicarbonate hemodialysis // *Artificial Organs.*—1982.—Vol. 6, № 4.—P. 410–416.
83. Hannedouche T.H., Albouze G., Chanvean P.H. et al. Effects of blood pressure and antihypertensive treatment on progression of advanced chronic renal failure // *Amer. J. Kidney Dis.*—1993.—Vol. 21, Suppl. 2.—P. 131–137.
84. Harnett J.D., Parfrey P.S., Griffiths S.M. et al. Left ventricular hypertrophy in end-stage renal disease // *Nephron.*—1988.—Vol. 48.—P. 107–115.
85. Harnett J.D., Parfrey P.S. The management of congestive heart failure in uremia patients // *Cardiac dysfunction in chronic uremia* / Ed. P.S. Parfrey, J.D. Harnett.—Boston, 1992.—P. 221–229.
86. Harris L.E., Luft F.C., Rudy D.W. et al. Clinical correlates of functional status in patients with chronic renal insufficiency // *Amer. J. Kidney Dis.*—1993.—Vol. 21, № 2.—P. 161–166.
87. Huchins G.M. Cardiac pathology in chronic renal failure // *Cardiac dysfunction in chronic uremia* / Ed. P.S. Parfrey, J.D. Harnett.—Boston, 1992.—P. 86–104.
88. Huting J. Progression of valvular sclerosis in end-stage renal disease treated by long-term peritoneal dialysis // *Clin. Cardiol.*—1992.—Vol. 15.—P. 745–750.
89. Huwer F.U., Pringle S.D., Macfarlane P.W. A new classification of left ventricular geometry in patients with cardiac disease based on M-mode echocardiography // *Amer. J. Cardiol.*—1992.—Vol. 70.—P. 681–688.
90. Jahn H. The cardiovascular system in uremia // *Nephrology* / Ed. A.M. Davison.—London, 1988.—P. 1026–1037.
91. Jassal S.V., Coulshed S.J., Douglas J.F. et al. Autonomic neuropathy predisposing to arrhythmias in hemodialysis patients // *Amer. J. Kidney Dis.*—1997.—Vol. 30, № 2.—P. 219–223.
92. Jeren-Strujic B., Raos V., Jeren T. et al. Comparative study of mitral annular calcification with cardiac arrhythmias in dialysis patients // *Collegium Antropologicum.*—1997.—Vol. 21, № 1.—P. 167–174.
93. Kane A., Diouf B., Niang A. et al. Echocardiographic data from chronic dialysis patients in Dakar // *Dakar Med.*—1997.—Vol. 42, № 1.—P. 25–29.
94. Kannel W.B., Cobb J. Left ventricular hypertrophy and mortality—results from the Framingham study // *Cardiology.*—1992.—Vol. 81.—P. 291–298.
95. Katz A.M. Heart failure. The heart and cardiovascular system / Ed. H.A. Fozzard.—New York, 1991.—P. 333–353.
96. Kayatas M., Erturk A., Muderrison H. et al. Acetate hemodialysis does not increase the frequency of arrhythmia in hemodialysis patients // *Artificial Organs.*—1998.—Vol. 22, № 9.—P. 781–784.
97. Kimura K., Tabei K., Asano Y. et al. Cardiac arrhythmias in hemodialysis patients. A study of incidence and contributory factors // *Nephron.*—1989.—Vol. 53, № 3.—P. 201–207.

98. Krivoshiev S., Kiriakow Z., Antonov S. Electrocardiographic changes in patients with chronic kidney failure treated by periodic hemodialysis // *Vutreshni Bolesti*.—1987.—Vol. 26, № 1.—P. 30–33.
99. Krivoshiev S., Kiriakow Z., Zlatarska S. et al. Prevention and treatment of cardiac rhythm disorders during hemodialysis // *Vutreshni Bolesti*.—1988.—Vol. 27, № 3.—P. 57–61.
100. Kuno T., Hibiya K., Shimada A. et al. Ventricular arrhythmia in patients on maintenance hemodialysis // *Jap. J. Nephrol.*—1986.—Vol. 28, № 9.—P. 1229–1235.
101. Kunz K., Dimitrov Y., Muller S. et al. Uremic cardiomyopathy // *Nephrol. Dial. Transplant.*—1998.—Vol. 13, № 14.—P. 39–43.
102. Kurosu M., Ando Y., Akimoto T. et al. Factors related to the QT prolongation in chronic renal failure // *Nippon Jinzo Gakkai Shi.*—1999.—Vol. 41, № 2.—P. 70–76.
103. Laragh G. Cardiac pathophysiology and its heterogeneity in patients with established hypertensive disease // *Amer. J. Med.*—1988.—Vol. 84.—P. 3–11.
104. Lazarus J.M., Denker B.M., Owen W.F. Hemodialysis // *The Kidney* / Ed. B.M. Brenner, 5th ed.—1996.—Vol. 2.—P. 2424–2506.
105. Leenen F.H.H. Left ventricular hypertrophy in hypertensive patients // *Amer. J. Med.*—1989.—Vol. 86.—P. 63–65.
106. de Lima J.J., Lopes H.F., Grupi C.J. et al. Blood pressure influences the occurrence of complex ventricular arrhythmia in hemodialysis patients // *Hypertension.*—1995.—Vol. 26, № 6 (Pt. 2).—P. 1200–1203.
107. de Lima J.J., Diamant J., Gianini S.O. et al. Plasma lipid profile and coronary artery disease in Brazilian hemodialysis patients // *Int. J. Cardiac.*—1995.—Vol. 48.—P. 163–166.
108. de Lima J.J., Vieira M.L., Lopes H.F. et al. Blood pressure and the risk of complex arrhythmia in renal insufficiency, hemodialysis and renal transplant patients // *Amer. J. Hypertension.*—1999.—Vol. 12, № 2 (Pt. 1).—P. 204–208.
109. London J.M., Fabiani F., Marehais S.J. et al. Uremic cardiomyopathy: an inadequate left ventricular hypertrophy // *Kidney Int.*—1987.—Vol. 31.—P. 973–980.
110. London J.M., Fabiani F. Left ventricular dysfunction in end-stage renal disease: Echocardiographic insights // *Cardiac dysfunction in chronic uremia* / Ed. P.S. Parfrey, J.D. Harnett.—Boston, 1992.—P. 117–137.
111. Lopez-Gomez J.M., Verde E., Perez-Garcia R. Blood pressure, left ventricular hypertrophy and long-term prognosis in hemodialysis patients // *Kidney Int.*—1998.—Vol. 68, Suppl.—P. S92–S98.
112. Lorincz I., Matyus J., Zilahi Z. et al. Effect of hemodialysis on QT dispersion in chronic uremia // *Oriasi Hetilap.*—1999.—Vol. 140, № 1.—P. 15–19.
113. Low I., Grutzmacher P., Bergmann M. et al. Echocardiographic finding in patients on maintenance hemodialysis substituted with recombinant human erythropoietin // *Clin. Nephrol.*—1989.—Vol. 31.—P. 26–30.
114. Lowric E.G., Lew N.L. Death risk in hemodialysis patients: the predictive value of commonly measured variables and an evaluation of death rate differences between facilities // *Amer. J. Kidney Dis.*—1990.—Vol. 15, № 5.—P. 458–482.
115. Luik A.J., van Kuijk W.H., Spek J. Effects of hypervolemia on interdialytic hemodynamics and blood pressure control in hemodialysis patients // *Amer. J. Kidney Dis.*—1997.—Vol. 30, № 4.—P. 466–474.
116. Makoff R., Dwyer J., Rocco M.V. Folic acid, pyridoxine, cobalamin and homocysteine and their relationship to cardiovascular disease in end-stage renal disease // *J. Renal. Nutr.*—1996.—Vol. 6, № 11.—P. 2–11.
117. Mall G., Huther W., Schneider J. et al. Diffuse intercardiomyocytic fibrosis in uremic patients // *Nephrol. Dial. Transplant.*—1990.—Vol. 5.—P. 39–44.
118. Man N.K., Zingroff J., Jungers P. Long-term hemodialysis // *Kluwer Academic Publishers. The Netherlands.*—1995.—P. 128.
119. Mancini G.B.J. Hypertension, hypertrophy and the coronary circulation // *Circulation.*—1991.—Vol. 83.—P. 1101–1103.
120. Massimetti C., Botti M., Capezuto A. et al. Effects of pharmacological correction of secondary hyperparathyroidism on cardiac function in hemodialysis patients // *Nephrol. Dial. Transplant.*—1994.—Vol. 9.—P. 911–912.
121. McLenachan G.M., Dakgia H.G. A review of rhythm disorders in cardiac hypertrophy // *Amer. J. Cardiol.*—1990.—Vol. 65.—P. 42–44.
122. Montagnac R., Defert P., Schillinger F. Psychological impact of periodic hemodialysis in the adult // *Nephron.*—1992.—Vol. 13, № 4.—P. 145–149.
123. Morales M.A., Gremigni C., Dattolo P. et al. Signal-averaged ECG abnormalities in hemodialysis patients. Role of dialysis // *Nephrol. Dial. Transplant.*—1998.—Vol. 13, № 3.—P. 668–673.
124. Morris S.T., Galiatsou E., Stewart G.A. et al. QT dispersion before and after hemodialysis // *J. Amer. Society Nephrol.*—1999.—Vol. 10, № 1.—P. 160–163.
125. Morrison G., Michelson E.L., Brown S. Mechanism and prevention of cardiac arrhythmias in chronic hemodialysis patients // *Kidney Int.*—1980.—Vol. 17.—P. 811–819.
126. Murakami T., Kawai Ch. Advances in the understanding of systolic and diastolic functions of the heart // *Int. J. Cardiol.*—1991.—Vol. 32.—P. 149–174.
127. Naso A., Bianco A., Molfese G. et al. Study of the arrhythmia in patients with chronic uremia in periodic hemodialysis with Holter dynamic electrocardiography // *Minerva Urologica e Nefrologica.*—1992.—Vol. 44, № 1.—P. 49–55.
128. Nishimura M., Tsuji Y., Kunishige et al. Clinical study of cardiac arrhythmia during hemodialysis. The first report: a case of calcium involvement in occurrence of ventricular premature beats // *Kokyu to Junkan-Respiration & Circulation.*—1987.—Vol. 35, № 11.—P. 1193–1198.
129. Oldrizzi L., Rugiu C., Debiase U. et al. The place of hypertension among the risk factors for renal function in chronic renal failure // *Amer. J. Kidney Dis.*—1993.—Vol. 21, Suppl. 2.—P. 119–123.
130. Palmer B.F., Henrich W.L. The effects of dialysis of left ventricular contractility // *Cardiac dysfunction in chronic uremia* / Ed. P.S. Parfrey, J.D. Harnett.—Boston.—P. 172–185.
131. Parfrey P.S., Griffiths S.M., Harnett J.D. et al. Outcome of congestive heart failure, dilated cardiomyopathy, hypertrophic hyperkinetic disease and ischaemic heart disease in dialysis patients // *Amer. J. Nephrol.*—1990.—Vol. 10.—P. 213–221.
132. Parfrey P.S., Harnett J.D. The management of cardiac disease in chronic uremia // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.*—1994.—Vol. 3.—P. 145–154.
133. Parfrey P.S., Harnett J.D. Clinical aspects of cardiomyopathy in dialysis patients // *Blood Purification.*—1994.—Vol. 12.—P. 267–274.
134. Parfrey P.S., Foley R.N., Harnett J.D. et al. Outcome and risk factors for left ventricular disorders in chronic uremia // *Nephrol. Dial. Transplant.*—1996.—Vol. 11, № 7.—P. 1277–1278.
135. Pfeffer M.A., Pfeffer I.M. Reversion cardiac hypertrophy in hypertension // *New Engl. J. Med.*—1990.—Vol. 322, № 19.—P. 1388–1390.
136. Pizzarelli F., Fabrizi F., Postorino M. et al. Parathyro-

- ideotomy and blood pressure in hemodialysis patients // *Nephron*.—1993.—Vol. 63.—P. 384–389.
137. Pouleur H. Abnormalities in cardiac relaxation and other forms of diastolic dysfunction. Congestive heart failure. Pathophysiology, diagnosis and comprehensive approach to management.—New-York-Budapest, 1994.—Vol. 5.—P. 68–82.
138. Pratt R.E., Dzau V.J. Trophic effects of angiotensin on blood vessels and heart // *The renin-angiotensin system* / Ed. J.R.S. Robertson, M.G. Nicholls.—1993.—Vol. 1.—P. 31.1–31.7.
139. Rain A.E.G., Margreiter R., Brunner F.P. et al. Report on management of renal failure in Europe XXII 1991 // *Nephrol. Dial. Transplant*.—1992.—Vol. 7.—P. 7–35.
140. Rain A.E.G. Hypertension and ischemic heart disease in renal transplant recipients // *Nephrol. Dial. Transplant*.—1995.—Vol. 10, Suppl. 1.—P. S95–S100.
141. Ramirez G., Brueggemeyer C.D., Newton J.L. Cardiac arrhythmias on hemodialysis in chronic renal failure patients // *Nephron*.—1984.—Vol. 36, № 4.—P. 212–218.
142. Redaelli B., Sforzini S., Limido D. Arrhythmia in uremic patients in hemodialysis treatment // *Giornale Italiano di Cardiologia*.—1990.—Vol. 20, № 5.—P. 495–499.
143. Redaelli B., Limido D., Beretta P. et al. Hemodialysis using a constant potassium gradient: rationale of a multicenter study // *Int. J. Artif. Organs*.—1995.—Vol. 18, № 11.—P. 731–734.
144. Redaelli B., Locatelli F., Limido D. et al. Effect of a new model of hemodialysis potassium removal on the control of ventricular arrhythmias // *Kidney Int*.—1996.—Vol. 50, № 2.—P. 609–617.
145. Ritz E., Deppisch R., Stier E. et al. Atherogenesis and cardiac death: are they related to dialysis procedure and biocompatibility? // *Nephrol. Dial. Transplant*.—1994.—Vol. 9, Suppl. 2.—P. 165–172.
146. Rossi M.A., Carillo S.V. Cardiac hypertrophy due to pressure and volume overload: distinctly different biological phenomena? // *Int. J. Cardiol*.—1991.—Vol. 31.—P. 133–149.
147. Rostand S.G., Rutshy E.A. Ischemic heart disease in chronic renal failure: demography, epidemiology and pathogenesis // *Cardiac dysfunction in chronic uremia* / Ed. P.S. Parfrey, J.D. Harnett.—Boston, 1992.—P. 54–66.
148. Rostand S.G., Rutsky E.A. Cardiac disease in dialysis patients // *Clinical Dialysis* / A.R. Nissenson, R.N. Fine, D.E. Gentile.—New York, 1995.—P. 652–698.
149. Roy L.F., Leeneh F.H. Therapy of hypertension in end-stage renal disease // *Cardiac dysfunction in chronic uremia* / Ed. P.S. Parfrey, J.D. Harnett. Boston.—P. 247–266.
150. Shapira O.M., Bar-Khayim Y. ECG changes and cardiac arrhythmias in chronic renal failure patients on hemodialysis // *J. Electrocardiology*.—1992.—Vol. 25, № 4.—P. 273–279.
151. Sharpe N. Cardiac remodeling in congestive heart failure // *Congestive heart failure. Pathophysiology, diagnosis and comprehensive approach to management*. New York — Budapest.—1994.—Vol. 6.—P. 83–94.
152. Silberger J.S., Barre P.E., Prichard S.S. et al. Impact of left ventricular hypertrophy on survival in end-stage renal disease // *Kidney Int*.—1989.—Vol. 36.—P. 286–290.
153. Silberger J.S., Rahal D.P., Patton R. et al. Role of anemia in the pathogenesis of left ventricular hypertrophy in end-stage renal disease // *Amer. J. Cardiol*.—1989.—Vol. 64.—P. 222–224.
154. Somers V.K., Anderson E.A., Mark A.L. Sympathetic neural mechanisms in human hypertension // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens*.—1993.—Vol. 2.—P. 96–105.
155. Staner B.E. Left ventricular hypertrophy, myocardial blood flow and coronary flow reserve // *Cardiol*.—1992.—Vol. 81.—P. 274–282.
156. Suzuki R., Sakai A., Kubo E. et al. A case report of aortic valve stenosis combined with complete A-V block during chronic hemodialysis // *Kyobu Geka-Japanese J. Thoracic Surgery*.—1993.—Vol. 46, № 6.—P. 528–531.
157. Suzuki R., Tsumura K., Inoue T. et al. QT interval prolongation in the patients receiving maintenance hemodialysis // *Clinic. Nephrol*.—1998.—Vol. 49, № 4.—P. 240–244.
158. Timio M., Lippi G., Venanzi C. et al. // *Cardioneurology* / Ed. M. Timio, V. Wizemann, S. Venanzl.—Assisi.—1995.—P. 331–336.
159. Tsakiris D., Simpson H.K.L., Jones E. et al. Report on management of renal failure in Europe, XXVI, 1995: rare disease in renal replacement therapy in the EDTA registry // *Abstracts XXXII Congress of the European Renal Association European dialysis and Transplant Association*. June 18–21, 1996.—Amsterdam, The Netherlands.—P. 1–2.
160. Tuncer C., Kulan K., Konisuoglu B. et al. Impact of hemodialysis on comprehensive ventricular repolarization // *Acta Cardiologia*.—1997.—Vol. 52, № 3.—P. 305–312.
161. United States Renal Data System 1992 Data Report // *Amer. J. Kidney Dis*.—1992.—Vol. 5, № 2.—P. 1–50.
162. United States Renal Data System 1999 Data Report // *Amer. J. Kidney Dis*.—1999.—Vol. 34, Suppl. 1.—P. S87–S94.
163. Weber K.T., Brilla C.G., Campbell S.E. Regulatory mechanisms of myocardial hypertrophy and fibrosis: results of in vivo study // *Cardiology*.—1992.—Vol. 81.—P. 266–273.
164. Weinranch L.A., D'Elia J.A., Gleason R.E. et al. Usefulness of left ventricular size and function in predicting survival in chronic dialysis patients with diabetes mellitus // *Amer. J. Cardiol*.—1992.—Vol. 70.—P. 300–303.
165. Wizemann V., Kramer W. Cardiac arrhythmias in end-stage renal disease: prevalence, risk factors and management // *Cardiac dysfunction in chronic uremia* / Ed. P.S. Parfrey, J.D. Harnett. Boston.—1992.—P. 67–81.
166. Wizemann V., Timio M., Alpert M.A. et al. Options in dialysis therapy: significant of cardiovascular findings // *Kidney Int*.—1993.—Vol. 43, № 40.—P. 85–91.
167. Wizemann V. Points to remember when dialysing the patient with coronary disease // *Nephrol. Dial. Transplant*.—1996.—Vol. 11, № 2.—P. 236–238.
168. Zucehelli M.D. Dialysis complications: anemia and cardiovascular problems // *International Conf. Nephrol*.—1995.—P. 117–122.

Поступила в редакцию 04.02.2000 г.

© А.Ш.Румянцев, Н.С.Гончарова, 2000
УДК 616.613-002-02-092

А.Ш.Румянцев, Н.С.Гончарова

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ПИЕЛОНЕФРИТА

A.Sh.Rumyantsev, N.S.Goncharova

ETIOLOGY AND PATHOGENESIS OF PYELONEPHRITIS

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

Ключевые слова: инфекция мочевыводящих путей, пиелонефрит, этиология, патогенез.

Key words: urinary tract infections, pyelonephritis, etiology, pathogenesis.

В современных руководствах по нефрологии можно встретить различные определения пиелонефрита (ПН). В связи с этим он попадает то в группу инфекций мочевых путей (ИМП), то в группу интерстициальных поражений почек [22, 70, 75]. Мы придерживаемся традиционных взглядов на данное заболевание: ПН — это неспецифический инфекционно-воспалительный процесс, протекающий преимущественно в лоханочно-чашечной системе почки и ее тубуло-интерстициальной зоне [2].

ПН хорошо знаком практическому врачу. Его распространенность в России достигает 100 человек на 100 тыс. населения [12], а при аутопсиях он выявляется у каждого двенадцатого умершего [3]. Среди больных всех возрастов большинство составляют женщины, соотношение между ними и мужчинами колеблется от 1:3 до 1:30 [13]. Впрочем, частота ПН среди мужчин нарастает после 40 лет, что в большинстве случаев связано с развитием у них доброкачественной гиперплазии предстательной железы [2].

Актуальность проблемы ХП обусловлена не только его широкой распространенностью, но и заметным изменением клинической картины за последние два десятилетия [7]. Значительно увеличилось (в 2–2,5 раза) число латентных форм, редко наступает полная ремиссия и излечение даже малосимптомных форм [7, 12, 17, 27]. Неэффективность терапии необструктивного ПН связана с развитием полиантибиотикорезистентности, наличием L-форм бактерий или реинфекции новым возбудителем, снижением общей резистентности организма [12, 14, 20, 27, 42, 48].

Среди многочисленных факторов, обуславливающих развитие ПН, приоритетное значение имеют биологические свойства микроорганизмов, колонизирующих почечную ткань и нарушения уродинамики.

Уропатогенные микроорганизмы. Среди возбудителей ПН преобладает грамотрицательная флора, которая высевается, в среднем, в 80% случаев [20]. По данным M.G.Bergeron [27], отмечается постепенное увеличение доли грамположительной флоры (*Enterococci*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Corinebacterium* группы D2). Так в 1987–1989 гг. при ПН грамположительные бактерии высевались в 28%, а в 1995 г. частота их выделения увеличилась до 32,3%. В целом среди возбудителей ПН лидирует *E.coli*, которая обнаруживается примерно у 80% пациентов [4, 6, 27, 36, 60, 71, 76]. На втором месте, по данным разных авторов, находится *Proteus mirabilis* — 14–16% [20], *Enterococci* — 21% [3], *Klebsiella pneumoniae* — в 12–15% [60].

При неосложненном ПН наиболее часто встречаются: *E.coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *S.saprophyticus*, *S.epidermidis*. При осложненном ПН высеваются *E.coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Pseudomonas* spp., *Serratia* spp., *Enterococcus* spp., *Staphylococcus* spp., *Candida* [39, 57].

Возрастные особенности заключаются в следующем: среди молодых пациентов наиболее распространенным возбудителем ПН является *E.coli*, у пожилых больных чаще обнаруживаются *Enterobacteriaceae* других групп, *Enterococci* и *Staphylococci* [80]. *Proteus* инфекция довольно часто встречается у мальчиков в возрасте 1–12 лет, а *Streptococcus faecalis* — у пожилых мужчин с гиперплазией предстательной железы [70]. ПН, обусловленный анаэробами, наблюдается при обструкции мочевыводящих путей (МВП) злокачественными опухолями, которые способствуют местному снижению содержания кислорода [70]. Тип возбудителя отчасти определяется тяжестью функциональных нарушений у пожилых, наличием анатомических аномалий

мочеполового тракта, использованием мочевого катетера [80].

ИМП, вызванные *Candida*, в основном наблюдаются у больных с сахарным диабетом, тяжелооболеченных, длительно получающих антибиотики широкого спектра действия, при лечении кортикостероидами, иммунодепрессантами, цитостатиками и любых других пациентов с иммунодефицитом иного генеза и длительно стоящим катетером [34, 56, 77]. Клинически кандидозная инфекция может проявиться бессимптомной бактериурией (ББ), септицемией, ПН; грибковые bezoary способны вызвать обструкцию мочеточников при поражении верхних мочевых путей [34]. В последнее время в связи с появлением новых диагностических методов возросла роль *Ureaplasma urealyticum* в генезе ПН [20].

Вирусный ПН встречается в основном у детей в период эпидемии гриппа группы А. В начале заболевания он характеризуется абактериальным течением, однако уже через 4–5 дней присоединяется условно-патогенная флора (чаще *E.coli*) [7, 20].

Различные виды возбудителей по-своему влияют на характер течения заболевания. Например, обнаружение *Proteus mirabilis* ассоциируется с мочекаменной болезнью (МКБ). В США на сегодняшний день колиморфные бактерии (*Escherichia*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Citrobacter*) и *Proteus* в 29% вызывают нозокомиальные инфекции [42]. ПН, вызванный *Pseudomonas aeruginosa*, также относят к госпитальным инфекциям, его отличает хроническое бессимптомное течение [70]. В США из 40 млн ежегодных госпитализаций в стационар в 5% случаев или у 2,5 млн пациентов отмечали хотя бы одну госпитальную инфекцию [42].

Колиморфные бактерии и *Proteus* являются основной причиной нозокомиальных инфекций [27] приблизительно у 600 тыс. пациентов в год. Эта группа возбудителей ответственна в 46% за ИМП, в 30% — за пневмонию, в 24% — за хирургические осложнения и в 17% — за бактериемию. *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Pseudomonas* обладают высокой устойчивостью к антисептикам и дезинфектантам, что затрудняет борьбу с ними. Они могут находиться в больничной пище, особенно в салатах, на любом оборудовании, в том числе аппаратуре для искусственной вентиляции легких и гемодиализа, в растворах глюкозы для парентерального использования. Важным источником инфекции является медицинский персонал, роль которого в переносе бактерий является ведущей [31, 42]. Факторы риска развития внутрибольничных инфекций подразделяют на 2 группы:

1. Экзогенные факторы: хирургическое вмешательство; прием стероидов; химиотерапия

омепразолом и сукральфатом; наркомания, длительно стоящие мочевые, венозные и артериальные катетеры, интубация трахеи; поступление в больницу в экстренном порядке.

2. Эндогенные факторы: тяжесть сопутствующей патологии (в частности — вирусного гепатита), степень функциональных расстройств, трансплантация органов [24].

Доказано, что длительность госпитализации коррелирует со степенью колонизации кишечника госпитальными штаммами бактерий [42, 74]. Мочевая флора при поступлении в стационар за 2–3 сут может замещаться на внутрибольничные резистентные штаммы.

При изучении данных посева мочи от амбулаторных больных, пациентов обычных отделений и больных реанимационных отделений при остром ПН отчетливо прослеживается тенденция к увеличению роли *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Pseudomonas*, *Enterococci* у последней группы.

Огромное эпидемиологическое значение имеет идентификация госпитальных штаммов и их источника. Ранее использовались фенотипические методы определения, включавшие биотипирование (биохимические профили), антибиотикограммы, фаготипирование. Недавно появились методы генотипирования, такие как определение плазмидных профилей, анализ полиморфизма ДНК и полимеразная цепная реакция [42].

В диагностике ПН по-прежнему огромное значение имеют количественные методы оценки бактериурии. Достоверность этих методов зависит от выраженности симптомов воспаления мочевых путей, от техники сбора мочи и от вида возбудителя [70]. При высеве монокультуры грамотрицательные бациллы в титре более 10^5 /мл достоверность ИМП подтверждается в 92%, при обнаружении грамположительной флоры в том же титре достоверность составляет всего 70%. При высеве возбудителя в титре 10^3 – 10^5 /мл чувствительность для грамотрицательной флоры составляет 74%, а для грамположительной — 30% [70]. Высев возбудителя в титре менее 10^5 /мл (недиагностический) при наличии ПН может быть связан с острым уретритом, антибиотикотерапией, быстрым мочеиспусканием, выраженной закисленностью мочи, обструкцией МВП [70]. Следует иметь в виду, что бактерии, заселяющие кожу промежности, дистальную часть уретры и влагалище, часто являются контаминантами мочи. К ним относятся: *Staphylococcus epidermidis*, *Corynebacteria* (diphtheroides), *Lactobacillus*, *Gardnerella vaginalis*, *Anaerobic bacteria*. Однако эти микроорганизмы крайне редко выявляют при ПН [70]. Трудности в интерпретации анализов возникают приблизительно у 20% женщин, у которых

Enterobacteriaceae обнаруживаются не только в моче, но и во влагалище [70].

Как правило, ПН вызван одним возбудителем. Полимикробные инфекции могут наблюдаться в следующих случаях: при длительно стоящем мочевом катетере или других инородных телах (конкременты), нейрогенном мочевом пузыре, фистуле между мочевым, гастроинтестинальным и/или генитальным трактами. Если признаки перечисленных расстройств отсутствуют, выделение двух микробов и более из мочи свидетельствует о контаминации [70].

Особенности возбудителей ПН. На настоящий момент *E.coli* является наиболее изученным возбудителем ПН. Какие-либо морфологические особенности уропатогенных *E.coli* не обнаружены [53]. Их дифференцировка основана на различиях в структуре поверхностных антигенов: липополисахаридного О-АГ, капсульного полисахаридного К-АГ и жгутикового Н-АГ.

Вирулентные факторы, определяющие уропатогенность *E.coli* (особенно продукция α -гемолизина и цитотоксического фактора некроза опухоли), наиболее часто встречаются у штаммов: O1, O2, O4, O6, O7, O14, O18, O22, O75, O83 и K1, K2, K3, K12, K13. Эти штаммы с одинаковой частотой обнаруживаются в различных частях света у больных с ПН [30, 70].

Уропатогенные штаммы *E.coli* способны синтезировать факторы вирулентности, которые помогают микроорганизму устоять против защитных механизмов макроорганизма, колонизировать МВП, вызвать повреждение ткани почек и персистировать, приводя к хронизации процесса.

Наиболее важными вирулентными факторами в патогенезе ПН являются адгезины: пили I типа — маннозрезистентные гемагглютинины (МРГА) и пили II типа — маннозчувствительные гемагглютинины (МЧГА) [6, 30, 58, 65, 73]. МЧГА обеспечивают адгезию через углеводные цепи к маннозорецепторам уроэпителия, фагоцитам и эритроцитам, а МРГА прикрепляются к рецепторам дисахаридной природы [6]. Эти адгезины находятся на поверхности *E.coli*. Они являются первым этапом в развитии ИМП [27, 58, 73]. В зависимости от наличия МЧГА и МРГА процесс адгезии может состоять из двух фаз: первой — обратимой и второй — необратимой. МЧГА отвечают за обратимую адгезию *E.coli* к слизистому слою мочевыводящих путей. Однако, если при этом отсутствуют другие адгезины, *E.coli* будет выделена вместе с отторгающейся слизью. Если же еще имеются МРГА, то бактерия плотно прикрепляется к рецепторам уроэпителия [70].

Некоторые штаммы *E.coli* имеют рар-пили, с помощью которых бактерия прикрепляется к

особым рецепторам эпителия верхних мочевых путей, клеткам эпителия почечных канальцев и вызывает ПН [55, 67]. Рецепторы уроэпителия по своей структуре являются гликолипидами глобосерии, идентичной гликофосфолипидам Р-антигенов эритроцитов человека. Выделяют три вида Р-антигенов: Р, Р1, Рк. Отмечено, что у 75% индивидов с Р1 группой крови имеются все три вида антигенов, тогда как у остальных 25% с Р2 группой крови может отсутствовать Р1-антиген, а содержание Рк-антигена уменьшено. Такое различие в составе и количестве Р-антигенов на поверхности эритроцитов соответствует характеру их распределения (плотности) на урогенитальном эпителии и клетках почечных канальцев, а также объясняет разную восприимчивость людей к инфекции и развитию ПН [70].

Известно, что один и тот же штамм *E.coli* способен продуцировать несколько разных типов фимбрий, кодируемых определенными участками хромосом или плазмидами, что позволяет микроорганизму адаптироваться к различным условиям организма хозяина. Экспрессия рар-пилей регулируется генным фазовым механизмом: фаза—оп (положительная экспрессия) и фаза—off (отрицательная экспрессия) [46, 58]. В экспериментах на крысах было доказано, что штаммы, несущие пили I типа, вызывают более тяжелое повреждение почечной ткани, включающее интерстициальное воспаление, фиброз, атрофию канальцев. При этом в участках интерстициального воспаления и фиброза определялся фимбриальный антиген [41, 65]. Штаммы *E.coli* с рар-пилями способны инокулироваться в ткань почки, что в дальнейшем стимулирует развитие склероза, образование рубцов, деформирующих почки [73]. Однако существуют данные, согласно которым афимбриальные штаммы *E.coli* способны индуцировать большее повреждение тканей продуктами кислородного макрофального взрыва [44].

Противоречивость сведений относительно роли пилей может быть связана с тем, что в ходе инфекционного процесса *E.coli* может терять адгезины. Это обусловлено различными причинами: гетерогенностью исходной популяции, вызвавшей заболевание с последующей селекцией бактерий, наиболее приспособленных к условиям среды; сменой исходной популяции на другую в результате реинфекции [6]. Однако открыты специфические сенсорно-регуляторные механизмы, которые координируют экспрессию генов вирулентности в течение инфекционного процесса [47], что может объяснить потерю адгезинов как переход их синтеза в фазу—off. Этот механизм хорошо подтверждается наличием фазовой генной экспрессии рар-пи-

лей [46, 58]. Таким образом, МЧГА, МРГА и особенно рар-фимбрии являются важнейшими факторами колонизации МВП, проникновения в почку и развития ПН у индивидов с анатомически и функционально нормальным строением МВП [68, 70].

Важное значение в распространении *E.coli* вверх по МВП имеет О-антиген, эндотоксический эффект которого связан с липидом А, входящим в состав мукополисахарида (МПС) мембраны [8]. МПС сам обладает свойствами адгезии. Липид А индуцирует реакцию воспаления, усиливает адгезию, а также через систему простагландинов влияет на гладкую мускулатуру МВП, вызывая обструкцию, повышение давления и развитие рефлюксов [3]. Штаммы *E.coli*, несущие рар-пили, способны вызывать восходящий необструктивный ПН с помощью паралитического эффекта липида А на перистальтику мочеточников [67]. Кроме того, цитокины и бактериальные эндотоксины стимулируют синтез пептида адреномедулина, который обладает релаксирующим влиянием на гладкую мускулатуру [38]. Его содержание при ИМП увеличивается и коррелирует со степенью лейкоцитурii [38]. К-антиген *E.coli* препятствует опсонизации и фагоцитозу макрофагами и лейкоцитами на слизистой оболочке МВП [70].

Успешному росту и колонизации МВП способствует способность *E.coli* персистировать в условиях постоянно меняющейся осмоляльности мочи благодаря поглощению глицин бетаина и пролин бетаина, которые в норме присутствуют в моче млекопитающих и выполняют функцию гидрофобных осмопротекторов в микроорганизме. У штаммов *E.coli*, вызывающих ПН, отмечена более высокая активность транспортных белков Pro P и Pro U, участвующих в накоплении бетаинов [35]. Гидрофобные свойства поверхности *E.coli* также относятся к факторам вирулентности [51].

Относительно недавно показано, что уропатогенные штаммы *E.coli* выделяют аэробактин (колицин) [8, 14]. Функции этого вещества до конца не изучены, но для нас важно, что он подавляет рост других микроорганизмов, обеспечивая стабильность колонии кишечной палочки [8, 14, 27].

Непосредственными агентами, вызывающими повреждение ткани почек, являются α -гемолизин и цитотоксический фактор I типа [27, 30, 79]. α -Гемолизин вызывает массивную гибель лейкоцитов и эритроцитов [62], в результате железо, необходимое для клеточного роста *E.coli*, становится более доступным [42]. Однако только после индуцированной рар-пилями адгезии к рецепторам верхних мочевых путей происходит активация сенсорно-регулирующе-

го белка, который контролирует метаболизм железа бактерии [32]). Кроме того, α -гемолизин подавляет клеточный рост [64]. Рар-фимбриальные штаммы *E.coli* с высокой гемолитической активностью, вызывающие острый ПН, в 50% случаев именно с помощью α -гемолизина повреждают эпителиальные клетки проксимальных канальцев [6].

Выработка вирулентных факторов более характерна для определенных генетически связанных групп, которые образуют вирулентные клоны внутри большой гетерогенной популяции *E.coli*. Доказано существование у уропатогенных *E.coli* блоков ДНК, названных участками патогенности (PAIs), которые отвечают за экспрессию вирулентных свойств. Так, ген *hly* кодирует выработку гемолизинов, а ген *rар* — пилей, ассоциированных с ПН. Кроме того, выявлены и другие гены вирулентности, а также железотранспортная система [45], которая связывает большое количество железа, необходимого для роста *E.coli* [4]. Наиболее важным является то, что сочетание и выраженность вирулентных признаков генетически детерминированы и различны у уропатогенных штаммов *E.coli*, вызывающих ПН, цистит (Ц) и бессимптомную бактериурию (ББ) [45].

D.E.Johnson [52] отметил, что штаммы, вызывающие Ц, колонизируют мочевой пузырь быстрее, в большем количестве, но скорее элиминируются, чем штаммы *E.coli*, вызывающие ПН [52]. У нефритогенных *E.coli* в 88% выявляют факторы вирулентности, такие как α -гемолизин, рар-пили, МРГА, тогда как у штаммов, выделенных при Ц — в 60%, а при ББ они присутствуют в 56% [29]. У нефритогенных штаммов рар-ген определялся чаще, чем у *E.coli*, вызывающих Ц и ББ [26].

Что касается других бактерий, вызывающих ПН, то у них также имеются факторы адгезии, колонизации, повреждения и персистенции. *Pseudomonas aeruginosa* имеет «липкий» слой — мукополисахаридную капсулу, которая предотвращает взаимодействие с антителами и возможно ингибирует фагоцитоз [70], пили, а также гемолизины, протеазы и экзотоксины. *Klebsiella* обладает капсулярным К-антигеном, пилиями I типа, экзотоксинами [18]. *Proteus* считается камнеобразующим микробом. Он с помощью уреазы расщепляет мочевины до аммиака, в результате чего повышается pH мочи, увеличивается повреждение клеток эпителия и происходит осаждение солей кальция и магния. Продукция уреазы коррелирует с тяжестью заболевания [3].

За последние несколько лет появились сведения о существенной роли факторов персистенции (ФП) уропатогенных энтеробактерий в

развитии воспалительного процесса в почечной ткани [3–5, 14]. Следует отметить, что при ПН в период клинического выздоровления в 50% случаев не происходит полной элиминации возбудителей, наблюдается лишь снижение степени бактериурии в 1000–10 000 раз до формально нормативных показателей, что позволяет думать о возможности внутриклеточного паразитирования *E.coli* [60]. В связи с этим приобретают особое значение ФП, к которым относят антиинтерфероновую (АИА), антилизосимную (АЛА), антикомплемментарную (АКА) активность [4, 5, 14, 60]. Так, степень АЛА коррелирует со способностью бактерий к внутриклеточному паразитированию и их вирулентностью [60].

E.coli, выделенные из окружающей среды и фекалий здоровых людей, также имеют ФП, включающие 1–2 признака, но с низкой степенью их выраженности. ФП, как и остальные вирулентные свойства, очень подвержены влиянию среды обитания. Установлено, что экспрессия ФП количественно и качественно усиливается в ряду: внешняя среда–здоровый организм–больной организм [14, 47].

При исследовании различных микроорганизмов, вызывающих ПН, АИА, АЛА и адгезивные свойства были обнаружены у *E.coli*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Citrobacter*, с наибольшей их выраженностью у *E.coli* [60]. Установлена взаимосвязь между степенью выраженности адгезивности, АЛА, АИА у бактерий и стадией патологического процесса. В динамике острого и хронического ПН, включая период реконвалесценции, увеличивается частота выделения штаммов энтеробактерий с высоким уровнем адгезии, АЛА, АИА [60], что является достоверным прогностическим критерием хронизации ПН. При оценке корреляции ФП с адгезивностью было выявлено, что антибиотикорезистентность наблюдалась у *E.coli*, обладающих комплексом ФП: АЛА, АИА и АКА с адгезивными свойствами высокой степени выраженности [14].

Таким образом, нефритогенные *E.coli* — это небольшая группа О-, К-, Н-штаммов, обладающих пиелонефритогенными рар-пилями, гемолизинами, МРГА, системой аэробактерина, гидрофобными свойствами поверхности и имеющих в 100% комплекс ФП с высокой степенью их выраженности.

Пути проникновения инфекции. В настоящее время ПН считается исключительно восходящей уриногенной инфекцией, при которой бактерия из мочевого пузыря попадает в почечную паренхиму [27, 33].

Резервуаром уропатогенных бактерий являются прямая кишка, промежность и уретра [18,

50, 54, 63]. Большинство рецидивов ПН связаны с теми же штаммами уропатогенных *E.coli*, которые обнаруживают в прямой кишке, промежности, уретре с помощью ПЦР [18]. При обследовании больных с неосложненным ПН было доказано на генетическом уровне единство и одинаковая частота встречаемости нефритогенных *E.coli* в ректальном мазке и урокультуре [19, 63]. Кроме того, у мужчин источником патогенных *E.coli* является предстательная железа [18], а у женщин — влагалище [3, 36].

К наиболее важным «местным» факторам макроорганизма, предрасполагающим к проникновению уропатогенных бактерий в уретру и мочевого пузыря, относятся следующие.

1. Анатомические особенности женских МВП: короткая широкая уретра и близость ано-ректальной зоны, чем отчасти можно объяснить то, что женщины приблизительно в 8 раз чаще, чем мужчины, страдают ИМП.

2. Интенсивная половая жизнь, которая может вызвать раздражение тканей и увеличить восприимчивость к инфекции, а также усилить механический перенос бактерий из анально-влагалищной зоны к уретре. Считается, что даже мягкое массирование уретры способствует проникновению бактерий в мочевого пузырь. Так, в общей популяции женщин бактериурия встречалась в 12 раз чаще, чем у монашек того же возраста. Большинство бактерий, попадающих во время коитуса, являются частью нормальной флоры влагалища и дистальной части уретры (*S.Epidermidis*, *diphtheroides*, *lactobacilli*). Они редко вызывают ПН [53, 57, 70, 76].

3. Использование с контрацептивной целью диафрагмы и спермицидов, которые способствуют колонизации влагалища *E.coli* [36, 57, 76].

4. Секс с партнершами, у которых во влагалище присутствуют уропатогенные *E.coli* [36].

5. Отсроченное посткоитальное мочеиспускание [36].

6. Гомосексуальные контакты [36].

7. Период менопаузы: вследствие падения уровня эстрогенов уменьшается количество лактобацилл во влагалище и нарастает колонизация *E.coli*, происходит снижение тонуса мочевого пузыря, увеличивается объем остаточной мочи [3, 36, 57, 72]. Примерно 10–15% женщин после 60 лет страдают часто ИМП [57].

8. Нерегулярный туалет мужских половых органов, так как на поверхности головки полового члена и крайней плоти имеются рецепторы к *E.coli*. При отсутствии циркумцизии у мальчиков до 6 мес частота ПН составляет 1–4%, тогда как при наличии обрезания ИМП наблюдаются всего у 0,1–0,2% [69]. После проведения циркумцизии риск развития ИМП в возрасте от 1 до 14 лет уменьшается в 2,5–5 раз [28, 36].

9. Недостаточность местного иммунитета в виде сниженной секреции IgA в слизисто-подслизистом слое МВП [4].

10. Наличие у некоторых индивидов особых генетически детерминированных Р-рецепторов на поверхности уроэпителия, которые позволяют прикрепляться уропатогенным бактериям [70]. Так, у носителей Р1-антигена более часто наблюдается ПН по сравнению с носителями Р2-антигена [22].

11. Более плотное распределение рецепторов на уроэпителии — повышается вероятность колонизации МВП и развития заболевания [10].

12. «Несекреторы» — люди, у которых слизистая оболочка не секретирует фукозилтрансферазу, фермент, блокирующий бактериальную адгезию к рецепторам уроэпителия. Носители специфических уроэпителиальных рецепторов и несекретирующие защитный фермент более склонны к развитию ПН [57].

13. Любые анатомические или функциональные расстройства, ведущие к нарушению оттока мочи, а также инструментальные манипуляции [27, 57, 70].

Первичный и вторичный ПН. Пиелонефрит считается исключительно восходящей уриногенной инфекцией [27, 43, 67]. По мнению Н.Н. Хулан [50], ПН не развивается без нарушения пассажа мочи. Деление ПН на первичный и вторичный (в зарубежной литературе на неосложненный и осложненный) весьма условно [7]. О неосложненном ПН говорят в том случае, когда в результате обследования не находят явных нарушений уродинамики, например, везикоуретрального рефлюкса или факторов, способствующих затруднению пассажа мочи.

Надо отметить, что взрослым больным с хроническим ПН крайне редко проводится такое высокоинформативное исследование как микционная цистоуретрография с целью определения ВУР. В основном диагностика ВУР широко применяется среди детей с ИМП. Поэтому весьма возможно, что у какого-то количества взрослых больных с первичным хроническим ПН имеется недиагностированный ВУР.

Проникновение возбудителя в паренхиму почки при исходно нормальной уродинамике можно объяснить особенностями уропатогенных бактерий: штаммы *E.coli*, имеющие Р-фимбрии, способны вызывать восходящий ПН с помощью паралитического влияния липида А на перистальтику мочеточников [3, 61, 67]. При вторичном или осложненном ПН в почечную паренхиму проникают бактерии, лишенные специфических инвазивных факторов. При наличии ВУР, аномалий МВП, недавних инструментальных манипуляций только у 30–46% штаммов *E.coli*, выделенных от паци-

ентов с ПН, определялись рар-фимбрии, тогда как при неосложненном ПН рар-фимбриальные штаммы встречались в 88% [29, 77].

В генезе первичного хронического пиелонефрита (ХП) определенную роль играют наследственные факторы — антигены главного комплекса гистосовместимости. Так, по наблюдениям Н.Н. Кулаевой [9] и Б.И. Шулуто [10] заболеваемость ХП среди жителей Санкт-Петербурга ассоциируется с наличием антигенов HLA-A1 и B17, антигенных сочетаний A1B5, A1B7, A1B17, с наибольшим риском развития заболевания при наличии последних двух [9, 10]. Интересная взаимосвязь была прослежена между видом возбудителя, вызвавшего ПН, и антигенами HLA. У больных с ПН, обусловленным *E.coli*, в 60,9% определялся антиген В7, в 30,4% — В8 и в 26,1% — В27 [15].

Осложненный пиелонефрит (вторичный) рекомендуется выделять при следующих состояниях [27]:

1. МКБ.
2. Аномалии развития почек и МВП. ПН в 7–10 раз чаще встречается при поликистозе, подковообразной почке, удвоение МВП [12].
3. Сдавление МВП извне. Считается, что даже запоры вызывают уростаз, сдавливая МВП [20].
4. Инструментальные исследования, манипуляции. Около 96% пациентов с мочевым катетером с открытой дренажной системой, стоящим более 48 ч, становятся инфицированными [70].
5. ПН беременных. При гестационном ПН в патогенезе участвуют несколько механизмов. Гиперэстрогения и гиперпрогестинемия вызывают снижение тонуса мочеточников и мочевого пузыря. Увеличенная матка сдавливает правую яичниковую вену и правый мочеточник, в результате чего развивается расширение мочеточника (уротероцеле) [3, 20], нарушается уродинамика. Более того, беременность сопровождается состоянием иммунодефицита, вследствие повышенной выработки стероидных гормонов.
6. Везикоуретральный рефлюкс.
7. Заболевания мочевого пузыря. У 1/3 пациентов с симптомами цистита присутствует ПН [36, 57].
8. Неврологические заболевания: больные с повреждениями позвоночника, нейрогенным мочевым пузырем.
9. Сахарный диабет. При сахарном диабете ПН развивается в 5 раз чаще. Этому способствует диабетический ангиосклероз, глюкозурия, дефекты местного и системного иммунитета, нарушение функции фагоцитов, диабетическая нейропатия мочевого пузыря, вульвовагиниты [27, 31, 70, 77].

10. Период после трансплантации почки. У этой категории пациентов в 30–50% в течение 2 мес после пересадки наблюдаются ИМП. ПН развивается как в результате иммуносупрессии, так и в результате ВУР, который появляется вследствие наложенного анастомоза. ПН чаще всего протекает латентно [20, 27].

11. Иммунодефициты, вызванные применением цитостатиков, глюкокортикостероидов, ВИЧ-инфекцией, тяжелой соматической патологией. Однако, вне зависимости от вышеперечисленных факторов, вызывающих иммунодефицит, у больных с хроническим ПН, осложненным и неосложненным, даже в латентной фазе воспаления наблюдаются значительные нарушения в иммунной системе. Отмечаются количественный (снижение относительного и абсолютного числа лимфоцитов) и качественный (уменьшение субпопуляции CD4 при нормальном содержании CD8) дефицит Т-клеточного звена иммунитета в сочетании с подавлением функциональной активности фагоцитов при относительно удовлетворительном состоянии системы В-лимфоцитов. Более выраженный иммунодефицит наблюдается у больных с первичным ПН.

12. Пожилой возраст. У пожилых ПН обусловлен многочисленными причинами: гиперплазией предстательной железы и снижением антибактериальной активности секрета предстательной железы у мужчин, неполным опорожнением мочевого пузыря вследствие снижения его тонуса, атрофии детрузора; недержанием кала; гипопострогией у женщин [27, 70].

Везикоуретральный рефлюкс. Большой интерес представляет роль ВУР в развитии ПН. До сих пор не совсем понятным остается вопрос: вызывает ли инфекция МВП рефлюкс [40]. J.A.Roberts [67] при рассмотрении патогенеза ПН говорит о паралитическом влиянии липида А нефритогенных *E.coli* на перистальтику мочеточников. Поэтому можно считать, что вторичный ВУР индуцируется бактериальными факторами и является непосредственным способом проникновения бактерий в почку [3, 27, 61, 67]. ВУР может быть вторичным при повышении давления в мочевом пузыре, вследствие анатомических дефектов или повреждений мочеиспускательного канала, доброкачественной гиперплазии предстательной железы, опухолях мочевого пузыря, мочекаменной болезни. ВУР наблюдается у пациентов с нейрогенным мочевым пузырем и у 18% у больных с повреждением позвоночника [70].

Первичный ВУР возникает в результате первичного анатомического дефекта в месте соединения мочеточника и мочевого пузыря, наследуется по аутосомно-доминантному типу,

делая эту патологию одним из самых распространенных наследственных расстройств [40]. Иногда ВУР может наследоваться как часть синдрома, включающего колобому зрительного нерва. Первичный ВУР может сочетаться с аномалиями развития почек типа дисплазии.

ВУР в основном встречается среди белого населения [70], в 5 раз чаще у мальчиков [70], часто бывает массивным и двусторонним. Распространенность и тяжесть ВУР выше у детей до 2 лет по сравнению со старшей возрастной группой [28]. В большинстве случаев (80%) ВУР—транзиторное состояние [92] и с возрастом может самостоятельно исчезнуть [40, 69, 70, 81]. Описана тесная взаимосвязь между степенью ВУР, возрастом и вовлеченностью в процесс противоположной стороны. При ВУР I и II степени и поражении одной почки увеличиваются шансы самопроизвольного излечения [86]. При ВУР III степени с увеличением возраста и билатеральном поражении возможность спонтанной реконвалесценции минимальна [81]. Так, при пятилетнем наблюдении ВУР I—II степени с возрастом исчезал в 80%, III степени — в 46–50% [40, 69], IV степени — в 25% случаев [69].

Гистологически так называемая рефлюкс-нефропатия представляет собой интерстициальный фиброз и моноклеароклеточную инфильтрацию между перигломерулярным склерозом. Все эти изменения неспецифичны и могут наблюдаться после острого ПН у пациентов без ВУР [40]. M.J.Dillon и соавт. выделяют два типа рефлюкс-нефропатий [37]:

1) преимущественно у девочек — сморщивание почек вследствие ИМП и ВУР;

2) преимущественно у мальчиков — врожденное склеротическое изменение почек с чертами дисплазии, связанное с пренатальным ВУР без присоединения инфекции.

В экспериментах на животных развитие рефлюкс-нефропатии вследствие гидродинамического эффекта стерильной мочи происходит исключительно в условиях перевязки выходного отверстия мочевого пузыря. У детей рефлюкс стерильной мочи не вызывает склероза почечной паренхимы, более того новые склеротические участки всегда возникают только после атаки острого ПН [40]. Таким образом, склероз почек при ВУР или рефлюкс-нефропатия может быть вызван только гидродинамическим эффектом интрауретерального рефлюкса на фоне диспластических изменений или ВУР в сочетании с ИМП.

Важным моментом в проникновении бактерий в почечную паренхиму является интрауретеральный рефлюкс, который возникает при тяжелых степенях ВУР [70]. Интрауретеральный ре-

флюкс носит фокальный характер, поражает преимущественно полюса почек и имеет морфологическую основу в виде определенных «рефлюксирующих» почечных сосочков. «Нерефлюксирующие» сосочки имеют коническую форму и их протоки открываются косо возле верхушки сосочка на выгнутой поверхности через щелевидные устья. Эти сосочки могут быть простыми и состоять из одной почечной долики или сложными, слившимися из 2–3 долек. В таких сосочках никогда не возникает рефлюкс, так как их отверстия закрыты высоким давлением в чашечках [70]. «Рефлюксирующие» сосочки отличаются крупными размерами в результате слияния нескольких соседних почечных долек, вогнутыми верхушками, открытыми сосочковыми протоками с зияющими устьями, которые не закрывает высокое давление в чашечке. Такие «рефлюксирующие» сосочки располагаются преимущественно в верхнем и нижнем полюсах почки. Приблизительно у $2/3$ людей в почках имеется хотя бы один потенциально «рефлюксирующий» сосочек и у $1/5$ — сосочки в 30% имеют вогнутую поверхность. В ходе прогрессирования ВУР и развития ИМП «нерефлюксирующие» сосочки могут модифицироваться в «рефлюксирующие» [70].

Частота ВУР в популяции без анамнестических данных об ИМП достаточно низкая: при радиологическом обследовании 1095 здоровых новорожденных и более старших детей только у 4 был обнаружен ВУР [40]. По другим данным, первичный бессимптомный ВУР присутствует у 1–2% детей. ВУР обычно диагностируют у пациентов с ИМП [40]. Интересно, что у 34% сибсов больных также имеется ВУР, однако у 75% из них ИМП отсутствуют [40]. У детей, страдающих рецидивирующими и персистирующими ИМП, по данным микционной цистоуретерографии, ВУР выявляется в 30–50%. Такое различие в частоте обнаружения ВУР обусловлено возрастом больных, течением заболевания, техникой цистографии (контрастное вещество и его концентрация, способ его введения и давление, использование анестезии, наличие или отсутствие инфекции) [70]. В 50% у детей до 1 года ВУР осложняется ИМП [61].

ВУР ведет к ИМП, ПН с последующим склерозом почки, развитием гипертензии, почечной недостаточности. При ВУР IV–V степени склероз почек развивается в 4–6 раз чаще, чем при ВУР I–III степени и в 8–10 раз чаще по сравнению с детьми без ВУР [28].

Несмотря на патогенетически ясный механизм возникновения ПН при ВУР, достоверных данных о прямой корреляции между ПН и ВУР нет [40]. В 50% случаев ПН у детей развивается при отсутствии ВУР и в этом случае ос-

новное значение имеют вирулентные свойства микроорганизма и в 30–50% случаев отмечается ВУР [61]. После трех лет риск развития ПН у детей с ВУР и ИМП — не более 10% [43]. Возникновение ПН в возрасте до 2–3 лет имеет большой риск последующего склерозирования тканей почек, развития гипертензии и ХПН в юности или во взрослом возрасте [61]. Поэтому всем детям, перенесшим хотя бы один эпизод ИМП в этом возрасте, необходимо проводить обследование с целью выявления нарушений уродинамики, ВУР [69]. И хотя УЗИ является неинвазивным и безопасным методом, оно не может использоваться в качестве скрининга, так как не способно выявить ВУР в 50–75% [69]. Наиболее информативным методом в диагностике ВУР считается микционная цистоуретерограмма [69].

В диагностике острого ПН при ВУР наиболее достоверны исследования с использованием сцинтиграфии коры почек с ^{99m}Tc димеркаптопуриновой кислотой ($^{99m}\text{TcDMSA}$) в качестве «золотого» стандарта для оценки вовлеченности почечной паренхимы при острой ИМП. DMSA задерживается клетками проксимальных канальцев и петли Генле. Этот метод визуализирует только корковое вещество почек, поэтому первоначальное поражение мозговой части пирамид может не обнаруживаться. Тем не менее экспериментальные исследования свидетельствуют о ее высокой степени чувствительности и специфичности в диагностике инфекционных повреждений почечной паренхимы [40].

С целью профилактики ИМП назначают антибактериальные препараты. При этом дети с ВУР I–II степени имеют такой же риск развития ПН, как и дети при отсутствии ВУР [61, 81], тогда как при ВУР III–IV степени риск увеличивается в 2–2,5 раза [61]. Хирургическое лечение показано, если на фоне антибиотикопрофилактики развивается ИМП, новые участки склероза почечной ткани, увеличивается степень ВУР [69]. Стандартной операцией при ВУР считается реимплантация мочеточника, ее эффективность составляет 95%. Альтернативой является субтригональная инъекция коллагена, выполняемая цистоскопически. Однако эффективность данного метода — 65–70% и отдаленные его результаты еще не известны [69]. При оперативном лечении ВУР эффективность лечения при I стадии составляет 99%, при II стадии — 99,1%, при III стадии — 98,3%, при IV стадии — 98,5% и при V — 80,7% [61].

Бессимптомная бактериурия. Частота ББ, как и ПН, значительно различается среди возрастных групп и полов [70]). Приблизительно у 1% новорожденных отмечается ББ, при этом среди мальчиков встречается в 2–4 раза чаще вслед-

ствие большей частоты врожденных урогенитальных аномалий. ББ в 4 раза чаще обнаруживается среди недоношенных детей (2,9% против 0,7% — у доношенных), у половины этих детей имеется ВУР [70]. Начиная от периода новорожденности и до 10 лет, ПН преобладает среди девочек и составляет 1,2%, лишь у $1/3$ из них имеются клинические симптомы [70]. Было установлено, что как минимум у 5–6% школьников в возрасте от 5 до 18 лет был хотя бы один эпизод ИМП. И приблизительно у 20% школьников с ББ есть ВУР [70]. Среди мальчиков школьного возраста частота ББ намного ниже и составляет 0,04–0,14% [70]. Персистирующая ББ наиболее распространена у детей с ВУР [70]. Несмотря на то, что моча в течение длительного времени может оставаться стерильной, с началом половой жизни или во время беременности ББ возобновляется. Распространенность ББ особенно нарастает во время беременности: ББ наблюдалась у 63,8% беременных женщин, имевших ББ в школьные годы, против 26,7% беременных с отсутствием ББ в анамнезе [68]. По другим наблюдениям у всех беременных женщин ББ встречается в 7%, а у небеременных — в 3% и является фактором риска младенческой и материнской смертности, развития ПН в 3–7% [27], задержки внутриутробного развития [55]. В большинстве случаев высевается *E.coli* (46%), *Staphylococcus* коагулазонегативный (33%) и *Citrobacter* (8%). У беременных женщин с ББ, не леченных вовремя, в 13% развивается ПН. Лечение ББ у беременных уменьшает частоту развития ПН и риск рождения ребенка с малой массой тела [55].

Популяционные исследования показали, что ББ встречается у 2–4% сексуальноактивных молодых женщин, к 60 годам ее частота возрастает до 6–8% [59] — 10% [80], а к 80 годам — до 20–30% [59, 80]. Для молодых мужчин ББ не характерна, до 60 лет ББ отмечается только у 1% мужчин, с возрастом ее частота увеличивается до 10% [80], при этом довольно часто ББ самопроизвольно внезапно прекращается [59]. Нарастание частоты обнаружения ББ с возрастом связано с функциональными дефектами МВП (атония стенки мочевого пузыря, атрофия детрузора), гиперплазией предстательной железы, усилением колонизации МВП бактериями и сопутствующей патологией, которая часто требует стационарного лечения [59]. У стационарных больных ББ диагностируется намного чаще. Так, у женщин ББ встречается в 30–50% случаев, а у мужчин — в 20–30% [59]. Однако ББ не относят к нозокомиальной инфекции [24].

Проводились работы, исследовавшие эффективность лечения ББ у пожилых людей, в результате которых было показано, что заболе-

ваемость ИМП была практически одинаковой у групп, получавших и не получавших антибиотикотерапию [59]. Более того, с антибиотиками было связано увеличение числа и тяжести побочных эффектов, тенденция к развитию антибиотикорезистентности (АБР) [59], а также у 50% стационарных пациентов в течение 2–4 нед после прекращения приема антибиотиков наступал рецидив ББ [59]. Таким образом, лечение ББ в старшей возрастной популяции неэффективно. Оно не уменьшает частоты развития ИМП и не изменяет ее исход у стационарных больных, что может быть связано с увеличением АБР микроорганизмов [59].

ББ в 85% встречается при гидронефрозе и мочекаменной болезни, у больных с иммунодефицитами, детей с нейрогенным мочевым пузырем, после проведения инструментальных урологических манипуляций [22].

Больные с сахарным диабетом особенно предрасположены к ИМП и ББ, которая встречается в 20%. ПН при этом развивается довольно часто и может протекать латентно [22, 77].

Схема патогенеза восходящего ПН. Для восходящего ПН не обязательно наличие грубых нарушений уродинамики. Как уже упоминалось, Рар-фимбриальные штаммы *E.coli* оказывают паралитический эффект на мочеточники, вызывают функциональную обструкцию [67], причем давление в МВП может достигать 35 мм рт. ст., что вполне сравнимо с давлением при ВУР [70]. В дальнейшем с помощью пиелоренального рефлюкса Рар-фимбриальные штаммы *E.coli* попадают в почечную ткань и прикрепляются к эпителию канальцев, к которому у них есть рецепторы, способствуя развитию воспалительного процесса [70].

Гематогенный путь инфицирования грамотрицательными бактериями из других очагов инфекции не свойствен ПН [22, 27], он встречается менее чем в 3% случаев [70]. Гематогенный путь инфицирования почек в основном характерен для *S.aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella species* и *Candida species* [70]. Приблизительно у 25% больных тифом *S.typhi* обнаруживается в культурах мочи [70]. Септицемия, вызванная *S.aureus* или другим возбудителем, может привести к образованию интракортикальных абсцессов, однако эту клиническую нозологию нельзя считать ПН [22, 27]. Иногда ИМП вызывают *Brucella*, *Nocardia*, *Actinomyces species* и *Bacillus tuberculosis* [70]. Незначительная роль гематогенного пути инфицирования в патогенезе ПН обусловлена различной восприимчивостью коркового и мозгового вещества к инфекционным агентам [70]. По результатам экспериментальных исследований было обнаружено, что для развития

инфекционного процесса в мозговом веществе требуется 10^3 бактерий, а в корковом веществе — 10^5 бактерий [70]. Большое значение в развитии и поддержании инфекционного процесса играет гиперосмолярность мозгового слоя, которая вызывает выраженную задержку миграции лейкоцитов (до 12 ч) и соответственно способствует более длительному пребыванию бактерий в ткани, их размножению. Экспериментально на животных было доказано, что достаточный водный диурез предотвращает инфицирование почек при внутривенном введении *S.aureus* или *Candida albicans* и увеличивает скорость миграции гранулоцитов в мозговое вещество [70]. Кроме того, гиперосмолярность мозгового слоя влияет на реакции антиген—антитело, бактерицидность сыворотки, фагоцитоз и позволяет выживать бактериальным формам без клеточной стенки, таким как L-формы, сферопласты и протопласты [70].

При восходящем ПН, как только бактерия преодолевает везикоуретеральный барьер, ей требуется приблизительно 6 ч для достижения проксимальных и дистальных канальцев. В течение 24 ч эпителий канальцев остается нормальным и в это время бактерии размножаются и удваивают свою численность каждые 20 мин. Присутствие бактерий, их рост и выделение эндо- и экзотоксинов вызывает местный и гуморальный ответ организма. Под воздействием хемотаксического фактора в интерстиций мигрируют полиморфно-ядерные клетки, макрофаги, лимфоциты, эндотелиальные клетки, где они активируются и выделяют цитокины (фактор некроза опухоли, ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, интерферон), свободные радикалы кислорода (O_2 , OH и H_2O_2), лизосомальные ферменты, медиаторы воспаления (лейкотриены, тромбоксан, простагландин, простагландины), а также вызывают образование оксида азота. Эти вещества поражают не только бактерии, но и собственные клетки хозяина, вызывают в последующем образование рубцов [27]. Особое значение в повреждении клеточных мембран, протеинов, ДНК, базальных мембран имеют свободные радикалы кислорода и уровень антиоксидантов, которые играют защитную роль [25]. У больных с ПН отмечаются активация перекисного окисления липидов и снижение содержания жирорастворимых антиоксидантов в мембранах эритроцитов [21]. Кроме того, в активную фазу заболевания подавляется функциональная активность коры надпочечников и соответственно уменьшается антиоксидантное действие глюкокортикостероидов, повышается функциональная активность щитовидной железы, что может усиливать прооксидантный метаболический эффект [21].

Через 48 ч с момента попадания инфекционного агента в мочевой пузырь полиморфно-нуклеары инфильтрируют канальцы и в их вакуолях начинается фагоцитоз бактерий, при этом обязательно повреждаются клетки канальцев. Увеличение сосудистой проницаемости и отек интерстиция становятся более выраженными [27].

Г.М.Летифов и Г.В.Хорунжий [11] изучали влияние эндотоксинов грамотрицательной флоры (показатель повреждения лейкоцитов липидом *A.E.coli*) на характер течения патологического процесса, условия формирования антиоксидантной защиты и иммунитета при ПН у детей. По данным их наблюдений, в активной фазе ПН имеет место токсикоаллергическое повреждение лейкоцитов у 76% больных. Степень лейкоцитолита коррелирует с формой заболевания и выраженностью синдрома эндогенной интоксикации, оцененной по уровню среднемолекулярных пептидов, лейкоцитарному индексу интоксикации и клиническим симптомам. На фоне синдрома эндогенной интоксикации отмечается уменьшение содержания IgM, IgG, увеличение ЦИК, снижение Т-лимфоцитов и увеличение В-лимфоцитов. Эти изменения носили кратковременный характер и коррелировали с тяжестью интоксикации. Вместе с тем, даже при небольшой выраженности интоксикации часто отмечается стойкое уменьшение Т- и В-лимфоцитов и иммуноглобулинов.

Дополнительная травма почечной ткани происходит в связи с нарушением кровотока, вследствие агрегации гранулоцитов внутри капилляров почки развивается ишемия с последующим парезом сосудистой стенки, увеличением ее проницаемости. В результате реперфузии в ткань устремляются недоокисленные продукты метаболизма, накопившиеся во время ишемии, свободные радикалы [68].

Несколько местных факторов, включающих гиперосмолярность, недостаточную оксигенацию и кровоснабжение, препятствуют адекватному местному и гуморальному защитному ответу, способствуют росту бактерий и проникновению инфекции в мозговой слой, который служит микроорганизму защитной средой [27].

Говоря о патогенезе ПН и механизмах хронизации, необходимо сказать и об особенностях иммунитета у больных с ПН. При ПН происходит активация местного и гуморального иммунитета в виде выработки антител (АТ) против возбудителя. В частности, при ПН, вызванном *E.coli*, определяются АТ к О-АГ, Р-пилям и в меньшей степени к К-АГ. IgG, IgM и IgA обнаруживаются в месте инфильтрации почечной ткани лимфоцитами [70]. После первичной бактериальной пролиферации антиген пер-

систирует в аморфной форме внутри макрофагов. Несмотря на тенденцию к исчезновению бактериального антигена со временем, он был найден в стерильных почках животных и людей, болевших ПН [70]. Синтез АТ имеет исключительно защитную роль, а механизмы аутоагрессии при ХП не подтверждаются [70]. У больных с ПН в сыворотке крови отсутствуют противопочечные аутоантитела и не синтезируются местно IgG, IgM [70]. Иммунизация людей антителами к О-, К-АГ и рар-пилям значительно уменьшает частоту развития как гематогенного, так и восходящего ПН [70].

Рассматривалась возможность иммунных реакций с белком Тамм—Хорсфалл (БТХ), который может участвовать в повреждении почечной ткани [70]. Сывороточные антитела к БТХ были обнаружены у пациентов с острым ПН и ВУР, но их связь с повреждением почечной ткани остается не ясной [70]. На некоторые штаммы *E.coli*, наиболее часто высеваящиеся при ПН, вырабатываются антитела, перекрестно реагирующие с БТХ [22].

Процесс хронизации обусловлен двумя факторами: 1) особенностями иммунитета у больных; 2) особенностями микроорганизма, вызвавшего ПН. У больных с хроническим ПН, осложненным и неосложненным, в латентной фазе воспаления наблюдаются значительные нарушения иммунореактивности в виде количественного (снижение относительного и абсолютного числа лимфоцитов) и качественного (уменьшение субпопуляции CD4 при нормальном содержании CD8) дефицита Т-клеточного звена иммунитета, сочетающимся со снижением функциональной активности фагоцитов при относительно удовлетворительном состоянии В-системы. Более выраженный иммунодефицит наблюдается у больных с первичным хроническим пиелонефритом. При хроническом пиелонефрите нарушено функционирование кислородозависимых антиинфекционных систем фагоцитов. При ПН отмечается депрессия миграции мононуклеарных фагоцитов, при этом при остром ПН существует прямая зависимость между степенью активности фагоцитов и активностью воспаления. Тогда как при ХП данная корреляция отсутствует, что свидетельствует о декомпенсации этого звена иммунитета. Угнетение функциональной активности фагоцитов при ПН может быть связано с недостаточной опсонической функцией фибронектина [22]. Предсуществующая депрессия клеточных факторов иммунитета способствует как хронизации ПН, так и обострению процесса [9].

Относительно особых характеристик микроорганизмов, предрасполагающих к хронизации ПН, можно отметить наличие факторов персис-

стенции (АИА, АЛА, АКА), полиантибиотикорезистентности, К-антигена, подавляющего опсонизацию и фагоцитоз, а также способности трансформироваться в формы с неполноценной клеточной стенкой (сферопласты, протопласты, L-формы), которые в течение длительного времени могут сохраняться в паренхиме почек [70]. Экспериментально была доказана возможность индуцирования протопластами повреждения почечной ткани, однако исключительно в случае реверсии их в родительские бактериальные формы [70].

Некоторые бактерии способны оставаться в почечной паренхиме в течение длительного времени. Например, клебсиеллы персистируют в течение 24 нед, возможно вследствие недостатка продукции антител против этих бактерий [68].

Приведенные в обзоре данные не претендуют на абсолютную полноту и окончательность. Авторы лишь попытались привлечь внимание нефрологов-практиков к проблеме этиопатогенеза пиелонефрита, которая пока далека от своего разрешения.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Бомбеева Е.С. Биологическая характеристика штаммов энтеробактерий, выделенных при пиелонефрите у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.—Ростов н/Д, 1998.—С. 25.
2. Борисов И.А. Пиелонефрит // Нефрология / И.Е.Тареева.—М.: Медицина, 1995.—Т. 2.—С. 109–140.
3. Борисов И.А. Пиелонефрит и его лечение на современном этапе // Тер. арх.—1997.—Т.69, № 8.—С. 49–54.
4. Вялова А.А., Бухарин О.В. Микробиологические критерии бактериурии у детей с латентным пиелонефритом // Российский вестник перинатологии и педиатрии.—1996.—Т. 41, № 6.—С. 54–58.
5. Гриценко В.А., Ляшенко И.Е., Вялова А.А. Информативность маркеров персистенции *E. coli* при бактериологической диагностике хронического пиелонефрита у детей // Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол.—1996.—№ 3.—С. 80–83.
6. Ермоленко Е.И., Герасименко Л.М. Особенности пиелонефритогенных *Escherichia coli*, выделенных в различные сроки инфекционного процесса // Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол.—1989.—Т. 12, № 2.—С. 3–7.
7. Калугина Г.В., Клушанцева М.С., Шехаба Л.Ф. Хронический пиелонефрит // Клини. мед.—1996.—№ 2.—С. 54–56.
8. Коротяев А.И., Бабицев С.А. Медицинская микробиология, иммунология и вирусология.—СПб., 1998.—478 с.
9. Кулаева Н.Н. Клиническое значение некоторых иммунных, генетических и морфологических маркеров пиелонефрита: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.—СПб., 1993.—25 с.
10. Кулаева Н.Н., Шулуток Б.И. Клиническое значение антигенов гистосовместимости и их комбинации в диагностике хронического пиелонефрита // Тер. арх.—1994.—Т. 66, № 6.—С. 37–39.
11. Летилов Г.М., Хорунжий Г.В. К патогенезу пиелонефрита у детей // Педиатрия.—1997.—№ 3.—С. 39–41.

12. Лоран О., Гвоздев М., Дубов С. Острый пиелонефрит // *Врач.*—1998.—№ 1.—С. 13–16.
13. Люлько А.В., Суходольская А.В. Воспалительные заболевания почек и мочевыводящих путей.—Киев: Здоровье, 1980.—210 с.
14. Ляшенко И.Э. Факторы персистенции *E. coli*: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.—Оренбург, 1995.—25 с.
15. Майданник В.Г., Митуряева И.А. Прогностическое значение факторов, предрасполагающих к возникновению пиелонефрита // *Лекарска Справа.*—1995.—Т. 5–6.—С. 105–109.
16. Покровский В.И., Поздеев О.К. Медицинская микробиология.—М., 1998.—453 с.
17. Полушин В.И. Эпидемиология заболевания почек в г. Пскове и области. Методика и некоторые итоги диспансеризации больных хроническим гломерулонефритом и хроническим пиелонефритом // *Диспансеризация нефрологических больных / С.И.Рябов.*—Л., 1988.—С. 15–22.
18. Пытель Ю.А., Золотарев И.И. Терапия хронического необструктивного пиелонефрита // *Урол. и нефрол.*—1994.—№ 1.—С. 20–22.
19. Сенцова Т.Б. Иммунобиологические критерии хронизации пиелонефрита // *Педиатрия.*—1997.—№ 2.—С. 64–66.
20. Тиктинский О.Л., Калинина С.Н. Пиелонефриты.—СПб.: Медиа Пресс, 1996.—256 с.
21. Цветчих В.Е., Крылов В.И., Лернер Г.Я. Активность процессов перекисного окисления липидов и состояние нейрогуморальных механизмов регуляции у больных хроническим пиелонефритом // *Тер. арх.*—1992.—Т. 62, № 11.—С. 80–82.
22. Шулуто Б.И. Воспалительные заболевания почек: пиелонефрит и другие тубулоинтерстициальные заболевания.—СПб.: Ренкор, 1996.—254 с.
23. Шулуто Б.И., Кулаева Н.Н. Клиническое значение некоторых иммунологических показателей при хроническом пиелонефрите // *Тер. арх.*—1993.—Т. 65, № 6.—С. 11–13.
24. Allard J.D., Bertrand K.P. Membrane topology of the pBR322 tetracycline resistance protein tetA-proA gene fusions and implications for the mechanism of the tetA membrane insertion // *J. Biol. Chem.*—1992.—Vol. 267.—P. 17809–17819.
25. Andreoli S.P. Reactive oxygen molecules, oxidant injury and renal disease // *Pediatr. Nephrol.*—1991.—Vol. 5, № 6.—P. 733–742.
26. Bartkova G., Ciznar I., Lehotska V. Characterization of adhesion associated surface properties of uropathogenic *E. coli* // *Folia Microbiol.*—1994.—Vol. 39, № 5.—P. 373–377.
27. Bergeron M. G. Treatment of pyelonephritis in adults // *Med. Clin. North Amer. Antimicrobial Therapy.*—1995.—Vol. 79, № 3.—P. 619–649.
28. Bergman A., Baltz D. Practice parameter: the diagnosis, treatment and evaluation of the initial urinary tract infections in febrile infants and young children // *Pediatrics.*—1999.—Vol. 103, № 4.—P. 843–852.
29. Bingen E. *Escherichia coli* virulence factors in pediatric urinary tract infections // *Archiv Pediatrics.*—1998.—Vol. 5, Suppl. 3.—P. 279–281.
30. Blanco M., Blanco J.E., Alonso M.P. Virulence factors and O groups of *E. coli* isolates from patients with acute pyelonephritis; cystitis and asymptomatic bacteriuria // *Europ. J. Epidemiol.*—1996.—Vol. 12, № 2.—P. 191–198.
31. Boyko E.J., Lipsky B.A. Infection and diabetes // *National Diabetes Data Group (NDDG). Diabetes in America / M.I.Harris.*—Bethesda.M.D: National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, National Institution of Health, 1995.—2nd ed.—P. 485–499.
32. Clague J.E., Horan M.A. Urine culture in the elderly: scientifically doubtful and practically useless? // *Lancet.*—1994.—Vol. 344, № 15.—P. 1035–1036.
33. Claudius H. Dysuria in adolescents // *West J. Med.*—2000.—Vol. 172, № 3.—P. 201–205.
34. Craig J.C., Knight J.F., Suresh Kumar P. Effect of circumcision on incidence of urinary tract in preschool boys // *J. Pediatrics.*—1996.—Vol. 128, № 1.—P. 23–27.
35. Culham D. E., Dalgado C., Cyles C.L., Mamelak D. Osmoregulatory transporter ProP influences colonization of the urinary tract by *E. coli* // *Microbiology.*—1998.—Vol. 144, № 1.—P. 91–102.
36. Darouiche R.O., Cadle R., Kil Ki-Soo. Recurrence of bacteriuria and progress to symptomatic urinary tract infections in spinal cord — injured patients // *J. Rehabil. Res. Develop.*—1996.—Vol. 33.—P. 264–269.
37. Dillon M.J., Goonasekara C.D.A. Reflux nephropathy // *J. Amer. Soc. Nephrol.*—1998.—Vol. 9, № 12.—P. 2377–2383.
38. Dotsch J., Hanze J. Increased urinary adrenomedullin excretion in children with urinary tract infections // *Nephrol. Dial. Transplant.*—1998.—Vol. 13, № 7.—P. 1686–1689.
39. Finkelstein R., Kasis E., Reinhertz G. Community — aquired UTI in adults: a hospital viewpoint // *J. Hosp. Infections.*—1998.—Vol. 38, № 3.—P. 193–202.
40. Garin E.H. Campos A., Homsy Y. Primary vesicoureteral reflux: review of current concepts // *Pediatr. Nephrol.*—1998.—Vol. 12, № 3.—P. 249–256.
41. Goluszko P., Moseley S.L., Truong L.D. Development of experimental model of chronic pyelonephritis with *Escherichia coli* 075: k5:H — bearing Dr fimbriae: mutation in the dry region prevented tubulointerstitial nephritis // *J. Clin. Invest.*—1997.—Vol. 99, № 7.—P. 1662–1672.
42. Guentzel M. *Escherichia*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Citrobacter*, and *Proteus* // *Infectious diseases involving genitourinary system.*—Medmicro.—1996.—Vol. 26.—P. 237–245.
43. Guibert J. Bacteriology of urinary germs responsible for pyelonephritis // *Revue du Practicien.*—1993.—Vol. 43, № 9.—P. 1081–1085.
44. Gupta R., Gupta S., Ganguly N.K. Role of type-1 fimbriae in the pathogenesis of chronic pyelonephritis in relation to reactive oxygen species // *J. Med. Microbiol.*—1997.—Vol. 46, № 5.—P. 403–406.
45. Guyer D.M., Kao J.S., Mobley H.L. Genomic analysis of a pathogenicity island in uropathogenic *E. coli* CFT 073. Distribution of homologous sequences among isolates from patients with pyelonephritis, cystitis, and catheter-associated bacteriuria and from fecal samples // *Infect. Immun.*—1988.—Vol. 66, № 9.—P. 4411–4417.
46. Hale W.B., Van der Woude M.W., Braaten B.A. Regulation of uropathogenic *E. coli* adheson expression by DNA methylation // *Mol. Genet. Metab.*—1998.—Vol. 65, № 3.—P. 191–196.
47. Harel J., Martin C. Virulence gene regulation in pathogenic *Escherichia coli* // *Vet. Res.*—1999.—Vol. 30, № 2–3.—P. 131–155.
48. Hirose T. Interstitial nephropathy due to chronic bacterial pyelonephritis // *Nippon Rinsho.*—1995.—Vol. 53, № 8.—P. 1963–1968.
49. Hooton T.M., Stamm W.E. Diagnosis and treatment of uncomplicated urinary tract infection // *Infect. Dis. Clin North Amer.*—1997.—Vol. 11, № 3.—P. 551–581.
50. Huland H. Pyelonephritische Narbenbildung // *Urologe — Ausgabe A* 1993.—Bd. 32, № 1.—S. 16–21.

51. Jacobson S.H., Brauner Y.L. Soluble interleukin-6 receptor, interleukin-10 and granulocyte colony-stimulating factor in acute pyelonephritis: relationship to markers of bacterial virulence and renal function // *Nephron*.—1998.—Vol. 80, № 4.—P. 456–462.
52. Johnson D.E., Lockatelli C.V., Russel R.S., Hebel J.R. Comparison of *E.coli* strains recovered from human cystitis pyelonephritis infections in transurethrally challenged mice // *Infect. Immun. J.*—1998.—Vol. 66, № 7.—P. 3059–3065.
53. Johnson J.R. Virulence factors in *Escherichia coli* urinary tract infection // *Clin. Microbiol. Rev.*—1991.—Vol. 4, № 1.—P. 80–128.
54. Kerneis S., Gabastou J.M., Bernet-Camard M.F. Human cultured intestinal cells express attachment sites for uropathogenic *Escherichia coli* bearing adhesins of the Dr adherin family // *FEMS Microbiol. Lett.*—1994.—Vol. 119, № 1–2.—P. 27–32.
55. Kiningham R.B. Asymptomatic bacteriuria in pregnancy // *Amer. Family Physician*.—1993.—Vol. 47, № 5.—P. 1232–1238.
56. Krcmery S., Dubrava M. Fungal urinary tract infection in patients at risk // *Int. J. Antimicrob. Agents*.—1999.—Vol. 11.—P. 3–4.
57. Kurowski K. The women with dysuria // *Amer. Family Physician*.—1998.—Vol. 57, № 9.—P. 2155–2164, 2169–2170.
58. Lim J.K., Gunther N. W. 4th, Zhao H. In vivo phase variation of *E. coli* type 1 fimbrial genes in women urinary tract infections // *Infect. Immun. J.*—1998.—Vol. 66, № 7.—P. 3303–3310.
59. Lindsay E., Nicolle M.D. Screening for asymptomatic bacteriuria in the elderly // Canadian Task Force on the Periodic Health Examination / Canadian Guide to Clinical Preventive Health Care.—Ottawa: Health Canada, 1994.—P. 966–973.
60. Loeffler I. J. P. Microbes, chemotherapy, evolution and folly // *Lancet*.—1996.—Vol. 348, № 9043.—P. 1703–1704.
61. Majd M., Rushton V.G., Jantusch B. Relationship among vesicoureteral reflux, p-fimbriated *Escherichia coli*, and acute pyelonephritis in children with febrile urinary tract infection // *J. Pediatrics*.—1991.—Vol. 119, № 4.—P. 578–585.
62. Marre R., Hacker J. Contribution of cloned virulence factors from uropathogenic *Escherichia coli* strains to nephropathogenicity in an experimental rat pyelonephritis model // *Infect. Immun.*—1986.—Vol. 54, № 3.—P. 761–767.
63. Mitsumori K., Terai A., Yamamoto S., Yoshida D. Virulence characteristics and DNA fingerprints of *E.coli* isolated from women with acute uncomplicated pyelonephritis // *J. Urology*.—1997.—Vol. 158, № 6.—P. 2329–2332.
64. Miyata H., Isokawa S., Yamamoto T. Influence for cultured renal cell growth ability by toxins of *Escherichia coli* // *Nippon Jinzo Gakkai Shi*.—1997.—Vol. 39, № 7.—P. 710–717.
65. Mizunoe Y., Matsumoto T., Sakumoto M. Renal scarring by mannose -sensitive adhesin of *E.coli* type 1 pili // *Nephron*.—1997.—Vol. 77, № 4.—P. 406–412.
66. Nicolle L.E. Screening for asymptomatic bacteriuria in pregnancy // Canadian Guide to Clinical Preventive Health Care.—Ottawa: Health Canada, 1994.—P. 100–106.
67. Roberts J.A. Etiology and pathophysiology of pyelonephritis // *Amer. J. Kidney Dis.*—1991.—Vol. 17, № 1.—P. 1–9.
68. Roberts J.A. Contribution of experimental pathology to the understanding of human pyelonephritis // *Revue de Practicien*.—1993.—Vol. 43, № 9.—P. 1063–1068.
69. Ross J.H., Kay R. Pediatric urinary tract infection and reflux // *AFP*.—1999.—Vol. 15.—P. 345–348.
70. Rubin R.H., Cotran R.S. Urinary tract infection, pyelonephritis and reflux nephropathy // *The Kidney* / B.M.Brenner, F.C.Rector.—Philadelphia: W.B.Saunders Company, 1996.—Vol. 2.—P. 1597–1654.
71. Schaad U.B., Eskola J., Kafetzis D. Cefepime vs. ceftazidime treatment of pyelonephritis: a European, randomized, controlled study of 300 pediatric cases. European Society for Pediatric Infectious Diseases (ESPID) Pyelonephritis Study Group // *Pediat. Infectious Dis. J.*—1998.—Vol. 17, № 7.—P. 639–644.
72. Scott A.G. Diagnosis and management of urinary tract infections: a disease stratification model // *Emergency medicine reports*.—1999.—Vol. 15.—P. 1245–1258.
73. Shaeffer A.J. Die Rolle der Bacterie nadharenz bei Harnwegsinfekten // *Urologe — Ausgabe*, 1993.—Bd. 32, № 1.—S. 17–15.
74. Smith M.B.N. Screening for urinary infection in asymptomatic infants and children // Canadian Task Force on the Periodic Health Examination / Canadian Guide to Clinical Preventive Health Care.—Ottawa: Health Canada, 1994.—P. 220–230.
75. Stamm W.E., Tuerk M. Urinary tract infection // *Harrison's principles of internal medicine* / E.Braunwald, K.J.Iselbacher, R.G.Petersdorf et al.—New York: McGraw-Hill Book Company, 1998.—Vol. 2.—P. 1347–1401.
76. Sulowicz W. Can we prevent late complications of urinary tract infection? // *Przegl. Lek.* 1998.—Vol. 55, Suppl. 1.—P. 58–60.
77. Sultana S.R., Mc Neill S.A., Phillips G. Candidal urinary tract infection as a cause of pneumaturia // *J. Royal Coll. Surgeons Edinburgh*.—1998.—Vol. 43.—P. 198–199.
78. Walter E., Stamm H.D., Hooton T. M. Management of urinary tract infections in adults // *New Engl. J. Med.*—1993.—Vol. 329, № 18.—P. 1328–1334.
79. Yamamoto S., Tsukamoto T., Terai A. Distribution of virulence factors in *E. coli* isolated from urine of cystitis patients // *Microbiol. Immunol.*—1995.—Vol. 39, № 6.—P. 401–404.
80. Yoshikawa T.T., Nicolle L.E., Norman D.C. Management of complicated urinary tract infection in older patients // *J. Amer. Geriatr. Soc.*—1996.—Vol. 44.—P. 1235–1241.
81. Zhang J.P., Normar K.S. Induction of gene expression in *E.coli* after pilus-mediated adherence // *Science*.—1996.—Vol. 273, № 5279.—P. 1234–1236.

Поступила в редакцию 12.04.2000 г.

© Коллектив авторов, 2000
УДК 616.613-002.1-07-08

В.Н.Ткачук, С.Х.Аль-Шукри, И.О.Гвоздарев

ОСТРЫЙ ГЕСТАЦИОННЫЙ ПИЕЛОНЕФРИТ

V.N.Tkachuk, S.Kh.Al-Shukri, I.O.Gvozdarov

ACUTE GESTATIONAL PYELONEPHRITIS

Клиника урологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова
и Урологический центр Республики Коми, г. Сыктывкар, Россия

РЕФЕРАТ

Острый гестационный пиелонефрит осложняет течение беременности у 2–10 % женщин. Патогенез острого гестационного пиелонефрита является многофакторным, но основными причинами развития болезни являются затруднение оттока мочи из почки, нарушения гормонального баланса и иммунитета. Для восстановления уродинамики у больных с острым гестационным пиелонефритом авторы предлагают использовать позиционную дренирующую терапию, введение стента, чрескожную или открытую нефростомию, а затем проводить противовоспалительное, дезинтоксикационное и иммуномодулирующее лечение. Включение в комплекс лечебных мероприятий полиэнзимного препарата вобэнзим и плазмафереза значительно повышает эффективность лечения острого гестационного пиелонефрита.

Ключевые слова: острый гестационный пиелонефрит, уродинамика, иммунитет, ультразвуковое исследование почек, стент.

ABSTRACT

Acute gestational pyelonephritis is responsible for a complicated course of pregnancy in 2–10% of women. The pathogenesis of acute gestational pyelonephritis is multifactorial, but the main causes of its development include a difficulty of the urine outflow from the kidney, alterations in the hormonal balance and immunity. For the restoration of urodynamics in patients with acute gestational pyelonephritis the authors propose to use the positional draining therapy, introduction of a stent, percutaneous or open nephrostomy followed by antiinflammatory, desintoxicating and immunomodulating treatment. The polyenzymatic preparation Vobenzyme and plasmapheresis included in the complex of medical measures considerably increase the effectiveness of treatment of acute gestational pyelonephritis.

Key words: acute gestational pyelonephritis, urodynamics, immunity, ultrasonic investigation of the kidneys, stent.

ВВЕДЕНИЕ

Острый гестационный пиелонефрит (ОГП) осложняет течение беременности у 2–10% женщин [1, 3, 7–10, 13]. Воспалительный процесс в почке может наблюдаться во время беременности, родов и после родов, т. е. на протяжении всего гестационного периода, но наиболее часто острый пиелонефрит развивается у беременных. В последние два десятилетия отмечен рост частоты ОГП [12, 14], при этом неструктивный острый пиелонефрит развивается у 92–95% беременных, а у 5–8% женщин наступают деструктивные изменения в почках: абсцессы, карбункулы, апостемы [5]. Одностороннее поражение почек наблюдается у большинства женщин, страдающих ОГП, при этом правая почка значительно чаще вовлекается в воспалительный процесс, чем левая [11].

ОГП приводит к нарушению физиологического течения беременности, преждевременным родам, внутриутробному инфицированию, а иногда и к гибели плода [3, 8]. К сожалению, до сих пор многие аспекты патогенеза ОГП являются не выясненными, а лечение болезни остается одной из трудных задач для урологов, нефрологов и акушеров-гинекологов.

Некоторые авторы [12] полагают, что патогенез ОГП является многофакторным, при этом патогенетические механизмы гемо- и уродинамических нарушений могут изменяться в зависимости от срока беременности. Важная роль в патогенезе ОГП принадлежит нарушению уродинамики верхних мочевых путей, причинами которой могут быть как гормональные, так и компрессионные факторы. В ранние сроки беременности имеет место изменение соотношения половых гормонов с последующим нейро-

гуморальным воздействием на α - и β -адренорецепторы, что приводит к снижению тонуса верхних мочевых путей. В последующем механические причины (компрессия матки на мочевые пути) становятся ведущим патогенетическим фактором ОГП [8]. По мнению Л.А.Ходыревой [14] и некоторых других авторов, одним из возможных патогенетических механизмов ОГП является пузырно-мочеточниково-лоханочный рефлюкс. Ряд работ [1, 6, 15] посвящены роли иммунной системы в патогенезе ОГП. Не исключается и генетическая предрасположенность к ОГП [2]. Критическими сроками развития ОГП считаются 24–26 нед II триместра и 32–34 нед III триместров беременности [12].

Симптоматика ОГП в последние годы изменилась, что затрудняет раннюю диагностику заболевания. Применение некоторых методов распознавания пиелонефрита у беременных ограничено. Особенно это касается рентгенологического обследования. Экскреторную урографию А.А.Довлатян и Д.В.Морозов [4] и некоторые другие клиницисты используют у беременных лишь в исключительных случаях с крайне тяжелыми формами ОГП. Ведущую роль в диагностике ОГП играет ультразвуковое исследование почек [5, 12].

Лечение беременных с ОГП должно начинаться с восстановления оттока мочи из почек. Применяют позиционную дренирующую терапию, для чего беременную укладывают на здоровый бок или рекомендуют коленно-локтевое положение. При отсутствии эффекта от проводимой терапии выполняют катетеризацию лоханки, используя для отведения мочи или мочеточниковый катетер, или стент. Реже выполняют чрескожную пункционную нефростомию или открытую нефростомию. На фоне восстановленного оттока мочи из лоханки проводят антибактериальное лечение, дезинтоксикационную терапию, повышают защитные силы организма [5, 8, 10, 12]. При антибиотикотерапии ОГП необходимо учитывать особенности фармакокинетики препаратов и их токсическое влияние на организм матери и плода [5, 12]. При гнойно-деструктивных формах ОГП выполняют оперативное лечение, чаще — органосохраняющее (нефростомию, декапсуляцию почки, иссечение карбункулов, вскрытие абсцессов) и реже — нефрэктомию [4, 9, 10].

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследовали 242 беременных с ОГП при сроках беременности от 20 до 33 нед ($\bar{X}=27,3\pm 0,5$ нед), 188 (77,7%) из них были первобеременными. Возраст больных колебался от

19 до 35 лет, однако среди беременных, страдающих ОГП, преобладали женщины в возрасте до 25 лет (72,3%). Воспалительный процесс у 207 (85,5%) беременных локализовался в правой почке, у 29 (12,0%) — в левой, а у 6 (2,5%) беременных был выявлен двусторонний острый пиелонефрит.

Группу сравнения составили 160 женщин с нормальным течением и аналогичными сроками беременности ($\bar{X}=26,9\pm 1,1$ нед), из них 135 (84,4%) женщин были первобеременными.

У 35 (14,5%) беременных основной группы в анамнезе имел место хронический пиелонефрит, но у всех больных этой группы перед наступлением беременности была установлена фаза ремиссии хронического пиелонефрита. У 4 (1,6%) женщин до беременности была диагностирована мочекаменная болезнь, и все они ранее по поводу нефролитиаза были оперированы.

Обследование больных с ОГП проводили по определенному алгоритму. Учитывали клинические проявления заболевания (повышение температуры тела, ознобы, боли в области поясницы, учащенное мочеиспускание, слабость и др.), лабораторные данные (анемия, лейкоцитоз, сдвиг в лейкоцитарной формуле влево, уровень молекул средней массы, уровень креатинина сыворотки крови и др.). Для оценки иммунного статуса у всех беременных определяли количество Т-лимфоцитов в крови, Т-хелперов и Т-супрессоров, В-лимфоцитов, индуцированную фитогемагглютинином активность лимфоцитов, уровень комплемента, наличие в крови циркулирующих иммунных комплексов, уровень иммуноглобулинов М, G и A сыворотки крови.

При поступлении в стационар всем женщинам в обязательном порядке было проведено ультразвуковое исследование (УЗИ) почек, при котором проводили измерение длины, ширины, толщины, объема почки, размеров пирамид и толщины коркового слоя над ними, определяли степень расширения чашечно-лоханочной системы, площадь синуса и площадь всей почки на продольной сканограмме, оценивали внешний контур почки и степень ее дыхательной подвижности. Экскреторная урография была выполнена лишь 2 (0,8%) беременным с крайне тяжелыми формами острого пиелонефрита.

В результате обследования у 220 (90,9%) беременных был диагностирован острый серозный пиелонефрит, а у 22 (9,1%) — гнойно-деструктивные формы острого пиелонефрита (апостематозный нефрит, абсцесс или карбункул почки), что потребовало выполнения оперативного пособия.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клинические проявления ОГП у всех женщин выражались слабостью, болезненностью в поясничной области и подреберье, подъемом температуры тела, при этом у 199 (82,2%) беременных гиперпирексия сопровождалась ознобом. Разница между утренней и вечерней температурой составляла 2–3 °С. У беременных с постоянно высокой температурой тела, как правило, в почке выявлялся гнойно-деструктивный процесс. Учащенное мочеиспускание имело место у 137 (56,6%) беременных с ОГП.

Постоянными признаками интоксикации являлись: лейкоцитоз $(16,5 \pm 1,2) \times 10^9/\text{л}$ со сдвигом в формуле влево, иногда до миелоцитов, увеличение СОЭ до $39,7 \pm 4,4$ мм/ч. Концентрация молекул средней массы до лечения составила $0,476 \pm 0,09$ усл. ед. Уровень креатинина сыворотки крови при госпитализации был нормальным у 166 (68,6%) и повышенным — у 76 (31,4%) беременных с ОГП.

При ультразвуковом исследовании почек увеличение длины пораженного органа было выявлено у 209 (86,4%) беременных с острым пиелонефритом, ширина почки увеличилась у 215 (88,8%), толщина почки — у 230 (95,0%), увеличение объема почки отмечено у 236 (97,5%) больных. Расширение чашечно-лоханочной системы более 1 см наблюдалось у всех 242 (100%) беременных с ОГП, что свидетельствовало о нарушении оттока мочи из почки. Неровность контура почки отмечена у 22 (9,1%) беременных с ОГП, что чаще всего зависело от наличия гнойно-деструктивных процессов в паренхиме.

У всех женщин, страдающих ОГП, был выявлен иммунодефицит (табл. 1). Однако слабо выраженная иммунодепрессия имела место и у женщин с нормально протекающей беременностью, что может быть связано с метаболическими сдвигами и повышением уровня гормонов [5]. У беременных с ОГП отмечено значительное снижение количества Т-лимфоцитов до $32,6 \pm 1,1\%$ ($p < 0,001$), некоторое увеличение

В-лимфоцитов до $26,6 \pm 1,0\%$ ($p < 0,001$) и существенное — до 7304 ± 525 имп/мин ($p < 0,001$) снижение функциональной активности лимфоцитов по реакции бласттрансформации на фитогемагглютинин. У женщин с ОГП угнетались неспецифические факторы защиты. Так, содержание комплемента у них оказалось сниженным до $88,5 \pm 2,7\%$ ($p < 0,001$).

Выбор метода лечения ОГП определяли рядом особенностей клинического течения заболевания и сроками беременности. Лечение 220 (90,9%) беременных с острым серозным пиелонефритом заключалось в обеспечении нормального оттока мочи из лоханки, проведении противовоспалительной, дезинтоксикационной и иммуностимулирующей терапии, а 22 (9,1%) беременным с гнойно-деструктивными формами острого пиелонефрита было выполнено оперативное лечение. Всех больных лечились только в условиях стационара. Постельный режим и диета с исключением острых блюд являлись обязательным условием ведения больных с ОГП.

Для восстановления оттока мочи из почки сначала у всех 220 беременных с острым серозным пиелонефритом использовали позиционную дренирующую терапию, для чего беремен-

Таблица 1
Показатели ($\bar{X} \pm m$) иммунограммы у женщин, страдающих ОГП

Иммунологические показатели	У здоровых женщин (контрольная группа), n=20	У беременных без ОГП (группа сравнения), n=160	У беременных с ОГП (основная группа), n=242	p
Т-лимфоциты, %	$55,6 \pm 1,5$	$43,9 \pm 2,1$	$32,6 \pm 1,1$	$p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,001$
Т-хелперы, %	$24,2 \pm 2,2$	$20,1 \pm 0,5$	$14,3 \pm 0,2$	$p_1 > 0,1$ $p_2 < 0,001$
Т-супрессоры, %	$16,6 \pm 1,7$	$16,0 \pm 1,3$	$10,7 \pm 0,6$	$p_1 > 0,1$ $p_2 < 0,001$
В-лимфоциты, %	$20,1 \pm 1,2$	$19,7 \pm 0,5$	$26,6 \pm 0,8$	$p_1 > 0,1$ $p_2 < 0,001$
РБТЛ на ФГА, имп/мин	$15\ 675 \pm 870$	$12\ 306 \pm 1007$	7304 ± 525	$p_1 > 0,1$ $p_2 < 0,001$
Уровень комплемента, усл. ед. СН ₁₀₀	$125,7 \pm 4,0$	$108,3 \pm 3,8$	$88,5 \pm 2,7$	$p_1 > 0,1$ $p_2 < 0,001$
ЦИК, ед. опт. пл.	$0,11 \pm 0,009$	$0,10 \pm 0,004$	$0,09 \pm 0,007$	$p_1 > 0,1$ $p_2 < 0,001$
IgM, г/л	$1,3 \pm 0,1$	$1,8 \pm 0,1$	$2,5 \pm 0,07$	$p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,001$
IgG, г/л	$13,6 \pm 0,4$	$13,1 \pm 0,2$	$16,3 \pm 0,1$	$p_1 > 0,1$ $p_2 < 0,001$
IgA, г/л	$2,1 \pm 0,1$	$2,8 \pm 0,3$	$3,7 \pm 0,1$	$p_1 > 0,1$ $p_2 < 0,001$

Примечание. p_1 — различие с группой здоровых женщин соответствующего возраста; p_2 — различие с группой женщин с нормально протекающей беременностью.

ных укладывали на здоровый бок или рекомендовали принимать коленно-локтевое положение. Одновременно проводили спазмолитическую терапию (баралгин — 5 мл внутримышечно или но-шпа — 2 мл внутримышечно). При отсутствии в течение 1–2 сут эффекта от позиционной дренирующей терапии у 60 (24,8%) беременных этой группы устанавливали стент. Длительность катетеризации почечной лоханки стентом составляла от 14 до 76 сут, а у 15 женщин стент удалили через 6–8 сут после родоразрешения. Повторная атака острого пиелонефрита после установления стента потребовала у 8 беременных применения чрескожной пункционной нефростомии.

После восстановления оттока мочи проводили антибактериальную терапию с учетом чувствительности выделенных микроорганизмов, особенностей фармакокинетики антибактериальных средств и способности их проникновения через плаценту, сроков беременности и отрицательного действия некоторых антибиотиков на плод. Чаще всего назначали антибиотики группы аминогликозидов и цефалоспорины.

Для усиления противовоспалительного эффекта, увеличения концентрации антибиотиков в очаге воспаления и иммуностимулирующего эффекта у 79 беременных с ОГП после восстановления уродинамики в комплексное лечение вместе с антибиотиками дополнительно включали препарат системной энзимотерапии вобэнзим. Длительность энзимотерапии составила 16 ± 2 дня. Оказалось, что улучшение клинической симптоматики у больных, получающих вобэнзим, наблюдалось на 4–5-е сутки, тогда как у женщин с ОГП, не получающих вобэнзим, — только на 7–12-е сутки. Полная нормализация анализов мочи после лечения имела место у 97,6% и 80,4% беременных, соответственно. Положительная динамика клинико-лабораторной симптоматики ОГП под влиянием вобэнзима сопровождалась существенным улучшением показателей иммунитета. Так, к концу лечения количество Т-лимфоцитов увеличилось с $32,6 \pm 1,1\%$ до $46,9 \pm 1,7\%$ ($p < 0,001$), Т-хелперов — с $14,3 \pm 0,3\%$ до $21,1 \pm 0,7\%$ ($p < 0,001$), Т-супрессоров — с $10,7 \pm 0,9\%$ до $15,3 \pm 0,7\%$ ($p < 0,01$), РБТЛ на ФГА возросла с 7304 ± 525 имп/мин до $11\,455 \pm 607$ имп/мин ($p < 0,001$) и т. д. Следовательно, включение в комплексное лечение ОГП вобэнзима способствует более быстрой ликвидации не только клинических проявлений заболевания и санации мочевого осадка, но и нормализации иммунограммы. Вобэнзим не оказывает эмбриотоксического действия.

У 26 беременных при наличии выраженной интоксикации, развившейся на фоне ОГП, был применен плазмаферез. Положительными сторо-

нами, отличающими плазмаферез от других методов детоксикации у беременных, являются простота его выполнения, хорошая переносимость больными, возможность коррекции белковых и электролитных нарушений [3]. Плазмаферез выполняли прерывистым способом. Количество лечебных процедур составляло от 3 до 5 и определялось индивидуальными особенностями заболевания. Эффективность плазмафереза у беременных с ОГП приведена в табл. 2. Проведение сеансов плазмафереза в комплексном лечении ОГП позволило достичь клинической ремиссии заболевания и нормализовать лабораторные показатели. Так, количество лейкоцитов к концу лечения снизилось с $(26,6 \pm 1,10) \times 10^9/\text{л}$ до $(7,4 \pm 0,34) \times 10^9/\text{л}$ ($p < 0,001$), уровень креатинина сыворотки крови — с $(0,32 \pm 0,07)$ ммоль/л до $(0,10 \pm 0,02)$ ммоль/л ($p < 0,001$), а концентрация молекул средней массы — с $(0,696 \pm 0,005)$ усл. ед. до $(0,297 \pm 0,006)$ усл. ед. ($p < 0,001$).

Таблица 2

Эффективность плазмафереза при ОГП

Показатели ($\bar{X} \pm m$)	До лечения	Через 24 ч после первого сеанса плазмафереза	После окончания лечения
Температура тела, °C	$39,7 \pm 0,21$	$37,6 \pm 0,24$	$36,8 \pm 0,19$
Количество лейкоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	$26,6 \pm 1,10$	$12,0 \pm 0,55$	$7,4 \pm 0,34$
Креатинин, ммоль/л	$0,32 \pm 0,007$	$0,12 \pm 0,03$	$0,10 \pm 0,02$
Молекулы средней массы, усл. ед.	$0,696 \pm 0,005$	$0,425 \pm 0,008$	$0,297 \pm 0,006$

Оперативное лечение гнойно-деструктивных форм ОГП было выполнено 22 (9,1%) больным. У всех женщин были произведены органосохраняющие операции. У 16 беременных по поводу апостематозного пиелонефрита была выполнена люмботомия с декапсуляцией и дренированием почки путем нефростомии. У 6 беременных, кроме декапсуляции и нефростомии, было выполнено и иссечение карбункулов. У всех 22 женщин органосохраняющие операции в сочетании с антибактериальной и иммунокорригирующей терапией и плазмаферезом позволили добиться положительного результата лечения гнойно-деструктивных форм ОГП.

ОГП ни у одной из наблюдаемых нами 242 женщин не потребовал прерывания беременности, а проводимое комплексное лечение позволило добиться срочных родов живым, нормально развитым плодом.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные нами результаты позволяют заключить, что важная роль в патогенезе ОГП принадлежит как нарушению уродинамики верхних мочевых путей из-за компрессии матки на мочевые пути и гормональных сдвигов, так и нарушению иммунитета. ОГП чаще всего развивается во второй половине беременности. У беременных преобладает правосторонний пиелонефрит. Клиническая картина ОГП характеризуется внезапным началом, интоксикацией, гиперпирексией, локальными симптомами. Температурная реакция отражает тяжесть заболевания. У беременных чаще (90,9%) встречается серозная стадия острого пиелонефрита, реже (9,1%) — гнойно-деструктивная.

Ведущая роль в диагностике ОГП принадлежит ультразвуковому исследованию почек. Этот метод безвреден, обладает большой разрешающей способностью и может быть повторен многократно. Рентгенологическое исследование у беременных следует выполнять в исключительных случаях. Ведущими критериями тяжести состояния являются выраженность и обратимость интоксикации. В комплексное исследование следует обязательно включать и изучение иммунной системы, ибо нарушение клеточного и гуморального иммунитета имеет место у всех беременных с острым пиелонефритом.

Лечение беременных с ОГП должно заключаться в обеспечении нормального оттока мочи из почки и проведении противовоспалительной, дезинтоксикационной и иммуномодулирующей терапии. При гнойно-деструктивных формах заболевания показано оперативное лечение. Для усиления противовоспалительного эффекта, увеличения концентрации антибиотиков в очаге воспаления и иммуностимулирующего эффекта беременным с ОГП после восстановления уродинамики следует назначать полиэнзимный препарат вобэнзим. Проведенное нами исследование свидетельствует о целесообразности включения плазмафереза в схему лечения больных с ОГП при наличии выраженной интоксикации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, основными патогенетическими факторами развития ОГП являются на-

рушение оттока мочи из почки и иммунодепрессия, а для лечения этого заболевания в первую очередь необходимо восстановить уродинамику верхних мочевых путей, а затем проводить противовоспалительное, дезинтоксикационное и иммуномодулирующее лечение. Ранние оперативные вмешательства при гнойно-деструктивных формах ОГП позволяют предотвратить развитие септических осложнений и сохранить беременность.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Безнощенко Г.Б. Беременность и пиелонефрит. — Омск, 1992.
2. Бердилов А.Я. Особенности течения гестационного и раннего неонатального периодов при пиелонефрите: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Харьков, 1989.
3. Довлатян А.А., Бенцианов В.А. Плазмаферез в лечении осложненных форм острого гнойного пиелонефрита беременных // Урол. и нефрол. — 1995. — № 1. — С. 22–25.
4. Довлатян А.А., Морозов Д.В. Оперативное лечение гнойно-деструктивных форм острого пиелонефрита беременных // Урол. и нефрол. — 1996. — № 6. — С. 19–23.
5. Елманов И.В. Острый гестационный пиелонефрит // Урол. и нефрол. — 1997. — № 6. — С. 49–53.
6. Иванец Т.А. Аутоиммунные процессы в патогенезе пиелонефрита у беременных: Дис. ... канд. мед. наук. — Владивосток, 1986.
7. Кремлинг Х., Лутцаер В., Хайнц Р. Гинекологическая урология и нефрология: Пер. с нем. — М., 1985.
8. Лопаткин Н.А., Шабалов А.Л. Урологические заболевания почек у женщин. — М.: Медицина, 1985.
9. Лопаткина О.Н. Рациональное ведение беременности, родов и послеродового периода при обструкции верхних мочевых путей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1991.
10. Петричко М.И. Гнойный пиелонефрит у беременных: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Хабаровск, 1989.
11. Пытель Ю.А., Золотарев И.И. Неотложная урология. — М.: Медицина, 1985.
12. Пытель Ю.А., Лоран О.Б. Острый гестационный пиелонефрит // Всеросс. общ.-во урологов. Правление. Пленум: Материалы. — Екатеринбург, 1996. — С. 229–233.
13. Сум-Шик Е.Р. Пиелонефриты беременных. — М., 1967.
14. Ходырева Л.А. Пузырно-лоханочный рефлюкс у беременных: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 1993.
15. Хусейн Ибрагим Саид. Состояние клеточного и гуморального иммунитета у беременных с воспалительными заболеваниями почек и нефропатией: Дис. ... канд. мед. наук. — Харьков, 1990.

Поступила в редакцию 06.03.2000 г.

© Коллектив авторов, 2000
УДК 616.613-002-036.12-085.37:618.179-053

Р.К.Дадабаева, А.Г.Гадаев, И.А.Ибрагимов

КОРРЕКЦИЯ ИММУНОМОДУЛИНОМ НАРУШЕНИЙ ИММУНИТЕТА У ЖЕНЩИН ФЕРТИЛЬНОГО ВОЗРАСТА, БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПИЕЛОНЕФРИТОМ

R.K.Dadabaeva, A.G.Gadaev, I.A.Ibragimov

THE IMMUNOMODULIN CORRECTION OF ALTERATIONS OF IMMUNITY IN FERTILE WOMEN WITH CHRONIC PYELONEPHRITIS

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

РЕФЕРАТ

Изучено состояние клеточного и гуморального иммунитета у 50 женщин детородного возраста, больных хроническим пиелонефритом, в стадии активного воспаления. 30 из них получали общепринятую схему лечения, а 20 женщинам дополнительно назначали «Иммуномодулин», разработанный учеными Республики Узбекистан. Контрольную группу составили 20 практически здоровых женщин. Изучение иммунного статуса до лечения выявило его глубокий дисбаланс у всех обследованных больных. В результате проведенной традиционной терапии отмечалась некоторая положительная динамика со стороны показателей иммунного статуса, более выраженная в группе больных, получавших «Иммуномодулин». Это выражалось в тенденции к нормализации у них CD3⁺-связи иммунитета: увеличении общего количества CD3⁺, супрессорной субпопуляции и снижении хелперной субпопуляции, а также уровня CD19⁺, IgA и IgM. На основании вышеизложенного можно рекомендовать включение иммуномодулина в комплексное лечение хронического пиелонефрита у женщин репродуктивного возраста, что позволит ускорить выздоровление и добиться стойкой ремиссии заболевания.

Ключевые слова: женщины детородного возраста, хронический пиелонефрит, иммунитет, иммуномодулин.

ABSTRACT

State of the cellular and humoral immunity was studied in 50 fertile women having chronic pyelonephritis at the stage of active inflammation. Thirty of them were treated by the generally accepted scheme and twenty women were also given Immunomodulin developed by scientists of Republic Uzbekistan. The control group consisted of 20 practically healthy women. Deep dysbalance of the immune status was found before treatment in all the examined patients. Certain positive dynamics in the immune status indices was noted as a result of traditional therapy which was more noticeable in the group of patients given Immunomodulin. It was seen as a tendency to normalization of the CD3⁺-link of immunity: increase in the total amount of CD3⁺, of the suppressive subpopulation and decrease of the helper subpopulation as well as of the levels of CD19⁺, IgA and IgM. So, Immunomodulin can be recommended for inclusion in the complex treatment of chronic pyelonephritis in fertile women. It will result in quicker recovery and steadfast remission of the disease.

Key words: fertile women, chronic pyelonephritis, immunity, Immunomodulin.

ВВЕДЕНИЕ

Всестороннее изучение различных аспектов патогенеза и вопросов лечения хронического пиелонефрита (ХрПН), составляющего значительную часть экстрагенитальной патологии у женщин фертильного возраста (ЖФВ), в настоящее время является актуальной проблемой нефрологии [2, 5]. Эпидемиологические данные о его распространенности в возрастном и половом аспектах разноречивы, что зависит, в частности, от неодинаковых возможностей диагностики в

различных регионах [2, 5–7]. Однако общепринятым считается мнение, что чаще всего заболеванию пиелонефритом подвержены девочки ранних возрастов, молодые женщины [2], женщины детородного возраста, особенно во время беременности и после родов. Это связано с тем, что на фоне гормонального дисбаланса, медикаментозных воздействий и других факторов нарушается тонус и перистальтика мочевых путей, приводящие к затруднению оттока мочи с инфицированием и хронизацией процесса [2, 5].

Доказано, что ХрПН сопровождается развитием дефицита ряда параметров иммунитета, однако традиционная терапия не предусматривает его коррекцию, что снижает эффективность лечения [1, 4, 5]. Этим объясняется повышенный интерес к всестороннему изучению состояния клеточного и гуморального иммунитета при хроническом пиелонефрите, что имеет большое научное и практическое значение [5, 6, 8].

На основании вышеизложенного нами была предпринята попытка изучить состояние клеточного и гуморального иммунитета у женщин фертильного возраста (ЖФВ), больных ХрПН, и возможность коррекции выявленных нарушений с использованием нового препарата «Иммуномодулин», созданного сотрудниками Института вакцин и сывороток АН Республики Узбекистан.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением находились 70 лиц женского пола в возрасте от 15 до 49 лет. Контрольную группу составили 20 практически здоровых женщин. Из 50 больных, у которых ХрПН был в стадии активного воспаления, 30 получали лечение по общепринятой схеме с применением антибактериальных, спазмолитических препаратов, витаминов и фитотерапии. 20 женщинам на фоне традиционной терапии в течение 10 дней назначали иммуномодулин (0,01%–1,0 внутримышечно), состоящий из комплекса высокоочищенных природных пептидов, получаемых из тимуса внутриутробных плодов овец, т. е. в период его наивысшей активности.

Верификация диагноза основывалась на результатах, полученных при проведении общепринятых при данной патологии клинических, биохимических и инструментальных методов обследования.

Клинические проявления обострения ХрПН выражались признаками активного воспаления с температурной реакцией, интоксикационным синдромом, дизурическими явлениями и патологическими изменениями мочевого осадка.

Иммунный статус больных изучали

на высоте обострения пиелонефрита (при поступлении) и в конце курсового лечения. Субпопуляционный состав лимфоцитов в периферической крови определяли при помощи моноклональных антител к маркерам CD3+ (зрелые лимфоциты), CD4+ (Т-хелперы, индукторы), CD8+ (Т-супрессоры), CD19+ (общий пул В-лимфоцитов) методом непрямого розеткообразования [1]. Для характеристики функционального состояния гуморального иммунитета проводили изучение содержания иммуноглобулинов классов А, М и G в сыворотке крови (методом радиальной иммунодиффузии в агаре по Manchini и соавт., 1965). Фагоцитарную активность нейтрофилов определяли с использованием культуры стафилококка, штамм 209 (100А). Полученные результаты были обработаны методом вариационной статистики с вычислением средних величин, их ошибок, t-критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В результате проведенного традиционного лечения ХрПН установлено следующее (таблица): количество CD3+ у больных повысилось до 50,00±0,70% (при исходном 47,10±1,34%), CD4+ — до 26,90±1,00% (при исходном 24,80±0,80%). Количество CD8+ снизилось до 17,50±0,80% (при исходном 19,00±0,80%), уровень CD19+ — до 25,30±0,80% (при исходном 26,40±0,80%). Фагоцитарная активность нейтрофилов повысилась до 47,50±0,90%, тогда как до лечения составляла 44,80±1,43%. Содержание иммуноглобулинов А, G и М было в пределах 2,28±0,16 г/л; 13,60±1,10 г/л; 2,45±0,25 г/л (при исходном 2,60±0,17; 12,10±0,89; 3,30±0,29 г/л, соответственно).

Основные показатели ($\bar{X} \pm m$) иммунного статуса женщин фертильного возраста, больных хроническим пиелонефритом, в зависимости от метода лечения

Показатели	Контрольная группа, n=20	Общепринятая схема лечения, n=40		Лечение с включением иммуномодулина, n=20	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
CD3+, %	60,90±1,43	47,10±1,34*	50,00±0,70*	47,30±1,47*	56,70±1,30**
CD19+, %	20,70±1,00	26,40±0,80*	25,30±0,80*	26,40±0,80*	23,90±1,50**
«О»-лимфоциты	18,40±2,00	26,50±1,70*	24,70±1,00*	26,30±1,50*	19,40±0,90
CD4+, %	33,50±0,90	24,80±0,80*	26,90±1,00*	24,50±0,70*	30,60±0,70**
CD8+, %	16,70±0,70	19,00±0,80*	17,50±0,80	19,40±0,80*	18,40±0,80**
Фагоцитоз, %	56,00±0,90	44,80±1,43*	47,50±0,90*	47,30±1,50*	51,50±0,90**
IgA, г/л	1,62±0,06	2,60±0,17	2,28±0,16*	2,46±0,30	2,00±0,07**
IgG, г/л	10,50±0,25	12,10±0,89	13,60±1,10	12,90±0,70	15,10±0,46
IgM, г/л	1,05±0,03	3,30±0,29*	2,45±0,25*	3,10±0,50*	1,35±0,07**
ИРИ	2,00±0,07	1,30±0,06*	1,50±0,06*	1,30±0,07*	1,70±0,10*

*p<0,05.

**p<0,001 по сравнению с контролем.

Наряду с этим отмечалось некоторое увеличение количества «О»-лимфоцитов до $24,70 \pm 1,00\%$ (при исходном $26,50 \pm 1,70\%$); иммунорегуляторный индекс (ИРИ) равнялся $1,50 \pm 0,06\%$ (при исходном $1,30 \pm 0,06\%$).

Приведенные данные свидетельствуют о том, что при использовании традиционной терапии в иммунном статусе больных с ХрПН наблюдается некоторая положительная динамика по сравнению с исходными показателями, полученными до лечения.

При включении в схему лечения иммуномодулина были получены следующие результаты: CD3+ после лечения достигло $56,70 \pm 1,30\%$ (при норме $60,90 \pm 1,43\%$), количества CD4+ — $30,60 \pm 0,70\%$ и CD8+ — $18,40 \pm 0,80\%$ (при норме $33,50 \pm 0,90\%$ и $16,70 \pm 0,70\%$, соответственно). Достоверно уменьшалось количество CD19+ до $23,90 \pm 1,50\%$ (при норме $20,70 \pm 1,00\%$) и «О»-лимфоцитов до $19,40 \pm 0,90\%$ (при норме $18,40 \pm 2,00\%$). ИРИ равнялся $1,70 \pm 0,10\%$ (при норме $2,00 \pm 0,07\%$). Фагоцитарная активность нейтрофилов увеличилась до $51,50 \pm 0,90\%$. Наряду с этим, отмечалось достоверное снижение количества IgA до $2,00 \pm 0,07$ г/л и IgM — до $1,35 \pm 0,07$ г/л. Изменения в содержании IgG были недостоверными.

При проведении традиционной терапии признаки клинического улучшения общего состояния больных с нормализацией температурной реакции и улучшением анализов мочи наблюдались к 5–6-му дню лечения. Включение иммуномодулина в комплексную терапию ускорило сроки положительной динамики со стороны субъективной и объективной симптоматики при хорошей переносимости лечения и отсутствии побочных реакций.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное исследование по изучению иммунного статуса ЖФВ больных с ХрПН в стадии активного воспаления выявили глубокий дисбаланс со стороны клеточного иммунитета, сопровождающегося дефицитом CD3+, нарушением функций иммунорегуляторных субпопуляций, о чем свидетельствовало понижение ИРИ и фагоцитарной активности нейтрофилов. В то же время регистрировалось увеличение CD19+ и иммуноглобулинов классов А, М и G.

Интерпретация полученных данных позволяет нам высказать следующие соображения. По-видимому, уменьшение количества CD3+, CD4+, фагоцитарной активности нейтрофилов может быть связано с повышением активности CD8+, а также миграцией их в зону воспаления. Это подтверждается тем, что для ХрПН характерна лимфоцитарная инфильтрация интерстициальной ткани почек [5, 6]. Не исключено,

что у части больных это снижение происходит в результате воздействия микробных токсинов, а также антибактериальных препаратов в процессе лечения.

Как следует из наших данных, количество CD19+ и их функциональная активность при этой патологии увеличиваются, о чем свидетельствует повышение иммуноглобулинов классов А и М. Не исключено, что этот показатель характеризует нарушения между CD19+ и CD3+ — системами иммунитета. Очевидно, уменьшение сигналов со стороны CD4+ снижает функциональную активность CD19+, что выражается увеличением иммуноглобулинов А и М. Один из механизмов повышения продукции иммуноглобулинов можно представить следующим образом: ХрПН — персистирующий инфекционный процесс, вызываемый патогенной микрофлорой. Каждый возбудитель представляет собой многокомпонентную антигенную структуру, а большинство возбудителей ХрПН содержат, к тому же, тимуснезависимые антигены. Под действием таких антигенов CD19+ активизируются и без помощи CD4+, но синтезируются только IgA или IgM. Поэтому, увеличение содержания IgA и IgM нельзя связывать только с полноценной активацией гуморального иммунитета.

Возможно, что именно дисбаланс иммунорегуляторных субпопуляций и неполноценная активация CD19+ являются решающими факторами, которые приводят к хронизации патологического процесса в почках. Это подтверждает мнение о перспективности мер, направленных на нормализацию иммунного статуса при лечении ХрПН, в частности, у женщин детородного возраста.

Анализ результатов наших исследований позволяет констатировать, что при включении в традиционную схему лечения ХрПН иммуномодулина положительная динамика со стороны показателей иммунитета у ЖФВ была более значительна, хотя и они не достигли нормы. Если учесть, что выраженный вторичный иммунодефицит значительно снижает эффект антибактериальной терапии [1, 3], положительный иммунокорригирующий эффект иммуномодулина, по нашему мнению, потенцирует патогенетическую терапию ХрПН.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сравнительный анализ эффективности двух методов лечения хронического пиелонефрита у женщин фертильного возраста указывает на преимущество терапии с включением иммуномодулина, при котором отмечается более выраженная положительная динамика со стороны иммунного статуса с тенденцией к нормализации в CD3+-звене иммунитета: увеличении об-

щего количества CD3+, супрессорной субпопуляции и снижении хелперной субпопуляции, а также уровня CD19+, IgA и IgM при хорошей переносимости препарата.

Основываясь на вышеизложенном, можно рекомендовать включение иммуномодулина в комплексное лечение хронического пиелонефрита у женщин репродуктивного возраста, что позволяет усилить этиопатогенетическую терапию заболевания и достигнуть хорошего клинического эффекта.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Айтпаев Б.К., Сейсембеков Т.З. Состояние клеточных и гуморальных факторов неспецифической резистентности и иммунологической реактивности при хроническом пиелонефрите // Тер. арх.—1987.—№ 8.—С. 59–63.
2. Борисов И.А. Пиелонефрит и его лечение на современном этапе // Тер. арх.—1997.—№ 8.—С. 49–54.

3. Деревянко Н.И., Котлярова Г.А., Кондратьева Е.М. и др. Этиологическая структура возбудителей воспалительных неспецифических урологических заболеваний и динамика их резистентности к широко применяемым антибиотикам // Урол. нефрол.—1997.—№ 3.—С. 13–17.

4. Земсков В.М., Земсков А.М. Принципы дифференцированной иммунокоррекции // Иммунология.—1996.—№ 3.—С. 4–7.

5. Калугина Г.В., Клушанцева М.С., Шехаб Л.Ф. Хронический пиелонефрит // Клини. мед.—1996.—№ 2.—С. 54–56.

6. Наумова Н.В. Спленин в комплексном лечении хронического пиелонефрита у детей // Здравоохр. Казахстана.—1991.—№ 6.—С. 55–56.

7. Сейсембеков Т.З., Снопкова В.А., Айтпаев Б.К. Иммунокорригирующее действие нуклеината натрия в комплексной терапии хронического пиелонефрита // Здравоохр. Казахстана.—1989.—№ 6.—С. 35–37.

8. Ширинский В.С., Жук Е.А. Проблемы иммуностимулирующей терапии // Иммунология.—1991.—№ 3.—С. 7–9.

Поступила в редакцию 24.02.2000 г.

© Коллектив авторов. 2000
УДК 616.63-073.26:616.613-002-036.12

*О.В.Синяченко, В.Н.Казаков, М.В.Зяблицева, А.М.Белоконь,
И.Н.Левада, К.С.Щербakov*

ДИНАМИЧЕСКАЯ МЕЖФАЗНАЯ ТЕНЗИОМЕТРИЯ МОЧИ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ПИЕЛОНЕФРИТОМ

*O.V.Sinyachenko, V.N.Kazakov, M.V.Zyablitseva, A.M.Belokon,
I.N.Levada, K.S.Shcherbakov*

DYNAMIC INTERPHASE TENSIONOMETRY OF URINE IN PATIENTS WITH CHRONIC PYELONEPHRITIS

Донецкий государственный медицинский университет, Украина

РЕФЕРАТ

С помощью компьютерного тензиометра MPT2 (LAUDA, Германия) изучены параметры динамического поверхностного натяжения (ПН) мочи у 58 больных с хроническим некалькулезным пиелонефритом (ХНПН) и у 54 с хроническим калькулезным пиелонефритом (ХКПН). Угол наклона кривой (УНК) тензиограмм мочи женщин при ХНПН и ХКПН существенно уменьшается, а ХНПН мужчин сопровождается увеличением этого показателя. Значения ПН мочи при времени существования поверхности, равному 1 с, угнетаются у больных женского пола с ХНПН, а у мужчин — с ХКПН. Параметры УНК тензиограмм мочи прямо коррелируют с продолжительностью заболевания и степенью почечной недостаточности. У пациентов с одной или одной функционирующей почкой резко нарастает УНК тензиограмм. Существуют определенные корреляционные связи параметров ПН с уровнем в моче протеинов, небелковых азотистых веществ и неорганических соединений.

Ключевые слова: хронический пиелонефрит, кровь, моча, тензиометрия.

ABSTRACT

Parameters of the dynamic surface tension of urine were studied in 58 patients with chronic noncalculous pyelonephritis (CNPN) and in 54 patients with chronic calculous pyelonephritis (CCPN) using a computer tensiometer MPT2 (LAUDA, Germany). The curve slope angle of urine tensiograms in CNPN and CCPN of women significantly decreases, while in men CNPN is accompanied by an increase of this index. Values of the urine surface tension at the time of the surface existence equal to 1 sec. are inhibited in females with CNPN and in males with CCPN. The parameters of the curve slope angle of urine tensiograms directly correlate with the disease duration and with the degree of renal insufficiency. The curve slope angle of the tensiogram sharply grows in patients with a single or a single functioning kidney. There exist certain correlative relationships of the surface tension parameters with the level of proteins, nonproteins nitric substances and inorganic components in urine.

Key words: chronic pyelonephritis, blood, urine, tensiometry.

ВВЕДЕНИЕ

Хронический пиелонефрит является самым частым заболеванием почек, которое нередко сопровождается разбалансировкой всех видов обмена веществ, появлением в моче ряда неорганических и органических соединений, обладающих поверхностно-активными (сурфактантными) или инактивными свойствами, которые способны влиять на состояние поверхностного натяжения (ПН) данной биологической жидкости [1, 5, 9, 11, 17]. По нашим данным [1, 17], хронический пиелонефрит характеризуется повышением в моче уровней β_2 -микроглобулинурии и фибронектинурии, активности малатдегидрогеназы, лейцинаминопептидазы, γ -глута-

милтранспептидазы, лактатдегидрогеназы, муррамидазы, N-ацетил- β -D-глюкозаминидазы и β -глюкуронидазы, которые коррелируют с уровнем общей протеинурии. Вследствие поражения канальцев процессы тубулярной реабсорбции белков у таких больных ослаблены, что изменяет сурфактантный состав мочи, тем самым влияя на состояние ее межфазных тензиограмм (показателей измерения динамического ПН).

В настоящее время диагностическое значение межфазной тензиометрии мочи показано у больных с первичным и волчаночным гломерулонефритом, причем выявлены особенности изменений этих физико-химических парамет-

ров при наличии нефротического синдрома и хронической почечной недостаточности [1, 3, 5, 10, 16]. Целью данной работы стало изучение динамического ПН мочи при хроническом некалькулезном (ХНПН) и хроническом калькулезном (ХКПН) пиелонефритах.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 112 больных с хроническим пиелонефритом в возрасте от 17 до 66 лет, среди которых у 58 человек установлен ХНПН, а у 54 — ХКПН. Диагноз базировался на данных лабораторного (клинического и бактериологического), ультразвукового (сонографии почек), рентгенологического (экскреторной урографии) и радиоизотопного (ренографии) методах исследования. Среди больных с ХНПН было 20 (34,5%) мужчин и 38 (65,5%) женщин, а среди обследованных с ХКПН — соответственно, 22 (40,7%) и 32 (59,3%). В группе больных с ХНПН в возрасте до 30 лет обследованы 24 (41,4%) человек, 30–50 лет — 28 (48,3%), старше 50 лет — 6 (10,4%), а в группе с ХКПН — соответственно, 9 (16,7%), 21 (38,9%) и 24 (44,4%). Длительность заболевания до 5 лет отмечена у 18 (31,0%) больных с ХНПН и у 17 (31,5%) — с ХКПН, 5–10 лет — у 15 (25,9%) и 9 (16,7%), более 10 лет — соответственно, у 25 (43,1%) и 28 (51,9%). Снижение функции почек констатировано у 11 (18,9%) пациентов, страдающих ХНПН, и у 18 (33,3%) с ХКПН. Необходимо отметить, что пациенты с мочекаменной болезнью оказались более старших возрастных групп ($\chi^2=19,50$, $p<0,001$), а различия в отношении развития хронической почечной недостаточности были недостоверны ($\chi^2=3,03$, $p>0,05$).

Динамическое ПН мочи изучали с помощью компьютерного тензиометра МРТ2 (LAUDA, Германия), принцип действия которого основан на методе максимального давления в пузырьке. Разделение интервала между пузырьками на так называемое мертвое время и период жизни поверхности определялось существованием критической точки зависимости давления от расхода воздуха (в ней происходил переход от пузырькового режима истечения газа из капилляра к струйному). Результаты ПН представлялись в виде тензиограмм (кривых зависимости ПН от времени t), на которых компьютер

определял точки, соответствующие $t=0,01$ с (ПН1), $t=1$ с (ПН2) и $t\rightarrow\infty$ (ПН3). Последняя отражала равновесное (статическое) ПН. Кроме того, подсчитывали угол наклона кривой тензиограмм (УНК) в координатах $t^{-1/2}$ [4, 6, 12]. Диапазон анализируемой жизни поверхности составлял от 0,001 до 100 с, а абсолютная погрешность измерений не превышала 0,5 мН/м.

Контрольную группу обследованных составили 68 практически здоровых людей (35 мужчин и 33 женщины) в возрасте от 15 до 65 лет. Статистическую обработку полученных результатов провели на персональном компьютере IBM с использованием пакета стандартных программ Microsoft Excel.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Параметры динамических межфазных тензиограмм мочи у больных с хроническим пиелонефритом представлены в табл. 1, а наиболее типичные кривые — на рис. 1 и 2. Если УНК мочи женщин при ХНПН и ХКПН существенно уменьшается (соответственно, на 38,8% и 27,0%), то ХНПН у мужчин протекает с большим УНК тензиограмм (повышение на 29,9%). Представляют определенный интерес данные межфазной тензиометрии мочи в области $t=1$ с у больных разного пола: показатели ПН2 угнетаются у женщин с ХНПН (на 2,0%, $p<0,05$), а у мужчин — с ХКПН (на 3,0%, $p<0,05$). Сказанное диктует необходимость оценивать параметры ПН мочи при хроническом пиелонефрите с учетом принадлежности пациентов к тому или иному полу.

В общей группе больных с хроническим пиелонефритом ПН1 мочи коррелирует с ПН1 и ПН3 сыворотки крови (соответственно, $r=+0,43$ и $r=+0,40$). В свою очередь межфазные тензиограммы сыворотки в области коротких времен тесно связаны с ПН этой биологической жидкости при $t=1$ с ($r=+0,74$) и $t\rightarrow\infty$ ($r=+0,58$), а равновесное ПН — с ПН2

Таблица 1
Показатели динамического ПН мочи при ХНПН и ХКПН и у здоровых ($\bar{X}\pm m$)

Пол	Группы обследованных	Показатели ПН			
		ПН1, мН/м	ПН2, мН/м	ПН3, мН/м	УНК, мНм ⁻¹ с ^{1/2}
Мужчины	Больные с ХНПН	70,0 $\pm$ 0,75	67,3 $\pm$ 0,76	60,0 $\pm$ 1,13	15,2 $\pm$ 1,27*
	Больные с ХКПН	70,3 $\pm$ 0,51	67,1 $\pm$ 0,73*	59,5 $\pm$ 1,19	11,6 $\pm$ 1,34
	Здоровые	71,6 $\pm$ 0,24	69,2 $\pm$ 0,27	56,6 $\pm$ 1,81	11,7 $\pm$ 0,43
Женщины	Больные с ХНПН	71,2 $\pm$ 0,32	67,6 $\pm$ 0,51*	61,7 $\pm$ 0,77	9,3 $\pm$ 0,74*
	Больные с ХКПН	72,3 $\pm$ 0,21	69,8 $\pm$ 0,33	63,1 $\pm$ 0,62*	11,1 $\pm$ 0,47*
	Здоровые	71,5 $\pm$ 0,21	69,3 $\pm$ 0,32	61,1 $\pm$ 0,36	15,2 $\pm$ 0,54

* Различия между аналогичными показателями у больных и здоровых соответствующего пола статистически достоверны.

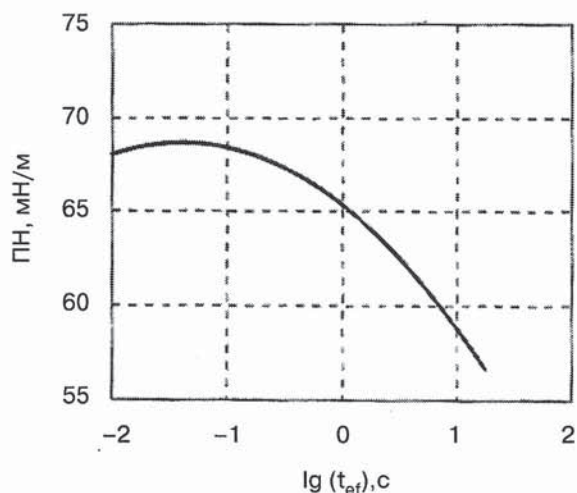


Рис. 1. Тензиограмма мочи мужчины 48 лет (ХКПН, ХПН-0).

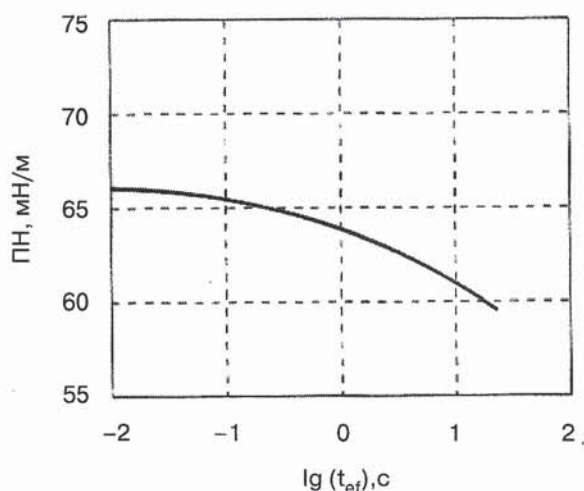


Рис. 2. Тензиограмма мочи женщины, 52 лет (ХНПН, ХПН-0).

($r=+0,68$). Аналогичные зависимости имеют место и со стороны мочи. При ХКПН взаимоотношения показателей межфазных тензиограмм мочи и параметров ПН крови становятся еще более отчетливыми (лишь ПН2 мочи мало подчинено ПН1 крови), тогда как при ХНПН сохраняется только связь ПН обеих биологических жидкостей в области $t=0,01$ с.

УНК мочи прямо коррелирует с длительностью ХНПН ($r=+0,52$). Все остальные показатели динамической межфазной тензиометрии мочи (как у больных с ХНПН, так и с ХКПН) не зависят от возраста больных, продолжительности заболевания и уровня артериального давления.

ОБСУЖДЕНИЕ

Изменения *in vitro* рН раствора сывороточного альбумина в сторону закисления вызыва-

ют отчетливое уменьшение ПН1, ПН2 и ПН3 [13, 14, 19]. Если учесть, что у больных с ХКПН основным протеином мочи также является альбумин, а рН этой биологической жидкости чаще всего резко снижается (особенно при мочеискуслом уролитиазе), то мы вправе были ожидать при мочекаменной болезни уменьшенные значения межфазных тензиограмм мочи. Однако такие данные *in vivo* не подтвердились, хотя отмечена определенная зависимость равновесного ПН мочи от ее рН ($r=-0,49$).

Как видно из табл. 2, мочева и щавелева кислоты обладают довольно выраженными сурфактантными свойствами, угнетая ПН мочи, особенно в области коротких времен. Уровень мочева кислоты в крови также очень тесно связан с состоянием ПН мочи, причем имеется обратная зависимость, а коэффициенты корреляции составляют от $-0,47$ при $t \rightarrow \infty$ до $-0,78$ при $t=0,01$ с.

Неорганические ионы повышают ПН растворов низкомолекулярных поверхностно-активных веществ [7, 15, 18]. Конечно, моча со-

Таблица 2

Корреляционные связи параметров динамического ПН мочи с лабораторными ее показателями у больных с хроническим пиелонефритом

Лабораторные показатели	Параметры ПН			
	ПН1	ПН2	ПН3	УНК
Протеинурия	О	О	О	О
Альбуминурия	↓	О	О	↑
Лейкоцитурия	О	О	О	О
Эритроцитурия	О	О	О	О
Уратурия	О	О	О	О
Оксалатурия	О	О	О	О
Бактериурия	О	О	О	О
Фибронектинурия	О	О	О	О
β ₂ -микроглобулинурия	О	О	О	О
Гликозаминогликанурия	О	О	↑	↓
Мочевинурия	О	О	О	О
Креатининурия	О	О	О	О
Урикурия	↓↓	↓	О	О
Оксипуринолурия	↓	О	О	О
Натрийурия	↓	↓	О	↓
Калийурия	О	О	↑	↑
Кальцийурия	О	О	О	О
Хлорурия	↑	↑	↑↑	О
Фосфорурия	О	О	О	О
Магнийурия	О	О	↓	О

Примечание. ↑ — положительная корреляционная связь; ↓ — отрицательная корреляционная связь; О — отсутствие корреляционной связи; один знак — $r < 0,5$; два знака — $r > 0,5$.

держит тоже множество таких сурфактантов, хотя их количество и разнообразие комбинаций ни в коей мере не могут быть сопоставимы с проведенными исследованиями *in vitro*. К тому же, представленные экспериментальные разработки не учитывают целый ряд присутствующих в моче высокомолекулярных поверхностно-активных веществ, концентрация которых при хроническом пиелонефрите часто изменяется в сторону увеличения или уменьшения. Хотя экстраполировать результаты межфазной тензиометрии таких модельных растворов на больного человека полностью невозможно, тем не менее, на наш взгляд, представляет определенный интерес изучение корреляционных связей уровня неорганических веществ в моче с параметрами их ПН (см. табл. 2).

У всех больных с хроническим пиелонефритом экскретируемая с мочой часть кальция выше, чем у здоровых людей. Имеется определенная зависимость данного показателя с активностью патологического процесса. Нужно отметить, что при мочекаменной болезни экскретируемая часть кальция еще больше возрастает, но уже теряется отчетливая закономерность зависимости параметров от активности ХКПН [2]. По нашим данным, как раз с уровнем кальциурии не выявлено каких бы то ни было существенных корреляционных связей значений динамического ПН мочи.

ПН1 мочи при хроническом пиелонефрите имеет определенную обратную зависимость от уровня альбумина ($r=-0,39$), мочевой кислоты ($r=-0,55$) и оксипуринола ($r=-0,42$) в этой биологической жидкости. Урикурия оказывает также свое влияние и на параметры динамических межфазных тензиограмм мочи в области средних времен существования поверхности ($r=-0,43$). Любопытно, что все изученные в моче соединения, которые при других заболеваниях почек являются сурфактантными или поверхностно-инактивными веществами [1], у больных с хроническим пиелонефритом не определяют состояние равновесного ПН (точнее будет сказать, что не определяют ПН мочи каждое из изученных соединений в отдельности). На показатели ПН также не влияет клеточный осадок мочи, в частности, уровень лейкоцит-, эритроцит-, урат-, оксалат- и бактериурии.

Снижение функции почек при ХНПН и ХКПН сопровождается значительным увеличением УНК тензиограмм мочи (соответственно, на 36,6% и 35,2%). По нашему мнению, подобная динамика межфазной тензиометрии может служить одним из прогностических критериев дальнейшего течения заболевания. Нужно отметить, что особенности состояния динамических межфазных тензиограмм мочи при хро-

нической почечной недостаточности могут зависеть от высокого уровня в этой биологической жидкости фибронектина и $\beta 2$ -микроглобулина, а также сниженных концентраций мочевины, креатинина, мочевой кислоты и оксипуринола [1, 5, 16, 17].

Помимо перечисленных факторов, ПН мочи могло определяться и содержанием в ней гликозаминогликанов. Известно, что у больных с ХНПН с сохраненной функцией почек концентрация гликозаминогликанов в моче возрастает примерно вдвое, а в случаях снижения функции почек — даже в 2,5–3 раза. С.Б.Павловым [8] выявлена положительная корреляция между уровнем гликозаминогликанов в моче и степенью лейкоцитурии ($r=+0,54$). Как было сказано выше, параметры динамических межфазных тензиограмм мочи никак не связаны с показателями лейкоцитурии, однако существует определенная зависимость равновесного ПН от уровня гликозаминогликанурии ($r=+0,37$), что особенно ярко проявляется у больных со сниженной функцией почек ($r=+0,58$).

Представляют интерес данные ПН мочи у больных с двумя и одной почками (в том числе и одной функционирующей почкой). Нефрэктомии на предыдущих этапах произведены в связи с гидронефрозом вследствие добавочного сосуда и по поводу уrolитиаза. У пациенток с одной почкой возрастает УНК мочи, приближаясь к значениям у здоровых женщин. В целом, при хроническом пиелонефрите увеличение УНК тензиограмм мочи в процессе наблюдения за больными является неблагоприятным фактором.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, показатели динамического ПН мочи при ХНПН и ХКПН зависят от пола больных и коррелируют между собой. УНК тензиограмм мочи женщин при ХНПН и ХКПН существенно уменьшается, а ХНПН мужчин протекает с увеличением УНК. Показатели ПН2 угнетаются у больных женского пола с ХНПН, а у мужчин — с мочекаменной болезнью. Параметры УНК тензиограмм мочи прямо коррелируют с продолжительностью заболевания и степенью почечной недостаточности. У пациентов с одной или одной функционирующей почкой резко нарастает УНК тензиограмм. Существуют определенные корреляционные связи параметров ПН с уровнем в моче протеинов, небелковых азотистых веществ и неорганических соединений. Можно надеяться, что проведение динамической межфазной тензиометрии мочи при хроническом пиелонефрите будет способствовать повышению качества диагностики ХНПН и ХКПН, в интегральном

виде у такой категории больных быстро и точно контролировать эффективность лечебных мероприятий.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Возианов А.Ф., Казаков В.Н., Сияченко О.В., Файнерман В.Б. Межфазная тензиометрия и реометрия в нефрологии.—Донецк: Изд-во мед. ун-та, 1999.—380 с.
2. Голод Е.А., Онищенко Н.А. Значение исследований реабсорбции кальция и способности плазмы крови ингибировать Са-АТФазную активность для диагностики активности воспалительного процесса и прогнозирования состояния канальцев у больных хроническим пиелонефритом // Урол. нефрол.—1994.—№ 2.—С. 19–21.
3. Казаков В.Н., Файнерман В.Б., Сияченко О.В. и др. Динамическое поверхностное натяжение крови и мочи при заболеваниях почек // Арх. клин. экспер. мед.—1995.—Т. 4, № 1.—С. 3–8.
4. Казаков В.Н., Миллер Р., Сияченко О.В. и др. Динамическая межфазная тензиометрия — новый метод изучения биологических жидкостей человека: Используемая техника // Вестн. нов. мед. технол.—1997.—Т. 4, № 4.—С. 100–103.
5. Казаков В.Н., Сияченко О.В., Файнерман В.Б., Миллер Р. Динамическое поверхностное натяжение биологических жидкостей в медицине.—Донецк: Изд-во мед. ун-та, 1997.—296 с.
6. Казаков В.Н., Сияченко О.В., Постовая М.В. и др. Межфазная тензиометрия биологических жидкостей: Вопросы теории, методы и перспективы использования в медицине // Арх. клин. экспер. мед.—1998.—Т. 7, № 1.—С. 5–12.
7. Казаков В.Н., Возианов А.Ф., Сияченко О.В. и др. Факторы, влияющие на динамические межфазные тензиограммы крови и мочи у здоровых людей // Арх. клин. экспер. мед.—1999.—Т. 8, № 8.—С. 19–24.
8. Павлов С.Б. Экскреция гликозаминогликанов с мочой у больных хроническим пиелонефритом и хроническим гломерулонефритом // Клин. мед.—1998.—№ 2.—С. 41–43.
9. Сидоренко И.А. Динамическая межфазная тензиометрия мочи при гломерулонефритах и пиелонефритах // Арх. клин. экспер. мед.—1998.—Т. 7, № 1.—С. 10–13.
10. Сияченко О.В., Казаков В.Н., Файнерман В.Б. и др. Динамическое поверхностное натяжение крови и мочи при хроническом гломерулонефрите // Врач. дело.—1997.—№ 1.—С. 48–51.
11. Сияченко О.В., Казаков В.Н., Файнерман В.Б. и др. Динамическое поверхностное натяжение крови и мочи у больных пиелонефритом // Здравоохр. Донбасса.—1997.—Т. 2, № 1.—С. 23–28.
12. Сияченко О.В., Казаков В.Н., Москаленко С.В. и др. Динамическая межфазная тензиометрия крови и мочи здоровых людей // Лаб. диагностика.—1998.—Т. 4, № 6.—С. 52–55.
13. Hansen F.K., Myrvold R. The kinetics of albumin adsorption to the air/water interface measured by automatic axisymmetric drop shape analysis // J. Coll. Interf. Sci.—1995.—Vol. 176.—P. 408–417.
14. Joos P. Dynamic surface phenomena.—Utrecht: VSP, 1999.—360 p.
15. Kalischewski K., Schugerl K. Investigation of protein foams obtained by bubbling // Coll. Polymer Sci.—1979.—Vol. 257.—P. 1099–1110.
16. Kazakov V.N., Sinyachenko O.V., Trukhin D.B., Pison U. Dynamic interfacial tensiometry of biologic liquids — does it have an impact on medicine // Coll. Surfac.—1998.—Vol. 143, № 2–3.—P. 441–459.
17. Kazakov V.N., Sinyachenko O.V., Fainerman V.B. Dynamic surface tensiometry in medicine.—Amsterdam: Elsevier, 2000.—P. 373.
18. Paulsson M., Dejmeek P. Surface film pressure of β -Lactoglobulin, α -Lactalbumin and BSA at the air/water interface studied by Wilhelmy plate and drop volume // J. Coll. Interf. Sci.—1992.—Vol. 150.—P. 394–403.
19. Wustneck R., Kragel J., Miller R. et al. The adsorption of surface-active complexes between β -casein, β -lactoglobulin and ionic surfactants and their shear rheological behavior // Coll. Surfaces.—1996.—Vol. 114.—P. 255–265.

Поступила в редакцию 18.04.2000 г.

© Коллектив авторов, 2000
УДК 616.61-008.64-036.12-036.8-091:313.13«1993/1997»

Ю.А.Ермаков, И.Г.Каюков, Г.Б.Ковальский, И.А.Черемисина

ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ В САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ ПО ДАННЫМ ПАТОЛОГОАНАТОМИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ЗА 1993–1997 гг.

Yu.A.Ermakov, I.G.Kayukov, G.B.Kovalsky, I.A.Cheremisina

FREQUENCY OF DETECTION OF CHRONIC RENAL FAILURE IN RENAL DISEASES IN ST.PETERSBURG BY THE DATA OF POSTMORTEM INVESTIGATIONS FOR 1993–1997

Научно-исследовательский институт нефрологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова, Городское бюро патологоанатомической экспертизы при Комитете по здравоохранению Администрации Санкт-Петербурга, Россия

РЕФЕРАТ

Проанализированы 54 774 протоколов патологоанатомических исследований Городского бюро патологоанатомической экспертизы при Администрации Санкт-Петербурга. Отобраны 1550 протоколов, в которых определялось наличие нефрологической патологии в сочетании с хронической почечной недостаточностью (ХПН), и 7975 протоколов, в которых регистрировалось нефрологическое заболевание. Высказаны предположения, что ХПН в настоящее время не является основной причиной смерти у нефрологических больных. Кроме того, ХПН обуславливает наиболее тяжелое течение заболеваний сердечно-сосудистой системы. Последнее диктует необходимость усиления кардиологического пособия пациентам с заболеваниями почек.

Ключевые слова: нефрология, хроническая почечная недостаточность, эпидемиология, смертность.

ABSTRACT

Under analysis there were 54 774 protocols of postmortem investigations of the city bureau of pathoanatomical examinations of St.Petersburg Administration. There were 1550 protocols in which a nephrological pathology was detected in combination with chronic renal failure and 7975 protocols where a nephrological disease was registered. At the present time chronic renal failure is supposed not to be the main cause of death in nephrologic patients. In addition, chronic renal failure is responsible for the most severe course of cardiovascular diseases. The latter speaks of the necessity to provide better cardiological care to patients with renal diseases.

Key words: nephrology, chronic renal failure, epidemiology, death rate.

ВВЕДЕНИЕ

В предыдущих исследованиях мы обсудили частоту выявления нефрологической патологии в Санкт-Петербурге по данным патологоанатомических исследований [2]. При этом отмечалось, что хроническая почечная недостаточность (ХПН) не является главной непосредственной причиной смерти у нефрологических больных, и большинство пациентов с ренопаренхиматозными заболеваниями просто «не доживают» до развития терминальной почечной недостаточности и умирают вследствие других причин (прежде всего — заболеваний сердечно-сосудистой системы и болезней легких).

В настоящем исследовании мы решили проанализировать структуру и динамику непосредственных причин смерти у нефрологических больных с ХПН по данным аутопсий. Актуаль-

ность настоящей проблемы обуславливается тем, что, как правило, о частоте выявления ХПН судят, исходя из оценки распространенности терминальной почечной недостаточности [3–5]. Подобный подход очень важен для планирования объемов гемодиализа. В то же время одной из важнейших проблем современной нефрологии является ведение больных на ранних стадиях ХПН [6] с помощью различных консервативных методов. В этом плане оценка распространенности ХПН, не основанная на изучении частоты выявления «почечной смерти», не совсем адекватна.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проанализированы 54 774 протоколов патологоанатомических исследований Городского бюро патологоанатомической экспертизы при

Комитете по здравоохранению Администрации Санкт-Петербурга с 1993 по 1997 г. включительно. Согласно методике, описанной нами ранее [2], были отобраны 1550 протоколов вскрытий нефрологических больных, у которых регистрировалась ХПН. С учетом демографических показателей оценивали процентное распределение и частоту выявления различных непосредственных причин смерти больных, подвергшихся углубленному патологоанатомическому анализу (УПА).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Структура непосредственных причин смерти больных с обнаружением нефрологической патологии и ХПН по результатам УПА. Для анализа структуры основных причин смерти у нефрологических больных с наличием ХПН, подвергшихся УПА за изучаемый промежуток времени, рассчитывалось их процентное соотношение каждой непосредственной причины смерти к общему числу умерших нефрологических больных с наличием ХПН, подвергшихся УПА (табл. 1).

Обращает внимание, что наиболее частой непосредственной причиной смерти у больных с нефрологической патологией и ХПН являются заболевания сердца. Сравнивая данные процентного соотношения ишемической болезни сердца (ИБС), инсультов головного мозга как непосредственной причины смерти у больных с ХПН и нефрологических больных в целом отмечают достаточно интересные закономерности (табл. 2). Так видно, что больные с ХПН умирают от сердечно-сосудистых осложнений намного чаще. При этом: 1) острый инфаркт миокарда и постинфарктный кардиосклероз чаще являются непосредственной причиной смерти у нефрологических больных без ХПН, чем у пациентов с ХПН; 2) хроническая почечная недостаточность в качестве непосредственной причины смерти обнаруживается только в $19,71 \pm 1,42\%$ случаев у нефрологических больных с ХПН.

Анализ частоты (на 1 000 000 населения в месяц) выявления непосредственных причин смерти у нефрологических больных с наличием ХПН. Интенсивные показатели основных непосредственных причин смерти у нефрологических больных с ХПН представлены в табл. 3. Опять же отметим, что если непосредственной причиной смерти ХПН является только у $8,05 \pm 0,65$ человек на 100 000 населения в месяц (примерно 97 человек на 1 000 000 населения в год), то от всех остальных причин умирают в 4 раза больше пациентов. При этом доминируют заболевания сердечно-сосудистой системы и болезни легких.

Более того, за последние годы отмечается неуклонное падение количества смертей непосредственно от ХПН у нефрологических больных (рис.1) при нарастании этого показателя для различных форм ишемической болезни

Таблица 1

Ежемесячная структура непосредственных причин смерти у больных с ХПН в процентах от общего числа умерших больных при наличии ХПН

Заболевание	$\bar{X} \pm m$
Инфекционные болезни	1,183 $\pm$ 0,130
В том числе:	
туберкулез легких	0,225 $\pm$ 0,139
миллиарный туберкулез	0,197 $\pm$ 0,140
рожа	0,367 $\pm$ 0,166
вирусный гепатит	0,140 $\pm$ 0,080
Новообразования	7,441 $\pm$ 0,124
Болезни желез внутренней секреции:	1,331 $\pm$ 0,196
сахарный диабет	1,271 $\pm$ 0,333
Болезни ЦНС	8,754 $\pm$ 0,226
В том числе:	
внутричерепное кровоизлияние	0,226 $\pm$ 0,110
закупорка сосудов головного мозга	2,281 $\pm$ 0,412
Болезни сердечно-сосудистой системы	25,553 $\pm$ 0,238
В том числе:	
острый инфаркт миокарда	3,033 $\pm$ 0,532
старый инфаркт миокарда	1,212 $\pm$ 0,323
Болезни органов дыхания	10,961 $\pm$ 0,212
В том числе:	
пневмония, без уточнения возбудителя	7,943 $\pm$ 0,729
Болезни желудка и кишечника	4,939 $\pm$ 0,141
Болезни почек:	34,657 $\pm$ 0,309
острый гломерулонефрит	0,151 $\pm$ 0,108
хронический гломерулонефрит	1,951 $\pm$ 0,366
острая почечная недостаточность	0,056 $\pm$ 0,056
хроническая почечная недостаточность	19,711 $\pm$ 1,427
инфекции почек	7,314 $\pm$ 0,740
другие болезни почек и мочеточников	0,799 $\pm$ 0,381
карбункул и фурункул почки	0,054 $\pm$ 0,054
Диффузные болезни соединительной ткани	0,092 $\pm$ 0,065
Ревматоидный артрит и другие воспалительные полиартропатии	0,677 $\pm$ 0,208
Травмы	0,375 $\pm$ 0,075
В том числе:	
перелом позвоночника с повреждением спинного мозга	0,130 $\pm$ 0,130
перелом шейки бедра	0,034 $\pm$ 0,034
множественные и неуточненные открытые раны верхней конечности	0,049 $\pm$ 0,049
поверхностная травма лица (за исключением глаза), шеи и волосистой части головы	0,089 $\pm$ 0,089
травмы нервных корешков и сплетений спинномозговых нервов	0,070 $\pm$ 0,070

Таблица 2

Доли (%) сосудистых заболеваний ($\bar{X} \pm m$) как непосредственных причин смерти у нефрологических больных с ХПН и нефрологических больных в целом

Непосредственная причина смерти (МКБ-9)	Больные с ХПН	Больные в целом
Внутричерепное кровоизлияние	0,226±0,110	0,117±0,057
Закупорка сосудов головного мозга	2,281±0,412	1,029±0,181
Острый инфаркт миокарда	3,033±0,532	1,487±0,260
Старый инфаркт миокарда (постинфарктный кардиосклероз)	1,212±0,323	0,573±0,151

Примечание. Все различия между группами достоверны ($p < 0,01$ во всех случаях).

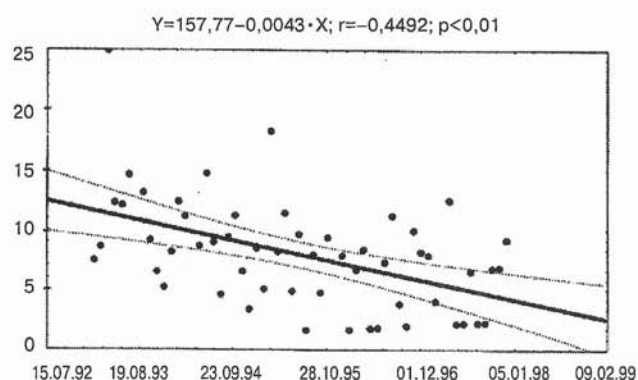


Рис. 1. Ежемесячная динамика смертности (число на 1 млн населения в месяц) от ХПН у больных с нефрологической патологией. По оси абсцисс — дата аутопсии; по оси ординат — смертность (число случаев на 1 млн населения в месяц).

сердца. Отчетливо нарастает количество смертей у больных с ХПН вследствие острого инфаркта миокарда (рис. 2, а). При этом высокодостоверно выявляется волнообразный характер подобных изменений с периодом колебаний, равным порядка 2 лет (рис. 2, б).

Отдельно стоит отметить, что у нефрологических больных с ХПН нарастает смертность от постинфарктного кардиосклероза («Старый инфаркт миокарда» по МКБ-9, рис. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

Складывается впечатление, что проблема ведения ХПН у нефрологических больных в настоящих условиях далеко не исчерпывается применением ренопротективных препаратов, так как ХПН не является главной причиной смерти нефрологических больных.

Можно предположить, что наличие ХПН резко увеличивает потребность в оказании кар-

Таблица 3

Смертность на 1 млн населения в месяц нефрологических больных с ХПН от различных причин

Заболевание	$\bar{X} \pm m$
Инфекции	0,475±0,132
В том числе:	
кишечные инфекции, вызванные Escherichia coli	0,109±0,066
туберкулез легких	0,084±0,048
миллиарный туберкулез	0,07±0,049
рожа	0,145±0,063
вирусный гепатит	0,067±0,038
Новообразования	3,577±0,059
Болезни желез внутренней секреции	1,145±0,141
В том числе:	
сахарный диабет	1,23±0,323
Болезни ЦНС (включая сосудистого генеза)	3,816±0,107
В том числе:	
внутричерепное кровоизлияние	0,117±0,057
закупорка мозговых артерий (инфаркт мозга)	1,029±0,181
другие болезненные состояния головного мозга	2,263±0,294
Болезни сердца и сосудов	11,246±0,104
В том числе:	
острый инфаркт миокарда	1,487±0,26
старый инфаркт миокарда	0,573±0,151
Болезни легких	4,370±0,714
В том числе:	
пневмония, без уточнения возбудителя	3,281±0,316
Болезни желудка и кишечника	2,349±0,068
Болезни мочевыводящих путей	14,774±1,130
В том числе:	
острый гломерулонефрит	0,057±0,04
хронический гломерулонефрит	0,874±0,166
острая почечная недостаточность	0,028±0,028
хроническая почечная недостаточность	8,05±0,65
инфекции мочевыводящих путей	3,414±0,365
другие болезни почек и мочеточников	0,327±0,153
Диффузные болезни соединительной ткани	0,062±0,044
Ревматоидный артрит и другие воспалительные полиартропатии	0,303±0,089
Травмы	0,132±0,026

Всего	В месяц на 1 млн населения	В год на 1 млн населения
От всех причин	42,249	506,98
От ХПН	8,05	96,6

диологической помощи больному в современных условиях.

Вполне возможно, что чем более нефрологи задерживают скорость развития ХПН, тем больше риск смерти больных от неренальных причин.

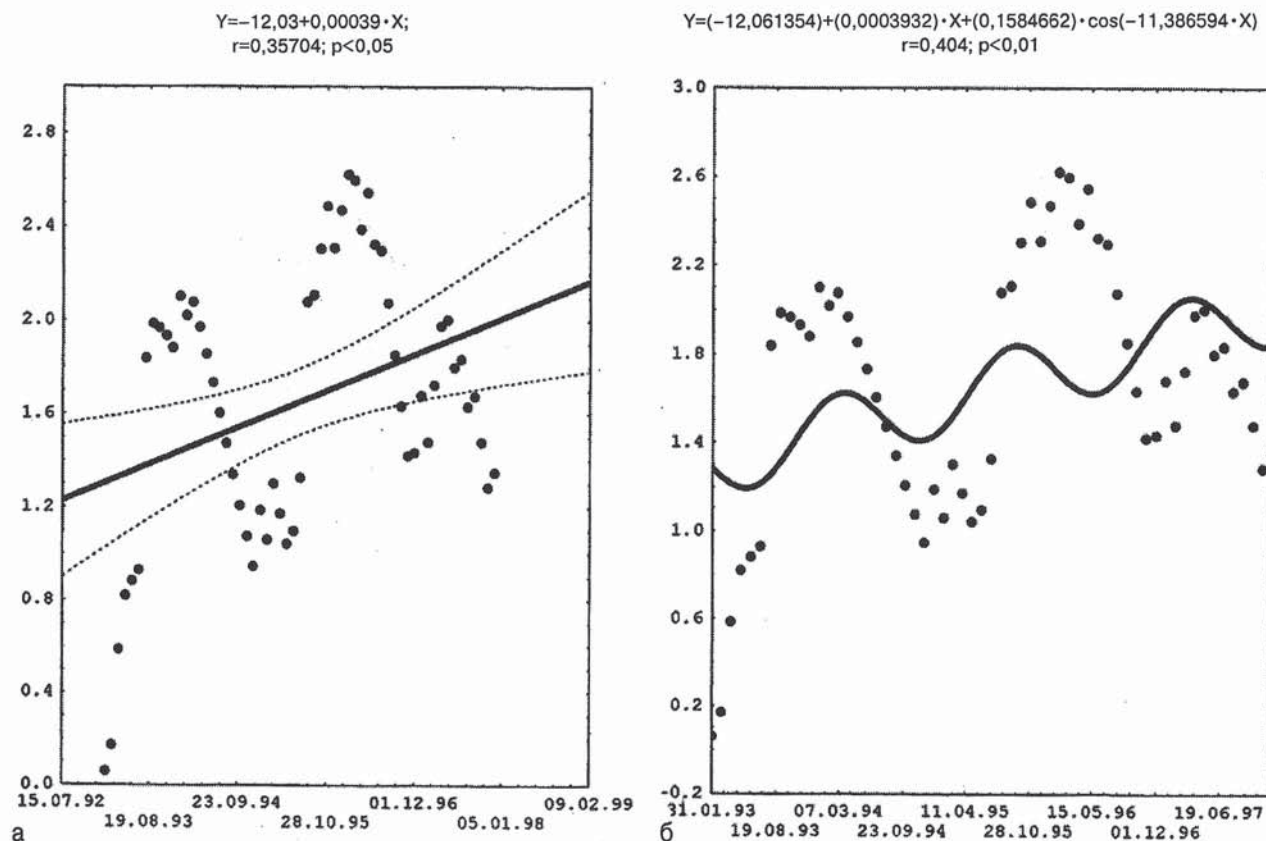


Рис. 2. Ежемесячная динамика смертности от острого инфаркта миокарда (число случаев на 1 млн населения в месяц) у нефрологических больных с ХПН.

а — линейная аппроксимация; б — криволинейная аппроксимация. По оси абсцисс — дата аутопсии; по оси ординат — смертность (число случаев на 1 млн населения в месяц).

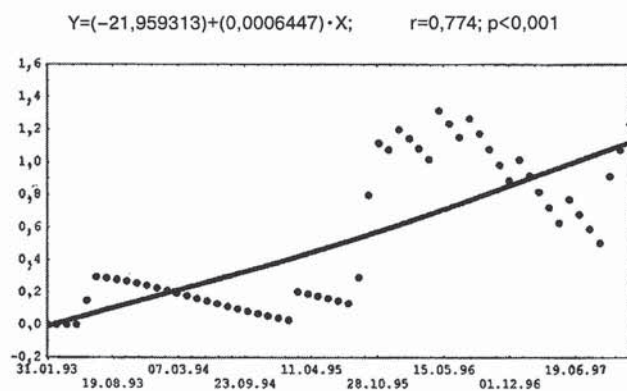


Рис. 3. Ежемесячная динамика смертности от постинфарктного кардиосклероза (число случаев на 1 млн населения в месяц) у нефрологических больных с ХПН.

По оси абсцисс — дата аутопсии; по оси ординат — смертность (число случаев на 1 млн населения в месяц).

Вероятно, нужно более внимательно относиться к проблемам развития атеросклероза у больных с ХПН. В этом плане трудно не согласиться с мнением ряда авторов о необходимости поддерживать артериальное давление на уровне

120 и 80 мм рт. ст. [1, 6]. Приведенные данные в некоторой степени оправдывают более внимательное отношение к состоянию липидного обмена у нефрологических больных с ХПН.

Наконец, организационные мероприятия по развитию нефрологической службы необходимо во многом ориентировать на оказание кардиологической и пульмонологической помощи с учетом специфики больных с ХПН.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные позволяют прийти к следующим предположениям.

Хроническая почечная недостаточность не является основной причиной смерти у нефрологических больных с ХПН в настоящий момент.

Основная часть нефрологических больных умирают от патологии сердечно-сосудистой системы, не доживая до развития ХПН.

Основная часть нефрологических больных с ХПН умирают от патологии сердечно-сосудистой системы, не доживая до развития терминальной почечной недостаточности.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Григорьев Е.А. Эпидемиология заболеваний почек в Ленинграде по секционным данным // Диспансеризация нефрологических больных (сборник научных трудов) / С.И.Рябов. — Л., 1988. — С. 4–14.
2. Ермаков Ю.А., Каюков И.Г., Ковальский Г.Б., Черемисина И.А. Частота выявления нефрологической патологии в Санкт-Петербурге по данным патологоанатомических исследований за 1993–1997 гг. // Нефрология. — 1999. — Т 3, № 3. — С. 62–69.
3. Agodoa L.Y., Jones C.A., Held P.J. End stage renal disease in USA // Amer. J. Nephrol. — 1996. — Vol. 16. — P. 7–16.
4. Berthoux F., Bernherm J., Gellet R. et al. The project of the European Renal Association for European nephrological network // Nephrol. Dial. Transplant. — 1996. — Vol. 13, Suppl. 1. — P. 30–33.
5. Berthoux F. Evaluation of epidemiological data by model analysis // Nephrol. Dial. Transplant. — 1996. — Vol. 11. — P. 771–772.
6. Brenner B.M. Nephron adaptation to renal injury or ablation // Amer. J. Physiol. — 1985. — Vol. 3, № 2. — P. F324–327.

Поступила в редакцию 05.04.2000 г.

© Л.Т.Пименов, М.Ю.Васильев, 2000
УДК 616.15-02.79:616.61-008-085.97

Л.Т.Пименов, М.Ю.Васильев

ВТОРИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА ПОЧЕЧНЫХ ДИСФУНКЦИЙ У РЕКОНВАЛЕСЦЕНТОВ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МИНЕРАЛЬНОЙ ВОДЫ «ВАРЗИ-ЯТЧИ»

L.T.Pimenov, M.Yu.Vasiliev

SECONDARY PROPHYLAXIS OF RENAL DYSFUNCTIONS USING «VARZI YATCHI» MINERAL WATER IN PATIENTS RECOVERED FROM HEMORRHAGIC FEVER WITH RENAL SYNDROME

Кафедры внутренних болезней с курсом поликлинической терапии и инфекционных болезней Ижевской государственной медицинской академии, Бальнеогрязевой курорт «Варзи-Ятчи» Удмуртской Республики, г. Ижевск, Россия

РЕФЕРАТ

Анализируется клиническая эффективность применения минеральной воды «Варзи-Ятчи» у 61 реконвалесцента геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС) с помощью комплекса лабораторных и функциональных тестов. У пациентов проводили пробы Реберга—Тареева, Зимницкого, производили расчет клиренса мочевого кислоты (МК), оценивали почечный функциональный резерв, проводили пробу с 18-часовым периодом водной депривации. Данные исследования свидетельствуют о благоприятном влиянии минеральной воды «Варзи-Ятчи» на клиническое состояние и почечные функции реконвалесцентов ГЛПС, проявляющиеся положительной динамикой ряда общеклинических и физикальных параметров, улучшается транспорт мочевого кислоты, нормализуется концентрационная и осморегулирующая функции почек.

Ключевые слова: геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, мочевого кислоты, нагрузочные пробы, осмолярность мочи, минеральная вода.

ABSTRACT

Clinical efficiency of «Varzi Yatchi» mineral water was analyzed in 61 patients recovered from hemorrhagic fever with the renal syndrome. The following procedures were used: Reberg and Zimnitsky, calculation of the uric acid clearance, estimation of the renal function reserve and probes with the 18 hours water deprivation. The positive influence of mineral water «Varzi Yatchi» on the clinical state and renal functions of the patients after hemorrhagic fever with the renal syndrome was shown which manifested itself in positive dynamics of a number of clinical and physical parameters, improved uric acid transport, normalization of the concentrative and osmoregulatory functions of the kidneys.

Key words: hemorrhagic fever with renal syndrome, uric acid, functional loading tests, urine osmolarity, mineral water.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС) определяет высокий уровень заболеваемости в Уральском регионе, куда относится и Удмуртская Республика, и ряде других регионов России, большая частота остаточных явлений у перенесших ГЛПС [6, 9, 14]. По литературным данным, у перенесших ГЛПС, вероятно, развитие хронического пиелонефрита, хронического интерстициального нефрита, артериальной гипертензии, что еще более углубляет почечные дисфункции [5, 7, 9, 14]. Различные нарушения функции почек отмечаются не только через не-

сколько месяцев, но и через несколько лет после перенесенного заболевания [9]. Снижение показателей, характеризующих осморегулирующую функцию почек, встречалось по данным Б.З.Сиротина в 48,2%, в наших наблюдениях данный показатель составил через 2 мес после выписки из стационара 56%. Выявляемое у перенесших ГЛПС снижение почечного функционального резерва позволяет говорить о наличии у них внутривенной гипертензии [11, 12, 16]. В то же время вопросы коррекции остаточных нарушений функций почек у реконвалесцентов ГЛПС остаются практически неразработанными. Имеющиеся литературные данные

немногочисленны и противоречивы [1, 9]. Все это диктует необходимость дальнейшего изучения вопросов диспансерного наблюдения реконвалесцентов ГЛПС с выработкой подходов к дифференцированной, комплексной реабилитационной терапии с использованием как медикаментозных, так и других лечебных факторов. В то же время в ряде работ отмечено положительное влияние минеральных вод на функциональное состояние почек у больных с тубулоинтерстициальной патологией [10], в частности, с хроническим пиелонефритом, вероятность развития которого, по литературным данным, составляет у перенесших ГЛПС 17–23% [9, 14]. Из известных лечебных питьевых источников Удмуртской Республики мы исследовали минеральную воду «Варзи-Ятчи», эффективность которой у больных с хроническим пиелонефритом доказана ранее [13].

Маломинерализованная вода «Варзи-Ятчи» имеет следующий состав (мг/дм³): магний 67,0, кальций 398,0, калий 3,2, натрий 248,0, литий 0,18, фторид 0,9, хлорид 27,0, сульфат 1536,0, гидрокарбонат 220,0. По органолептическим показателям — бесцветная прозрачная жидкость. В газовом составе преобладает углекислый газ и азот. Реакция нейтральная, pH 7,0–7,2. В качестве близкого аналога рассматриваются воды Краинского месторождения. Согласно ГОСТу 13273-88, вода относится к питьевым лечебно-столовым и может быть использована для питьевого лечения [3].

Таким образом, целью настоящей работы явился анализ клинической эффективности применения минеральной воды «Варзи-Ятчи» у реконвалесцентов ГЛПС на поликлиническом этапе реабилитации с помощью специального комплекса клинико-лабораторных и функциональных тестов оценки почечных функций.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В условиях поликлиники наблюдали 61 реконвалесцента со среднетяжелой и тяжелой формой ГЛПС в возрасте от 18 до 58 лет, разделенных на две группы. Во всех случаях диагноз ГЛПС был подтвержден серологически. В исследование не включали лиц, страдавших до ГЛПС заболеваниями почек и мочевыводящих путей, а также имеющих в анамнезе артериальную гипертензию.

В контрольную группу вошли 29 человек, перенесших ГЛПС в среднетяжелой (20 человек) и тяжелой (9 человек) форме заболевания. Пациенты контрольной группы после выписки из стационара в течение одного месяца принимали (не зная об этом) дехлорированную кипяченую воду из расчета 3 мл/кг массы тела. В основную группу вошли 32 человека, перенес-

ших ГЛПС в среднетяжелой (17 человек) и тяжелой (15 человек) форме заболевания. Пациенты основной группы принимали минеральную воду «Варзи-Ятчи» также из расчета 3 мл/кг массы тела 3 раза в день за 30 мин до еды.

В динамике диспансерного наблюдения через каждые 10 дней оценивали жалобы, проводили физикальное обследование. Всем реконвалесцентам до и после окончания наблюдения проведена проба Реберга—Тареева с расчетом минутного диуреза (МД), скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и реабсорбируемой фракции воды (РФВ), способность почек к концентрированию мочи анализировали по пробе Зимницкого, определяли содержание в крови мочевой кислоты (МК), производили расчет клиренса МК ($C_{МК}$). У 29 реконвалесцентов оценивали почечный функциональный резерв (ПФР), определяемый уровнем прироста базальной КФ в ответ на однократную пероральную нагрузку мясным белком. Методика определения ПФР изложена в работах [8, 10]. Для оценки влияния на осморегулирующую функцию почек у 12 человек проводили пробу с 18-часовым периодом водной депривации с последующим расчетом максимальной осмолярности мочи ($U_{osm\ max}$) [2]. Содержание креатинина в крови и моче, а также концентрацию МК определяли на биохимическом анализаторе FR-901 фирмы «Labsystem».

Комплексное обследование проводили сразу после выписки из стационара и через 1 мес бальнеолечения.

Статистический анализ проводили с использованием t-критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В группе пациентов, прошедших курс лечения минеральной водой «Варзи-Ятчи», реже ($p < 0,05$), чем в контрольной группе, при повторном обследовании имели место жалобы на слабость, астению (6,3% и 58,6%, соответственно), боли и тяжесть в поясничной области (18,8% и 75,9%), сухость во рту (6,7% и 29,6%), реже выявлялся симптом сотрясения (33,3% и 65,5%), определялись отеки и пастозность нижних конечностей (6,6% и 34,5%). В то же время не отмечено достоверного влияния курсового амбулаторного применения минеральной воды на частоту встречаемости артериального давления через 1 мес наблюдения, как в пределах групп, так и между группами (6,25% и 5,3% через 1 мес наблюдения).

Проведенная в динамике наблюдения проба Реберга—Тареева показала, что в основной группе произошло достоверное снижение МД ($1,40 \pm 0,09$ мл/мин и $1,09 \pm 0,1$ мл/мин, $p < 0,05$). В контрольной группе изменения МД оказа-

лись недостоверными (табл. 1). Определение СКФ не выявило существенных различий в основной и контрольной группе через 1 мес наблюдения. Изменения между группами были также статистически недостоверны (см. табл. 1). В то же время определение реабсорбируемой фракции воды показало достоверные различия в основной группе через 1 мес наблюдения. В контрольной группе изменения данного показателя носили недостоверный характер. При этом значения в основной группе превышали таковые в контрольной через 1 мес наблюдения ($p < 0,05$; см. табл. 1).

Выявляемые в исходном периоде по пробе Зимницкого сниженные средние значения максимальной относительной плотности мочи (ОПМ) в обеих группах наблюдения при повторном обследовании увеличились (см. табл. 1). Разница между данными, полученными после курсового лечения в основной и контрольной группе, статистически недостоверна. В то же время у пациентов основной группы в сравнении с данными в контрольной через 1 мес наблюдения достоверно реже отмечалась никтурия (78,6% и 100%, $p < 0,05$; табл. 2).

Исследование осморегулирующей функции почек показало достоверное увеличение показателей $U_{\text{osm max}}$ в обеих группах при повторном обследовании (см. табл. 1). При этом, как видно из табл. 1, средние значения в основной группе были выше, чем в контрольной ($p < 0,01$).

При изучении канальцевого транспорта мочевины отмечено, что в основной группе частота снижения (менее 7 мл/мин) клиренса МК ($C_{\text{МК}}$) при первом исследовании определялась у 46,7% реконвалесцентов, а при повторном обследовании — у 14,3% ($p < 0,05$). В контрольной группе достоверных изменений частоты снижения $C_{\text{МК}}$ не установлено (см. табл. 1). Средние

значения $C_{\text{МК}}$ в основной группе при этом превысили соответствующее значение в контрольной группе (12,53 мл/мин и 11,27 мл/мин; $p > 0,05$; см. табл. 2).

Исследование внутриклубочковой гемодинамики при первом обследовании выявило, что у значительного числа реконвалесцентов ГЛПС обеих групп обнаруживается отсутствие ПФР (снижение показателя на 5% и менее): у 41,7% пациентов — в основной и у 42,9% — в контрольной группе. При повторном обследовании снижение ПФР установлено у 25% перенесших ГЛПС основной группы и у 42,9% — реконвалесцентов контрольной группы ($p > 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что патогенетической основой ГЛПС является поражение сосудов микроциркуляторного русла вазотропным вирусом с развитием в них воспалительных и деструктивно-некробиотических процессов [9, 14, 15]. При этом почки, как орган со сложной системой васкуляризации, подвергаются наиболее значительным изменениям [4, 14]. Развивающиеся вслед за гемодинамическими расстройствами (острый венозный застой, ишемия коры, прогрессирующая гипоксия органа) [14] глубокие метаболические нарушения затрагивают в первую очередь интерстиций почек, в связи с чем на первый план выступают поражения тубуло-интерстициального аппарата органа [5, 9]. В свою очередь, наиболее характерным признаком тубулярной дисфункции является снижение способности почек к концентрированию мочи [9]. Предъявляемые наиболее часто реконвалесцентами ГЛПС жалобы на ноющие боли в поясничной области и фланках живота, усиливающиеся при физической нагрузке, жалобы на жажду и сухость во рту, полиурию, вы-

Таблица 1

Исследуемые показатели у реконвалесцентов ГЛПС ($\bar{X} \pm m$)

Показатель	Основная группа					Контрольная группа				
	После выписки из стационара		Через 1 мес наблюдения		p	После выписки из стационара		Через 1 мес наблюдения		p
	n	$\bar{X} \pm m$	n	$\bar{X} \pm m$		n	$\bar{X} \pm m$	n	$\bar{X} \pm m$	
МД, мл/мин	32	1,40±0,09	32	1,09±0,1	<0,05	29	1,14±0,10	29	1,14±0,08	НД
СКФ, мл/мин	23	78,92±9,19	24	86,43±15,29	НД	26	114,53±10,22	26	108,47±11,34	НД
РФВ, %	21	98,1±0,58	19	99,07±0,13*	<0,05	25	98,76±0,2	26	98,6±0,15	НД
Снижение $C_{\text{МК}}$, %	26	46,7±12,8	25	14,3±9,4	<0,05	26	19,2±7,7	29	20,7±7,5	НД
Средние значения максимальной ОПМ	32	1011,4±1,9	32	1020,6±1,6	<0,01	29	1010,2±1,2	28	1020,7±1,3	<0,001
$U_{\text{osm max}}$, мосм/л	8	578,38±48,98	8	822,75±31,3*	<0,01	4	450,25±42,67	4	644,25±21,25	<0,05
Снижение ПФР, %	17	41,7	17	25	НД	12	42,9	12	42,9	НД

Примечание. НД — различия недостоверны; * $p < 0,05$ — различия между группами достоверны.

Таблица 2
Исследуемые показатели у реконвалесцентов ГЛПС
($\bar{X} \pm m$)

Показатели	Основная группа		Контрольная группа		p
	Через 1 мес наблюдения		Через 1 мес наблюдения		
	n	$\bar{X} \pm m$	n	$\bar{X} \pm m$	
Суточный диурез, мл	30	1431±101	28	1847±109	<0,01
Никтурия, %	32	78,6±9,9	28	100	<0,05
C _{МК} , мл/мин	25	12,53±1,4	28	11,27±1,05	НД

Примечание. НД — различия недостоверны.

являемую никтурию, снижение $U_{osm\ max}$, сниженные средние значения максимальной относительной плотности мочи — в определенной степени подтверждают данное положение. Показанная эффективность использования минеральных вод при некоторых заболеваниях, относящихся к тубулоинтерстициальной патологии, позволила нам предположить, что курсовой прием минеральной воды будет эффективен и у реконвалесцентов ГЛПС.

Действительно, достоверное снижение частоты никтурии (см. табл. 2), достижение нормурии у пациентов основной группы в сравнении с контролем (см. табл. 2) говорит о более быстром восстановлении у них способности почек к концентрированию мочи. Однако отсутствие достоверной разницы средних значений максимальной относительной плотности мочи между данными основной и контрольной группы через 1 мес наблюдения послужило поводом для более углубленного исследования способности почек к концентрированию мочи, с использованием нагрузочной пробы. Полученные результаты (см. табл. 1) показали, что в основной группе значения $U_{osm\ max}$ достоверно превосходят данные контроля, хотя и в этом случае не достигают таковых у здоровых лиц.

О направленности эффекта курсового приема минеральной воды в плане влияния на канальцевый аппарат почек говорит и уменьшение частоты снижения в основной группе C_{MK} через 1 мес наблюдения в сравнении с контролем.

Говоря о поражении клубочкового аппарата почек, нужно отметить, что большинство исследователей считают, что восстановление СКФ происходит в течение первых месяцев, а снижение СКФ у отдельных обследованных не является прямым следствием ГЛПС [9]. М.В.Дударев [2], изучая функцию клубочкового аппарата с использованием нагрузочных проб у реконвалесцентов ГЛПС, показал, что у значительного числа перенесших ГЛПС после

выписки из стационара, а также через 2 мес (в 45% и 34% случаях, соответственно) отмечается отсутствие ПФР (значения показателя менее 5%). Согласно современным представлениям, внутриклубочковая гипертензия, маркером которой может служить снижение или отсутствие ПФР, клиническое значение которого определяется выявлением синдрома гиперфильтрации, является одним из гемодинамических факторов прогрессирования нефропатии [11, 12, 16]. Нами проведенные исследования сразу после выписки из стационара выявили отсутствие ПФР практически у такой же части реконвалесцентов ГЛПС (см. табл. 1). Меньшая частота снижения ПФР у перенесших ГЛПС основной группы после курсового приема минеральной воды говорит о тенденции к восстановлению ПФР у данной группы пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенные исследования свидетельствуют об определенном положительном эффекте курсового приема минеральной воды «Варзи-Ятчи» на динамику ряда общеклинических и физикальных параметров реконвалесцентного периода. Минеральная вода оказывает благоприятное влияние на канальцевые дисфункции: улучшается транспорт мочевой кислоты, нормализуется осморегулирующая функция почек.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Дударев М.В. Клинико-функциональная характеристика нефропатии у реконвалесцентов геморрагической лихорадки с почечным синдромом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Ижевск, 1997.
2. Дударев М.В. Оценка ренальных дисфункций у реконвалесцентов ГЛПС: использование функциональных нагрузочных проб // Сборник материалов II респ. науч.-практ. конф., посвященной 75-летию инфекционной службы Удмуртии. — Ижевск, 1998. — С. 137–140.
3. Кондиции Российского научного центра реабилитации и физиотерапии на минеральные воды месторождения «Варзи-Ятчи» Удмуртской Республики от 08.08.94 №14/281.
4. Кустарников Г.К. Клиника и функциональное состояние почек у переболевших ГЛПС: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Куйбышев, 1982.
5. Малинин О.В., Шараев П.Н., Рябов В.И. Значение показателей обмена коллагена в оценке состояния почек при геморрагической лихорадке с почечным синдромом // Тез. докл. респ. науч.-практ. конф. «Актуальные вопросы изучения клещевого энцефалита и геморрагической лихорадки в природных очагах». — Ижевск, 1990. — Ч. 2. — С. 192–193.
6. О комплексной программе мероприятий по профилактике и стабилизации заболеваемости населения Удмуртской Республики природно-очаговыми инфекциями на 1997–2000 годы // Постановление Правительства Удмуртской Республики № 580 от 26.08.1996.
7. Пименов Л.Т., Дударев М.В., Кустарников Г.К., Березина Л.А. Гемодинамические и лабораторно-биохимические характеристики нефропатий у реконвалесцентов после ге-

моррагической лихорадки с почечным синдромом // Тер. арх.—1996.—№ 6.—С. 28–30.

8. Рогов В.А., Кутырина И.М., Тареева И.Е. и др. Функциональный резерв почек при нефротическом синдроме // Тер. арх.—1990.—№ 6.—С. 55–58.

9. Сиротин Б.З. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом.—Хабаровск, 1994.

10. Тареева И.Е. Нефрология: Руководство для врачей.—Т. 1.—М., 1995.

11. Тареева И.Е., Кутырина И.М., Неверов Н.И. Пути торможения неиммунного прогрессирования нефритов // Клини. мед.—1995.—№ 3.—С. 80–83.

12. Тареева И.Е. Фундаментальные механизмы прогрессирования гломерулонефрита // Российские медицинские вести.—1999.—№ 3.—С. 63–64.

13. Трусов В.В., Пономарева Т.А., Соловьева Л.П. и др. Влияние минеральной воды курорта «Варзи-Ятчи» на функ-

циональное состояние почек у больных хроническим пиелонефритом // Тез. докл. науч.-практ. конф. «Актуальные вопросы грязелечения и бальнеофизиотерапии».—Ижевск, 1989.—С. 39–40.

14. Фазлыева Р.М., Хунафина Д.Х., Камилов Ф.Х. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом в Республике Башкортостан.—Уфа, 1995.

15. Федорченко Ю.Л. Проницаемость сосудов и микроциркуляция у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом // Тер. арх.—1989.—№ 6.—С. 75–78.

16. Brenner B.M., Meyer T.W., Hostetter T.N. Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease: the role of hemodynamically mediated glomerular injury in pathogenesis in aging, renal ablation, and intrinsic renal disease // New Engl. J. Med.—1982.—Vol. 30.—P. 562–600.

Поступила в редакцию 22.03.2000 г.

© Коллектив авторов, 2000
УДК 612.4.067:612.11.062:616.61-002-085

Б.Т.Даминов, Н.С.Латинова, Д.А.Бухарбаева

ГОНАДОГИПОФИЗАРНЫЕ ГОРМОНЫ КРОВИ И ИХ ДИНАМИКА ПРИ ЛЮПУС-НЕФРИТЕ В ПРОЦЕССЕ ЛЕЧЕНИЯ САНДИММУНОМ

B.T.Daminov, N.S.Latipova, D.A.Bukharbaeva

THE GONADOTROPIC HORMONES OF BLOOD AND THEIR DYNAMICS IN LUPUS NEPHRITIS IN THE PROCESS OF TREATMENT WITH SANDIMMUNE

Кафедры госпитальной и факультетской терапии Первого Ташкентского государственного медицинского института, Республика Узбекистан

РЕФЕРАТ

У 30 больных женщин с люпус-нефритом с нефротическим синдромом наблюдалось снижение по сравнению с контролем уровня тестостерона и прогестерона крови на фоне повышения уровня эстрадиола. Уровни гипофизарных гормонов — фолликулостимулирующего (ФСГ), лютеинизирующего (ЛГ) повышаются, аденокортикотропного (АКТГ) имеет тенденцию к снижению, пролактина (ПРЛ) и соматотропного (СТГ) не изменяются. Концентрация кортизола в крови имела тенденцию к некоторому снижению. Назначение патогенетической терапии сандиммуном в сочетании с минимальными дозами кортикостероидов, вызвало увеличение до контрольного уровня тестостерона, уровень эстрадиола снизился до нормы к концу 1-го месяца терапии. Содержание в крови тропных гормонов гипофиза — ЛГ и ФСГ имело тенденцию к снижению, но уровень СТГ несколько увеличился к концу 6-го месяца наблюдения, ПРЛ — характеризовался резким повышением уже к концу 1-го месяца лечения и держался на этом уровне до конца терапии. Сниженные уровни кортизола и АКТГ не менялись до конца 6-го месяца терапии.

Ключевые слова: системная красная волчанка (СКВ), люпус-нефрит, нефротический синдром, гормоны гипофиза, гормоны гонад, сандиммун (циклоsporин А).

ABSTRACT

An investigation carried out in 26 women with lupus nephritis with the nephrotic syndrome has revealed that the level of blood testicular hormone and progesterone decreased as compared with the control against the background of increased level of estradiol. The levels of hypophyseal hormones — follicle-stimulating and luteinizing ones — elevated, the adrenocorticotrophic hormone had a tendency to lowering, and the level of somatotrophic hormone and prolactin did not change. The level of blood cortisol had a tendency to a certain reduction. The pathogenetic therapy with Sandimmune in combination with minimum doses of corticosteroids resulted in the increase of testosterone to the control level while estradiol decreased to the normal level by the end of the first month of treatment. The content of luteinizing and follicle-stimulating hormones in blood tended to lowering and the level of the somatotrophic hormone became higher by the end of the sixth month of observation. Prolactin was characterized by a sharp elevation as early as by the end of the first month of therapy and lasted at this level till the end of treatment. The decreased levels of cortisol and ACTH did not differ till the end of the sixth month of treatment.

Key words: systemic lupus erythematosus, lupus-nephritis, nephrotic syndrome, hypophyseal hormones, gonadal hormones, Sandimmune.

Дисбаланс в нейроэндокринно-иммунной системе четко прослеживается при аутоиммунной патологии, например, при диффузных болезнях соединительной ткани (ДБСТ) [1, 12]. Нейроэндокринная и иммунная системы, как известно, тесно взаимосвязаны и представляют функциональную систему, контролирующую взаимодействие между генетическим материалом и окружающей средой. Более того иммунную систему стали рассматривать как некий

сенсорный орган, способный экспрессировать рецепторы ко всем сигнальным молекулам. Существенная роль среди сигнальных молекул иммунной системы принадлежит пептидным гормонам: соматотропному (СТГ), пролактину (ПРЛ). Рецепторы вышеназванных гормонов относятся к семейству гемопоэтиновых (рецепторы к интерлейкинам, эритропоэтину, к гранулоцитарно-макрофагальному колониобразующему фактору) [1, 6]. Сдвиги в этой системе

способны разрушить биологическую целостность организма. Известно, что при ДБСТ прослеживается половой дисбаланс, что выражается в разной частоте встречаемости заболевания среди мужчин и женщин: последние болеют этими заболеваниями чаще. Наглядно значение гормонального фактора в развитии заболевания прослеживается на примере системной красной волчанки (СКВ). Так заболеваемость СКВ у мужчин и женщин существенно варьирует в разных возрастных группах: в детском и пожилом возрасте, когда мало выражены гормональные различия между полами, соотношение женщин и мужчин среди больных составляет 2:1, а в репродуктивном и зрелом возрасте становится максимальным — 9:1 [2, 12, 15, 17, 18, 20].

Эстрогены отрицательно влияют на динамику СКВ, что проявляется значительным ухудшением состояния больных во время беременности и непосредственно после родов, в то время как андрогены препятствуют этому [4, 18]. Эстрогены также влияют на иммунный статус организма: известно, что эстрадиол усиливает В-клеточную дифференциацию при митогенной стимуляции лимфоцитами; эстрогены подавляют функциональную активность Т-супрессоров у человека и мышей, а также стимулируют Т-киллеры [1, 21].

В литературе есть данные об изменении гормонального статуса организма при СКВ как в дебюте, так и динамике развития заболевания, а также в процессе патогенетической терапии кортикостероидами [2]. На наш взгляд интересным является изучение динамики этих гормонов при лечении сандиммуном (циклоспорин А) — иммуносупрессором нового поколения, одним из механизмов действия которого является конкурирующее влияние на иммунитет между ним и пролактином (синтез которого находится под контролем гипофиза) за общие рецепторные участки на поверхности лимфоцитов [13]. Показания к назначению этого препарата при аутоиммунной патологии растут. Обнадеживающие результаты получены и при применении у пациентов с волчаночным нефритом [5]. Сандиммун («Sandoz», Швейцария) — иммуносупрессор нового поколения, обладающий селективным влиянием на иммунитет. Эффективность препарата обусловлена обратимым ингибированием G_0 - и G_1 -фазы клеточного цикла иммунокомпетентных лимфоцитов, преимущественно Т-клеток, среди которых основной мишенью действия являются Т-хелперы. Тем самым сандиммун подавляет образование и выход из клеток лимфокинов, включая интерлейкин-2 [3, 7, 5, 11].

В литературе есть сообщения о том, что применение циклоспорина А в качестве иммуноде-

прессанта приводит к линейному росту у детей после пересадки почки, что связано с влиянием препарата на уровень СТГ [14, 16, 19].

Учитывая вышесказанное, целью нашего исследования явилось изучение функционального состояния гипофиза, гонад и надпочечников у больных с СКВ женщин с поражением почек в динамике длительной терапии сандиммуном.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 30 женщин, больных люпус-нефритом с нефротическим синдромом (ЛН с НС) (достоверный диагноз по критериям Американской ревматологической ассоциации) в возрасте от 17 до 30 лет. У всех больных диагноз подтвержден морфологически путем прижизненной биопсии почек иглой с автоматическим устройством «ВІР»: у 2 пациенток зарегистрирован II класс, у 5 — III класс, у 5 — IV класс, у 6 — V класс поражения почек по классификации ВОЗ. Все больные получали лечение сандиммуном в дозе 2,5–7 мг на 1 кг массы тела на фоне минимальной суточной дозы преднизолона (10–20 мг/сут) в течение первого месяца, далее доза сандиммуна снижалась до 2,5–5 мг/кг массы тела, преднизолона — до 0–10 мг/сут. После 1-месячного курса терапии сандиммуном у 22 пациенток достигнута полная клиническая ремиссия заболевания с исчезновением признаков НС (снижение суточной протеинурии менее 1 г/сут), у 8 больных на фоне улучшения самочувствия наблюдалась неполная клиническая ремиссия НС — суточная протеинурия более 2 г/сут при полном схождении отеков и исчезновении других признаков СКВ. Результаты 1-месячного курса терапии сандиммуном сохранились и к концу 6-го месяца лечения.

Взятие крови проводилось в стандартных условиях, утром натощак, начиная с 10-го дня после менструации (10–15-й день) до начала патогенетической терапии, а также к концу 1-го и 6-го месяца терапии сандиммуном. Сыворотки сохранялись при -40°C до момента исследования. Содержание тестостерона (ТТ), прогестерона (ПН), эстрадиола (ЭЛ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), кортизола, адренокортикотропного гормона (АКТГ), СТГ и ПРЛ определяли радиоиммунологическим методом с использованием специальных наборов фирмы «DELFA» (Турция). Контрольную группу составили 15 здоровых женщин в возрасте от 19 до 30 лет.

РЕЗУЛЬТАТЫ

По результатам таблицы видно, что уровень тестостерона ниже у больных с ЛН в сравнении с контролем, но в динамике лечения содержание гормона в крови нормализу-

**Динамика содержания некоторых гормонов крови у больных с ЛН с НС
в процессе лечения сандиммуном ($\bar{X} \pm m$)**

Показатель	Контроль, n=15	До лечения, n=30	Через 1 мес, n=30	Через 6 мес, n=30
ТТ, нмоль/л	9,48±2,35	3,45±0,48*	7,21±1,90 НД	6,09±1,17 НД
ПН, нмоль/л	14,45±6,87	4,51±1,26*	5,41±0,91 НД	7,39±0,33 НД
ЭЛ, нмоль/л	23,67±10,2	69,9±13,66**	30,66±5,87 НД	27,79±6,02 НД
ФСГ, МЕ/л	4,78±3,56	9,53±1,03*	3,28±1,41 НД	2,61±0,60 НД
ЛГ, нг/мл	6,07±1,87	24,55±6,45**	4,44±1,34 НД	9,32±5,16 НД
ПРЛ, нг/мл	8,45±4,85	14,91±2,71 НД	32,0±7,94**	24,68±5,04*
СТГ, нг/мл	2,45±0,98	6,08±3,36 НД	10,09±3,36*	28,17±7,42**
АКТГ, нмоль/л	67,88±6,55	46,55±6,23*	47,92±10,55*	46,55±9,91*
Кортизол, нмоль/л	479,1±60,6	256±69,91*	278,1±49,91*	280,12±48,54*

*p<0,05.

**p<0,01.

Примечание. НД — отличия не достоверны.

ется уже к 1-месяцу заболевания и сохраняется до конца 6-го месяца. Уровень прогестерона также был ниже контроля и в дальнейшем имел тенденцию к повышению до нормальных значений. Содержание эстрадиола, который является наиболее активным эстрогеном организма, при ЛН было повышено. В процессе терапии по вышеназванной схеме к концу 1-го месяца содержание в крови этого гормона снизилось до нормы и держалось на этом уровне до конца наблюдения. Содержание ФСГ, ЛГ было достоверно повышено в сравнении с контролем, но в процессе лечения их уровень снижался до нормальных значений. Уровень СТГ не отличался от контроля до лечения, но к 6-му месяцу терапии его содержание превышало норму, что соответствует литературным данным о влиянии сандиммуна на содержание этого гормона в крови. Интересна динамика ПРЛ: после 1-го месяца терапии уровень гормона резко повысился и держался выше контроля до конца наблюдения. До патогенетической терапии содержание ПРЛ в крови не отличалось от нормы. Уровень АКТГ и кортизола был сниженным до лечения. К концу терапии содержание АКТГ не менялось, но уровень кортизола имел тенденцию к снижению к концу 1-го месяца лечения и не менялся до конца исследования.

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, полученные данные указывают на наличие дисбаланса половых гормонов при СКВ: на фоне повышения уровня эстрогенов наблюдается снижение содержания андрогенов. Причина этих сдвигов в организме больных с СКВ неясна. Результаты исследований свидетельствуют также об усилении гипофизарной регуляции гонад — уровень ФСГ и ЛГ в крови был увеличенным. Некоторые авторы считают, что нарушение выработки гормонов половыми железами у этих больных связано также с непосредственным поражением самой ткани этих органов, поскольку гипофизарная стимуляция гонад, повышая уровень эстрадиола, особо не влияет на уровень андрогенов, которые вырабатываются в одной и той же железистой ткани в женском организме. Гипофи-

зарная стимуляция надпочечников снижена, о чем свидетельствует низкий уровень АКТГ. Функция надпочечников, судя по уровню кортизола и андрогенов, также подавлена. Но учитывая, что участие надпочечниками в продукции андрогенов мало, уменьшение уровней этих гормонов в крови происходит, вероятно, в результате дефекта самих половых желез. Генез такой гипофункции неясен, предполагается что это либо врожденный дефект развития половых органов, либо воздействие вируса, роль которого в возникновении СКВ обсуждается, либо аутоиммунное поражение половых желез в процессе развития заболевания [2].

Клинически сдвиг в гормональной системе больных после лечения сандиммуном выражался в появлении аменореи к концу 1-го месяца лечения. В дальнейшем менструальный цикл у пациенток восстанавливался (возможно, в связи со снижением дозы препарата). Практически у всех женщин отмечался гипертрихоз, выраженность которого уменьшалась параллельно снижению дозы препарата. Вместе с тем, никаких клинических признаков гиперпролактинемии (в виде лакторей) и повышения уровня СТГ (в виде влияния на рост) в крови у этих больных не отмечалось.

Таким образом, гормональный дисбаланс, возникающий в организме пациентов с СКВ,

несомненно, ведет к нежелательным последствиям, одно из которых воздействие на иммунную систему. Учитывая, что избыток эстрогенов при относительном недостатке андрогенов приводит к снижению количества и активности Т-лимфоцитов и стимулирует реактивность В-лимфоцитов, при подобном дисбалансе у больных с СКВ возникает повышенный риск развития аутоиммунного поражения организма [2, 10]. Тестостерон, по литературным данным, может стимулировать функцию Т-супрессоров, а эстрогены — Т-хелперов, подавлять уровень естественных киллеров и Т-супрессоров [10]. К концу патогенетической терапии данный гормональный дисбаланс исчезает, что, несомненно, благоприятно влияет на иммунитет.

Изменение гормонального соотношения при данной терапии возможно связано с тем, что молекулярные механизмы действия сандиммуна во многом связаны с его способностью ингибировать активность кальциневрина. Последний играет важную роль в передаче сигнала с Т-клеточного рецептора к цитокиновым промоторам, запускающим активацию цитокинов (интерлейкин-2 и др.). Предполагается также, что кальциневрин принимает участие в регуляции цитотоксичности Т-лимфоцитов и Т-клеточного апоптоза. Одним из молекулярных действий на клетки организма половых гормонов является их способность повышать кальциневрин [3, 17]. Возможно, изменения в гормональном соотношении, возникающие в результате сандиммунотерапии, связаны именно с его влиянием на содержание кальциневрина.

Гиперпролактинемия возможно является одной из причин изменения содержания в крови некоторых гормонов после сандиммунотерапии. Одним из органов — мишенью действия ПРЛ — являются гонады, продуцирующие эстрогены и гестогены, с чем и связано уменьшение выброса последних в кровь [8]. Повышение уровня ПРЛ и СТГ на фоне сандиммунотерапии описано в литературе, но механизм подобного действия этих гормонов до конца не ясен [13]. Увеличение уровня СТГ при применении циклоспорина А у детей с трансплантацией почки отмечают многие авторы [14, 16, 19]. Параллельное нарастание СТГ, наряду с ПРЛ, возможно связано со стимуляцией тиреолиберина (ТРЛ), который регулирует секрецию обоих гормонов. По данным некоторых авторов, чувствительность организма к ТРЛ значительно повышается при почечной патологии [4]. Нужно отметить, что СТГ также позитивно влияет на секрецию тестостерона [9], что возможно объясняет увеличение его уровня в динамике лечения.

Гипофизарная стимуляция надпочечников при СКВ, по нашим данным, также снижена, о чем свидетельствует низкий уровень АКТГ у больных. Функция надпочечников, судя по уровню кортизола и андрогенов, при СКВ также подавлена. В то же время содержание как АКТГ, так и кортизола в процессе сандиммунотерапии не изменялось, что свидетельствует об отсутствии влияния препарата на секрецию данных гормонов.

Таким образом, дисбаланс в системе гипоталамус—гонады, который наблюдается у больных женщин с СКВ, существенно меняется при лечении сандиммуном и характеризуется нормализацией эстрогено-андрогенового соотношения, а также повышением уровня ПРЛ и СТГ в крови. Вместе с тем сандиммун в процессе лечения не влияет на систему гипоталамус—надпочечники больных с СКВ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. У женщин, больных с СКВ, наблюдается снижение уровня тестостерона и прогестерона крови, на фоне повышения уровня эстрадиола. Уровень гипоталамических гормонов при СКВ с люпус-нефритом: ФСГ, ЛГ — повышается, АКТГ — имеет тенденцию к снижению, СТГ и ПРЛ — не изменяется. Уровень кортизола в крови имел тенденцию к снижению.

2. При лечении сандиммуном в сочетании с минимальными дозами преднизолона, на фоне клинического улучшения самочувствия больных, наблюдается нормализация уровня ТТ, ЛГ, прогестерона, но повышаются ПРЛ и СТГ. Уровень АКТГ и кортизола в процессе лечения по указанной схеме не меняется.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Акмаев И.Г. Нейроиммуноэндокринология: Факты и гипотезы // Проб. эндокринологии. — 1997. — № 1. — С. 3–9.
2. Алекберова З.С., Фоломеев М.Ю., Полинцев Ю.В. О роли эстрагено-андрогенового дисбаланса при ревматических заболеваниях // Тер. арх. — 1990. — № 5. — С. 17–21.
3. Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С., Лепахин В.К. Клиническая фармакология и фармакотерапия: Руководство для врачей. — М., 1993. — С. 191, 344.
4. Бутрова С.А. Функциональные тесты, применяемые для диагностики гипоталамо-гипофизарной системы // Пробл. эндокринологии. — 1990. — № 6. — С. 48–51.
5. Есаян А.М. Волчаночный нефрит: современные подходы к терапии // Нефрология. — 1997. — № 3. — С. 18–26.
6. Козлов В.А., Журавкин И.И., Цырлова И.Г. Стволовая клетка и иммунный ответ. — Новосибирск, 1982. — С. 86–98.
7. Насонов Е.Л., Тареева И.Е. Перспективы применения циклоспорина А в ревматологии и нефрологии // Тер. арх. — 1997. — № 8. — С. 62–64.
8. Окороков А.Н. Диагностика внутренних болезней: Руководство для врачей. — Т. 2. — Минск, 1998. — С. 503.
9. Олейник Н.В., Эпштейн С.В., Савран Е.В. Гиперпро-

лактинемия и гипотиреоз // Пробл. эндокринолог.—1990.— № 5.—С. 78–82.

10. Потемкин В.В. Эндокринология.— М.: Медицина, 1986.—С. 13–21.

11. Сандиммун. Индекс. Новартис фарма.—1998.— С. 112.

12. Сигидин Н.Г., Гусева Н.Г., Иванова М.М. Диффузные болезни соединительной ткани.—М.: Медицина, 1994.— С. 234.

13. Hiestand P.C., Mekler P. Mechanism of action: Cyclosporin and prolactin-mediated control of immunity / «Cyclosporin», Basel et al., 1986.—P. 239–247.

14. Brodehi J., Offner G., Hoyer P.F. et. al. Cyclosporin in pediatric kidney transplantation and its effect on posttransplantation growth // Nephron.—1986.—Vol. 44.—P. 26–31.

15. Bruce I., Laskin C.A. Sex hormones in systemic lupus erythematosus: a controversy for modern times // J. Rheumatol.—1997.—Vol. 24, № 8.—P. 1639–1640.

16. Ellis D., Avner E.D., Rosenthal J.T. Renal function and somatic growth in pediatric cadaveric renal transplantation with cyclosporine prednisolone immunosuppression // Amer J. Dis.

Child.—1985.—Vol. 139.—P. 1161–1167.

17. Lahita R.G. The role of sex hormones in systemic lupus erythematosus // Current Opinion in Rheumatology.—1999.— Vol. 11.—№ 5.—P. 352–356.

18. Lahita R.G. Emerging concepts for sexual edilection in the disease systemic lupus erythematosus // Ann. N. Y. Acad. Sci.—1999.—Vol. 876.—P. 64–69.

19. Offner G., Hoyer P.F., Yuppner H. et al. Somatic growth after kidney transplantation beneficial effect of cyclosporine with conventional immunosuppression // Amer. J. Dis. Child.—1987.—Vol. 141, № 5.—P. 541–556.

20. Ostensen M. Sex hormones and pregnancy in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus // Ann. N. Y. Acad. Sci.—1999.—Vol. 876.—P. 131–143.

21. Van Gerensven M., Bergijk E.K., Baelde J.J. et al. Differential effect of sex hormones on autoantibody production and proteinuria in chronic graft-versus-host disease-induced experimental lupus nephritis // Clin. Experim. Immunol.—1997.— Vol. 107.—№ 2.—P. 254–260.

Поступила в редакцию 24.02.2000 г.

© Коллектив авторов, 2000
УДК 616.61-002-018:611.16:599.323.4

В.М.Брюханов, Я.Ф.Зверев, С.В.Талалаев

СОСУДИСТО-ТКАНЕВЫЕ РЕАКЦИИ ПОЧКИ В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ

V.M.Bryukhanov, Ya.F.Zverev, S.V.Talalaev

THE VASCULAR-TISSUE REACTIONS UNDER CONDITIONS OF EXPERIMENTAL PATHOLOGY

Кафедры фармакологии, гистологии Алтайского медицинского университета, г. Барнаул, Россия

РЕФЕРАТ

При экспериментальном гломерулонефрите и пиелонефрите в почках млекопитающих формируются соответствующие изменения со стороны нефронов и межканальцевой соединительной ткани. Морфометрически показано перераспределение кровотока между различными зонами метанефроса, отражающие особенности сосудисто-тканевых реакций в ходе развития конкретной патологии.

Ключевые слова: гломерулонефрит, пиелонефрит, сосудисто-тканевые реакции.

ABSTRACT

In experimental glomerulonephritis and pyelonephritis the corresponding changes are formed in the nephrons and intratubular tissues of the mammalian kidneys. The redistribution of blood flow between different parts of metanephros was shown morphometrically and reflected the particularities of the vascular-tissue reactions during the development of the concrete pathologies.

Key words: glomerulonephritis, pyelonephritis, vascular-tissue reactions.

ВВЕДЕНИЕ

Сосудисто-тканевые взаимоотношения в органе являются первоосновой его функции. Они обуславливают поддержание гомеостаза, формируют адаптивные реакции, обеспечивают восстановительные процессы в условиях патологии. Закономерности этих взаимоотношений в свое время были сформулированы академиком А.А.Заварзиным [4]. Основные положения теории впоследствии были подтверждены и дополнены многими экспериментальными сведениями. Однако актуальность проблемы сосудисто-тканевых взаимоотношений сохранилась и в настоящее время.

Состояние микроциркуляторного русла, его связь с окружающей соединительной тканью и эпителием отражают не только общебиологические закономерности межтканевых взаимоотношений, но и позволяют определить возможности их коррекции при различных заболеваниях. Целью настоящей работы явилось изучение сосудисто-тканевых реакций в почках млекопитающих в условиях экспериментальной патологии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Работа выполнена на беспородных крысах массой 150–200 г. Животные были разделены на

две группы по 5 крыс в каждой. В первой группе вызывали цитотоксический гломерулонефрит с помощью инъекций нефротоксической сыворотки [5], во второй — моделировали калькулезный пиелонефрит путем введения в мочевой пузырь микробной культуры [6]. В разгар заболевания под эфирным наркозом крыс декапитировали. Почки заливали в парафин, готовили гистологические срезы, которые окрашивали гематоксилином и эозином или полихромным методом Маллори. На препаратах изучали морфологию почек. При увеличении микроскопа 450 с помощью вмонтированной в окуляр сетки, состоящей из 121 точки, проводили морфометрическое определение удельного относительного объема ($V_p, \%$) структур почечного тельца и капилляров межканальцевой соединительной ткани относительно тестовой системы; объема просвета капсулы и сосудистого клубочка относительно объема почечного тельца; объема капилляров клубочка относительно объема сосудистого клубочка нефрона, как это принято в морфометрических исследованиях [1]. В качестве контроля служили почки 5 интактных крыс.

Полученные результаты обработаны статистически с использованием критерия Стьюдента.

При расчетах использовали компьютерную программу «Statgraphics».

РЕЗУЛЬТАТЫ

При экспериментальном гломерулонефрите обнаруживали выраженные изменения со стороны сосудистого клубочка. Выявлялись неравномерность кровенаполнения капилляров, пролиферация мезангиальных клеток и эндотелиоцитов, утолщение базальной мембраны клубочкового фильтра. В просвете капсулы почечного тельца определялось содержимое. В эпителии канальцев, в первую очередь проксимальных отделов, имели место дистрофические изменения, характеризовавшиеся повышенной зернистостью и вакуолизацией эпителиоцитов. Наблюдалось разрушение апикальных частей клеток, их слущивание в просвет нефрона, в котором обнаруживались зернистые или однородные массы. В интерстиции выявлялись небольшие очаги лейкоцитарной инфильтрации.

В группе животных с пиелонефритом на первое место выступали морфологические изменения со стороны межканальцевой соединительной ткани, в которой развивались склеротические процессы, сочетающиеся с экссудацией, и обильной лимфоплазматической и лейкоцитарной инфильтрацией стромы почки. В эпителии канальцев выявлялись дистрофические изменения, сходные с описанными при экспериментальном гломерулонефрите.

Морфометрическое исследование почек экспериментальных животных позволило обнаружить изменения микроциркуляторного русла, которые характеризовались перераспределением кровотока между различными зонами органа и имели определенные особенности при гломерулонефрите и пиелонефрите.

В табл. 1 приводятся сравнительные морфометрические показатели удельного относительного объема структур почечного тельца при экспериментальной патологии почек. Как видно из таблицы, в обеих группах экспериментальных животных отмечается статистически достоверное увеличение размеров почечного тельца, особенно выраженное в случаях с гломерулонефритом, когда относительный объем субкапсулярных нефронов был в 1,4 раза больше, чем у интактных животных. Рост этого показателя обеспечивался главным образом за счет увеличения объема просвета капсулы почечного тельца. При этом последний был более выраженным в опытах с гломерулонефритом: увеличение в 4,6 и в 3,7 раза в юкстамедуллярных и субкапсулярных нефронах, соответственно. В то же время, при пиелонефрите увеличение объема просвета капсулы в указанных нефронах было выражено в меньшей степени (в 2,8 раза).

Выявленные изменения, как видно из табл. 2, отмечались на фоне уменьшения объема сосудистого клубочка, особенно в группе животных с гломерулонефритом, где снижение этого показателя достигало 40% (при пиелонефрите — 20%).

Таблица 1

Морфометрические параметры ($\bar{X} \pm t$) почечного тельца (в %) в условиях экспериментальной патологии

Группы животных	Объем почечного тельца		Объем просвета капсулы почечного тельца	
	Юкстамедуллярные нефроны	Субкапсулярные нефроны	Юкстамедуллярные нефроны	Субкапсулярные нефроны
Интактные	56,4±2,90	38,4±1,64	7,5±0,91	8,6±2,00
Гломерулонефрит	73,0±1,83*	54,1±1,57*	34,7±2,73*	31,9±1,01*
Пиелонефрит	70,5±4,11*	49,1±1,98*	20,9±1,54*	23,2±1,45*

* Здесь и в табл. 2 помечены достоверные различия показателей между экспериментальными и интактными животными.

Таблица 2

Морфометрические показатели ($\bar{X} \pm t$) капилляров сосудистого клубочка нефрона и межканальцевой соединительной ткани (в %) в условиях экспериментальной патологии

Группы животных	Объем сосудистого клубочка		Объем капилляров сосудистого клубочка		Объем капилляров интерстициальной ткани		
	Юкстамедуллярные нефроны	Субкапсулярные нефроны	Юкстамедуллярные нефроны	Субкапсулярные нефроны	Юкстамедуллярные нефроны	Субкапсулярные нефроны	Почечный сосочек
Интактные	77,9±2,18	79,8±3,30	22,8±2,12	37,6±3,96	10,4±0,61	4,0±0,82	1,4±0,23
Гломерулонефрит	55,6±2,86*	55,4±1,10*	23,2±1,55	21,9±1,52*	2,1±0,44*	6,2±1,55	1,6±0,28
Пиелонефрит	68,5±2,11*	64,8±1,44*	44,0±3,75*	35,3±2,03*	11,3±1,26	16,5±2,32*	5,3±0,77*

Одновременно морфометрические показатели микроциркуляторного русла в почках экспериментальных животных, как видно из той же таблицы, позволили выявить перераспределение кровотока между юкстамедуллярными и субкапсулярными нефронами. Если в опытах с пиелонефритом объем капилляров сосудистых клубочков юкстамедуллярных нефронов увеличивался в два раза при относительной стабильности показателя в субкапсулярных, то при гломерулонефрите достоверно снижался объем капилляров клубочка субкапсулярных нефронов при отсутствии изменений в юкстамедуллярных.

Реакция капилляров межканальцевой соединительной ткани также была неодинаковой: уменьшение их объема в юкстамедуллярной зоне при гломерулонефрите и значительное увеличение в субкапсулярной зоне при пиелонефрите (см. табл. 2). Кроме того, в условиях пиелонефрита отмечено расширение капиллярной сети в мозговом веществе (почечный сосочек).

ОБСУЖДЕНИЕ

Как показали результаты морфометрических измерений, почечное тельце нефронов при обоих видах патологии реагировало увеличением просвета капсулы. Подчеркнем, однако, что в случае гломерулонефрита изменение удельного относительного объема было более выраженным, что, по-видимому, объясняется большими нарушениями со стороны клубочкового фильтра и кровотока в капиллярах сосудистого клубочка. При пиелонефрите в большей степени изменялись интерстициальная ткань и межканальцевые капилляры. Выявленные различия, очевидно, являются следствием особенностей прямого повреждающего воздействия нефротоксической сыворотки и бактериального фактора на почечные структуры экспериментальных животных.

Сопоставление удельных относительных объемов капилляров клубочков субкапсулярных и юкстамедуллярных нефронов и соответствующих сосудов межканальцевой соединительной ткани показало перераспределение в них кровотока. Так, при гломерулонефрите в интерстици-

альной ткани объем капилляров околomозговой зоны значительно уменьшался, а при пиелонефрите, наоборот, отмечено существенное увеличение объема капилляров в подкапсулярной части почки и переполнение микрососудов мозгового вещества. Ранее подобные изменения почечной микроциркуляции мы наблюдали в других экспериментальных условиях [2,3].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в настоящей работе описана морфология почек, отражающая взаимоотношения со стороны нефронов и межканальцевой соединительной ткани в условиях экспериментальной патологии. При этом, с одной стороны, выявлены качественно однородные изменения, заключающиеся в увеличении размеров почечного тельца, более выраженные при гломерулонефрите. С другой стороны, обнаружены существенные различия со стороны изменений объемов капилляров сосудистого клубочка и интерстициальной ткани, что, по-видимому, отражает особенности формирования сосудисто-тканевых реакций при экспериментальном гломерулонефрите и пиелонефрите.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия.—М.: Медицина, 1991.—384 с.
2. Брюханов В.М., Талалаев С.В. Морфология межтканевых реакций и микроциркуляторного русла в почках беременных крыс после введения диуретиков // Нефрология.—1998.—Т. 3, № 2.—С. 95–98.
3. Брюханов В.М., Талалаев С.В. Морфологические изменения в почках животных при действии диуретиков // Сибирск. мед. журн.—1998.—Т. 13, № 3–4.—С. 65–67.
4. Заварзин А.А. Очерки эволюционной гистологии крови и соединительной ткани. Избранные труды.—Л.—М.: Академия наук СССР, 1953.—Т. 4.—717 с.
5. Никифорова Н.В., Перепечкина Н.П., Варшавский В.А. и др. Нефрит Масуги: получение активной нефротоксической сыворотки // Бюл. exper. биол.—1985.—Т. 50, № 9.—С. 377–380.
6. Grenabo L., Brorson J.E., Hedelin H., Petterson S. Concrement formation in the urinary bladder in rats inoculated with ureaplasma urealyticum // Urol. Res.—1985.—Vol. 13.—P. 195–198.

Поступила в редакцию 23.03.2000 г.

© Коллектив авторов, 2000
УДК 616.1.018.74-008.6:616.61-008.64-036.12:599.323.4

В.А.Титова, Н.В.Томилин, Т.Е.Тимошенко, В.В.Барабанова

ОЦЕНКА ТРАНСЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ПРОНИЦАЕМОСТИ СОСУДОВ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

V.A.Titova, N.V.Tomilin, T.E.Timoshenko, V.V.Barabanova

EVALUATION OF TRANSENDOTHELIAL PERMEABILITY OF THE VESSELS IN EXPERIMENTAL CHRONIC RENAL FAILURE

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

РЕФЕРАТ

Исследовали функциональное состояние эндотелия гломерулярного фильтра почки, брюшного отдела аорты и капилляров сенсомоторной коры головного мозга при экспериментальной хронической почечной недостаточности с помощью метода внутрисосудистой перфузии хлористым лантаном. Получены данные, что при экспериментальной хронической почечной недостаточности до развития гипертензии имеет место изменение трансэндотелиальной проницаемости, обусловленное снижением отрицательного заряда гликокаликса и усилением везикулярного транспорта.

Ключевые слова: хроническая почечная недостаточность, проницаемость, эндотелий.

ABSTRACT

The functional state of the endothelium of the glomerular filter of the kidney, abdominal part of the aorta and sensory-motor cortex of the brain was studied by the method of intravascular perfusion with lanthanum chloride. It was shown that in experimental chronic failure transendothelial permeability was altered prior to the development of hypertension due to lower negative charge of glycocalyx and to increased vesicular transport.

Key words: chronic renal failure, permeability, endothelium.

ВВЕДЕНИЕ

Прогрессирование протеинурии по мере уменьшения массы действующих нефронов является показателем нарушения барьерной функции эндотелия гломерулярного фильтра для высокомолекулярных белков. Показано, что при развитии хронической почечной недостаточности (ХПН) повышается содержание в крови вазоактивных веществ в связи с усилением синтеза одних (ангиотензин, брадикинин, катехоламины) и подавлением процессов расщепления и выведения других (креатинин, паратиреоидный гормон), что, в свою очередь, оказывает повреждающее влияние на эндотелий и может приводить к изменению его проницаемости для макромолекул [4, 7, 8, 12, 17–19]. Повреждающее действие на эндотелий может оказывать при этом, с одной стороны, совместное раздражение многих видов клеточных рецепторов, приводя к нарушению межклеточных контактов и даже гибели эндотелиоцитов [1]. С другой стороны, сам факт нарушения проницаемости эн-

дотелия для макромолекул и потери белка является причиной дальнейшего нарастания повреждающего действия, так как сывороточный альбумин связывает и инактивирует многие высокоактивные вазомоторные агенты, в частности эндотелин [20]. Кроме того, наблюдаемое при активации эндотелиоцитов фосфорилирование мембрансвязанных ферментов, в частности NADPH₂-оксидазы, усиливает синтез супероксидных радикалов и создает условия для оксидантного повреждения цитоскелета [3].

В литературе имеются указания, что диабет и повышенное внутрисосудистое давление создают условия для повышения проницаемости эндотелия аорты и артерий для белковых молекул [9, 10, 15, 16]. В настоящем исследовании мы провели сравнительную оценку функционального состояния эндотелия капилляров гломерулярного фильтра, а также сенсомоторной коры головного мозга и брюшного отдела аорты, используя традиционный метод перфузии хлористым лантаном.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на крысах-самцах линии Вистар, подвергнутых в возрасте 2 мес операции субтотальной нефрэктомии [13]. Для работы были отобраны две группы крыс по следующим критериям: срок после операции, степень выраженности гипертензии, азотемии и протеинурии. В каждой группе было по 6 животных, из которых три — после операции субтотальной нефрэктомии и три — контрольных соответствующего возраста (интактных). В 1-ю группу [1] были отобраны животные через 1,5 мес после операции с нормальным АД (не более 120 мм рт. ст.), протеинурией не более 2 г/л в сутки. Контрольная группа 1А включала животных того же возраста (3,5 мес) с нормальным АД и протеинурией в пределах возрастной нормы для крыс. Животные 2-й группы [2] были забиты через 6 мес после операции. Они характеризовались развитием гипертензии (АД 160–170 мм рт. ст.), умеренной протеинурией (1 г на 1 л в сутки). Контрольные животные этой группы (2А) имели тот же возраст (8 мес), АД 160 мм рт. ст., протеинурию до 0,4 г/л в сутки. Уровень азотемии по креатинину животных и 1-й, и 2-й подопытных крыс не превышал 0,12 ммоль/л. Для получения материала с целью последующей электронно-микроскопической обработки и исследования применили фиксацию методом внутрисосудистой перфузии альдегидами на 0,1 моль натрий-какодилатном буфере (рН 7,2) с 1 ммоль хлористого лантана [6, 14]. Сначала кровь из сосудистого русла вымывали физиологическим раствором (0,9% NaCl, 0,04% KCl и 0,1% глюкозы) с 1 ммоль хлористого лантана и 10 ЕД на 1 мл гепарина (рН 7,2) в течение 10 мин. Скорость перфузии для всех растворов составляла 6 мл в 1 мин. Вырезанные куски почки, брюшной аорты и сенсомоторной коры головного мозга промывали в 0,1 моль Na-какодилатном буфере с сахарозой 0,03 г на 1 мл при 37 °С, дофиксировали в четырехокиси осмия, дегидратировали и заливали в аралдит.

Ультратонкие срезы изготавливали из участков препаратов, предварительно отобранных после просмотра под световым микроскопом 1 мкм срезов, окрашенных метиленовым синим. Затем ультратонкие срезы контрастировали уранилацетатом и цитратом свинца. Для контроля специфичности выявляемого осадка исследовали неконтрастированные срезы. Ультратонкие срезы изучали с помощью электронного микроскопа HITACHI-300.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследование эндотелия аорты контрольных крыс 1-й и 2-й группы. На препаратах контрольных крыс 1-й группы (рис. 1, а) эндотелий

представлен слоем уплощенных клеток с гладкой поверхностью и единичными небольшими цитоплазматическими выростами. Ядро эллипсоидное, в цитоплазме обнаруживается большое число отдельных рибосом и митохондрий различной формы, в апикальной части клетки видны отдельные везикулы. Межклеточные щели эндотелия протяженные, извилистые. В апикальной части расположены плотные контакты. В просвете аорты после перфузии обнаруживаются отдельные массивные скопления мелкогранулярного осадка лантана, прилежащие к поверхности эндотелиальных клеток и преимущественно локализующиеся в местах межклеточных контактов; межклеточные щели заполнены осадком до плотного контакта.

У контрольных животных 2-й группы в отличие от животных 1-й группы эндотелий обнаруживал увеличение поверхности за счет выпячивания отдельных клеток (рис. 1, б), в цитоплазме встречались единичные экзоцитозные гранулы, содержащие везикулярный материал. Межклеточные щели были расширены в апикальной части.

Осадок хлористого лантана в субэндотелиальных слоях стенки аорты контрольных животных 1-й и 2-й группы выявлен не был.

Исследование эндотелия аорты подопытных животных. У подопытных животных 1-й группы в отличие от их контроля обнаружено увеличение числа пиноцитозных пузырьков. Обращает на себя внимание расширение межклеточных щелей в их апикальных частях (устях), вблизи которых обнаруживались скопления гранул осадка лантана. В сопоставлении с контрольными животными скопления гранул лантана были менее массивны. Вдоль заполненных осадком межклеточных щелей часто можно видеть везикулы, заполненные осадком лантана, изредка метка обнаруживалась в апикально расположенных везикулах.

У животных 2-й группы в сравнении с их контролем было резко выражено выбухание большого числа клеток эндотелия с деформацией ядер, а также обилие экзоцитозных гранул и расширение межклеточных щелей. Скоплений осадка лантана на люминальной поверхности эндотелия в отличие от животных 1-й группы не было обнаружено, метка глубоко проникала в щель и была видна в расположенных вдоль щели везикулах.

У животных как в 1-й, так и во 2-й группе метка обнаруживалась в глубоких субэндотелиальных слоях стенки аорты (рис. 1, в).

Исследование эндотелия гломерулярного фильтра контрольных животных. Ультраструктура гломерулярного фильтра у контрольных животных обеих групп не отличалась от неодно-

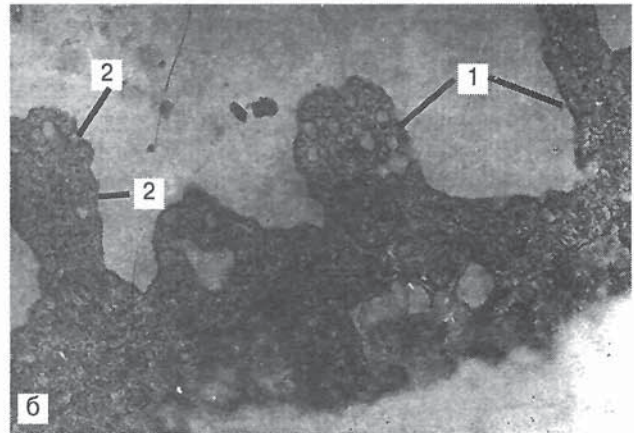
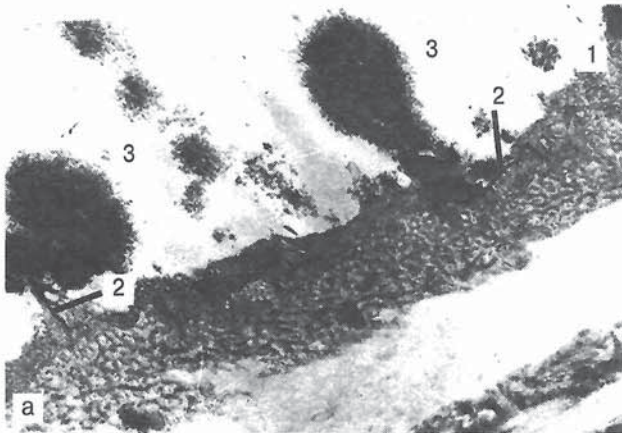


Рис. 1. Электронограммы препаратов аорты.

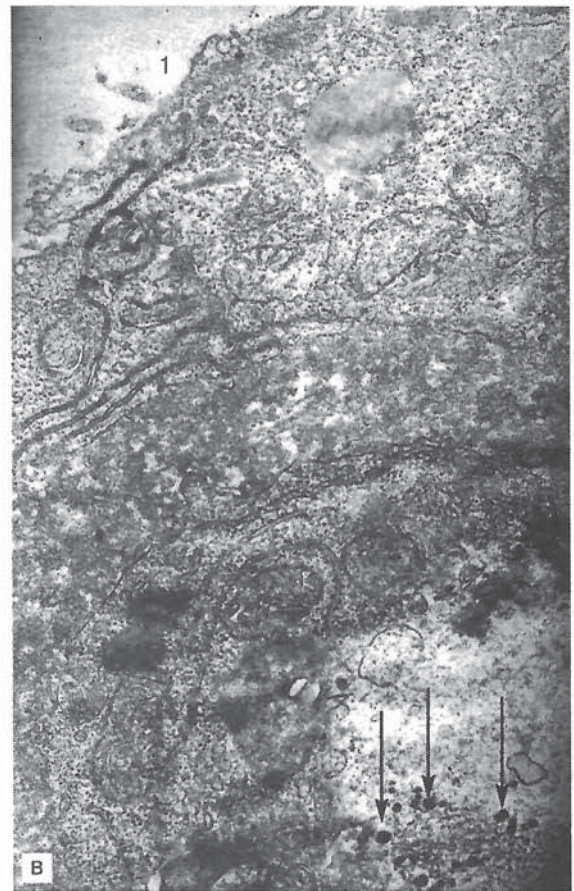
а — контроль 1-й группы. 1 — эндотелий; 2 — межклеточные щели; 3 — скопления осадка лантана; б — изменение формы клеток эндотелия у контрольных крыс 2-й группы. 1 — эндотелиальные клетки; 2 — экзоцитоз; в — опыт; крысы 1-й группы. Видны скопления осадка хлористого лантана в глубоких слоях стенки аорты (стрелки). 1 — эндотелий. Ув.: а, б — 40, в — 35.

кратно описанной в литературе [11, 13]. Гранулы осадка лантана у животных 1-й группы преимущественно локализовались во внутреннем слое базальной мембраны (рис. 2, а) и лишь единичные гранулы обнаруживались в ее наружном слое, ножковых отростках и поверхности сомы подоцитов.

Исследование эндотелия гломерулярного фильтра подопытных животных. У подопытных животных 1-й группы было выражено набухание эндотелия, образование сращений, появление пиноцитозных везикул, увеличение размера фенестр и очаговое отслоение эндотелия от базальной мембраны. В базальной мембране обнаруживались участки деструкции, ножковые отростки подоцитов были местами слиты. Гранулы осадка в этой группе животных были обильно представлены в наружном слое БМ. На сохранных участках эндотелия в сравнении с нормой увеличилось число гранул на поверхности и отростках подоцитов (рис. 2, б). В зонах повреждения компонентов гломерулярного фильтра в мембране были лишь единичные гранулы осадка и практически полностью отсутствовал осадок на поверхности и отростках подоцитов (рис. 2, в).

В отличие от животных 1-й группы, во 2-й группе все три слоя базальной мембраны были заполнены гранулами осадка, в остальном локализация осадка в обеих группах была идентичной.

Исследование эндотелия капилляров сенсорной коры контрольных животных. В коре контрольных животных 1-й и 2-й группы эндотелий капилляров представлен уплощенными



клетками приблизительно одинаковой толщины. Цитоплазма содержит редкие пиноцитозные везикулы. Гранулы осадка расположены на поверхности эндотелиальных клеток или в виде тонкого электронно-плотного слоя, или в виде крупных скоплений гранул (рис. 3, а). Межклеточные щели заполнены осадком в верхней части до плотного контакта.

Исследование эндотелия капилляров сенсорной коры подопытных животных. В эндотелии капилляров подопытных животных обеих групп крыс увеличилось количество пиноцитозных гранул, в том числе содержащих осадок (маркер). В эндотелиальных клетках капилляров, расположенных среди дегенеративно-изме-

ненных участков коры, гранулы маркера распределялись диффузно по всей цитоплазме, что является показателем повреждения мембран эндотелиальных клеток. Местами маркер нахо-

дится в области базальной мембраны либо за пределами базальной мембраны среди измененных отростков нервных клеток (рис. 3, б).

ОБСУЖДЕНИЕ

Как известно, оценка трансэндотелиальной проницаемости проводится с использованием меток, каждая из которых имеет ряд ограничений и преимуществ. Используемый нами лантан при pH 7,2–7,6 находится в виде гидроокиси лантана и частично в катионизированной форме. В связи с этим гидроксид лантана используется для оценки проницаемости гистогематических барьеров, а катионизированный ион выявляет места, где высока плотность но-

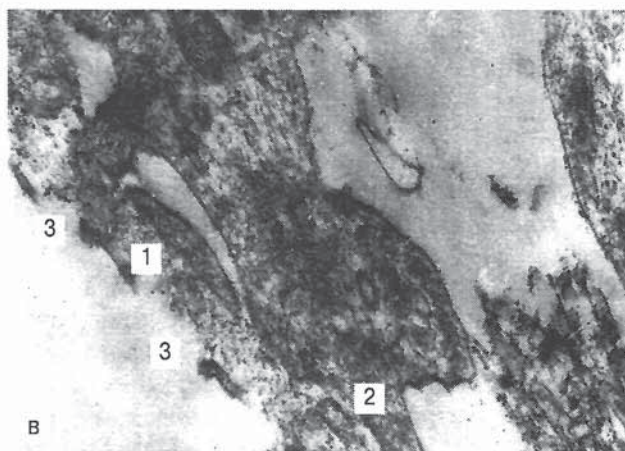
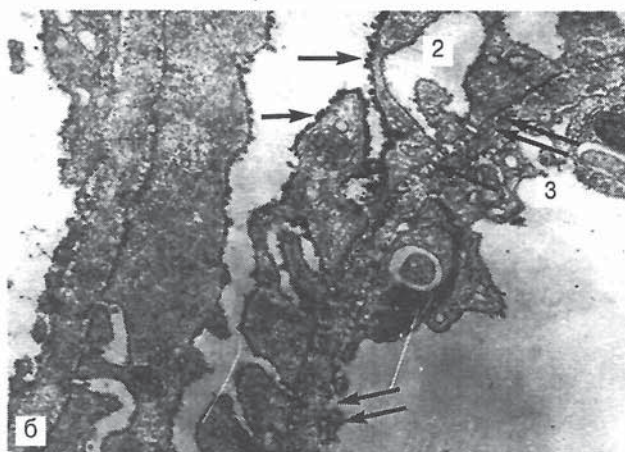
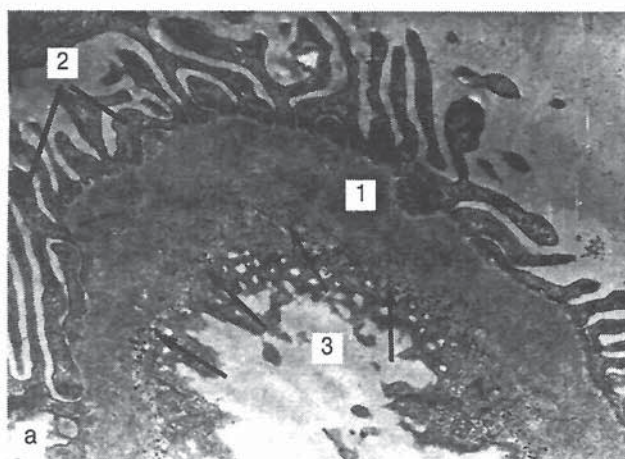


Рис. 2. Электронограммы препаратов гломерулярного фильтра почки.

а — контроль 1-й группы. Гранулы осадка в Lamina rara interna (стрелки). 1 — базальная мембрана; 2 — ножковые отростки подоцитов; 3 — фенестры эндотелия; б — опыт, 1-я группа. Гранулы осадка оседают на гликокаликсе подоцитов и анионных участках базальной мембраны (стрелки), фенестры эндотелия частично разрушены (двойные стрелки). 1 — базальная мембрана; 2 — ножковые отростки подоцитов; 3 — эндотелий; в — опыт, 1-я группа. Участок разрушения компонентов гломерулярного фильтра, отсутствие гранул осадка. 1 — базальная мембрана; 2 — ножковые отростки подоцитов; 3 — фенестры эндотелия. Ув. а — 30; б — 35; в — 60.

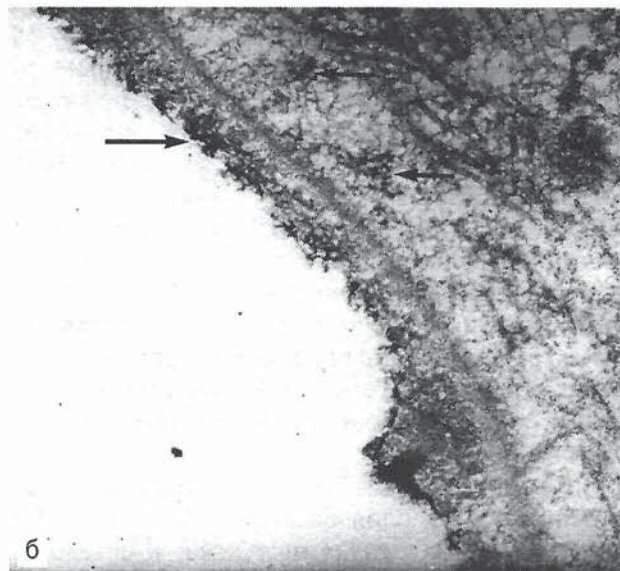
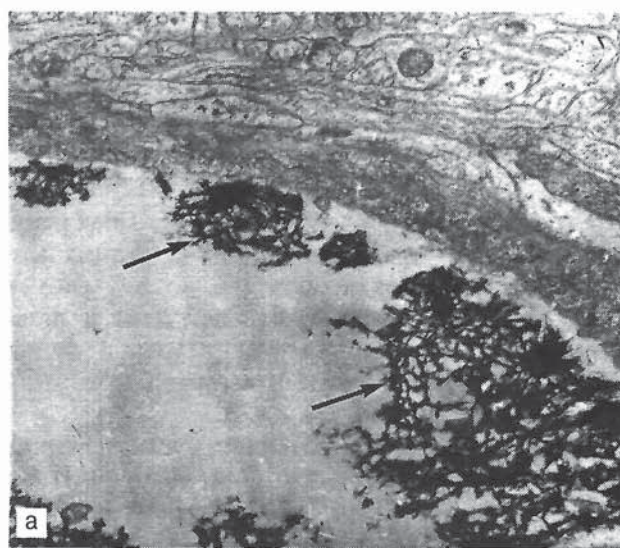


Рис. 3. Электронограммы препаратов сенсомоторной коры головного мозга.

а — контроль 1-й группы. Осадок лантана внутри капилляра (стрелки); б — опыт, 1-я группа. Осадок лантана прилегает к люминальной поверхности эндотелия и частично находится за пределами капилляра среди дегенеративно-измененных отростков нервных клеток (стрелки). Ув.: а — 30; б — 35.

сителей отрицательного заряда [6, 14, 19]. Необходимо заметить, что хлористый лантан имеет размер молекулы 20А и характеризуется их способностью образовывать агрегаты нестабильных размеров. Таким образом, результаты исследования проницаемости с помощью хлористого лантана невозможно экстраполировать непосредственно на проницаемость молекул альбумина или других высоко молекулярных соединений, однако этот метод используется в сравнительных исследованиях состояния проницаемости гистогематических барьеров.

В наших экспериментах мы полагаем с помощью этого метода оценить трансэндотелиальную проницаемость и состояние гликокаликса эндотелиальных клеток аорты, гломерулярного фильтра и капилляров сенсомоторной коры. Проведенное нами исследование эндотелия аорты при развитии экспериментальной хронической почечной недостаточности с помощью лантановой метки дало возможность заключить, что уже на ранних этапах развития ХПН, когда у животных еще не регистрируется гипертензия, повышение концентрации вазоактивных веществ в крови уже может явиться причиной повреждения эндотелия. Эти наши наблюдения подтверждаются исследованиями *in vitro* [2], в которых удалось выявить связь между уровнем паратиреоидного гормона в крови и повышением проницаемости эндотелия брюшной аорты для альбумина.

Исследуя препараты контрольных животных, мы обнаружили массивные скопления осадка лантана на люминальной поверхности эндотелия аорты, который расценили как места скопления носителей отрицательных зарядов. Эти участки локализовались исключительно вблизи межклеточных контактов — наиболее уязвимых местах в отношении нарушения проницаемости для крупных молекул. У подопытных животных той же группы, у которых не было зарегистрировано повышение АД, обнаруживалось уменьшение мест скопления отрицательных зарядов вблизи межклеточных контактов, что свидетельствует об уменьшении отрицательного заряда гликокаликса эндотелия. Устья контактов были расширены и в отличие от контрольных животных можно было наблюдать везикулы, содержащие метку, а также гранулы лантана в субэндотелиальных слоях. У контрольных животных 2-й группы, у которых было зарегистрировано повышение АД и имело место изменение величины и поверхности клеток эндотелия, скопления зарядов вообще выявлены не были, что можно рассматривать как доказательство значительного снижения отрицательного заряда гликокаликса или его утраты при развитии гипертензии. У подопытных жи-

вотных 2-й группы с тем же уровнем артериального давления изменения эндотелия имели ту же направленность, но степень выраженности изменений была значительно выше, а также выявлялась метка в субэндотелиальном слое. Эти данные позволяют полагать, что при развитии экспериментальной почечной недостаточности в сочетании с гипертензией значительно больше выражены изменения эндотелия как в отношении формы и размера клеток, так и функциональных свойств.

Хотя используемая метка при перфузии лантаном в связи с небольшими и нестабильными размерами агрегатов молекул не позволяет экстраполировать результаты исследования проницаемости лантана непосредственно на проницаемость для белка, тем не менее дает возможность высказаться в пользу механизма нарушения проницаемости — за счет снижения отрицательного заряда гликокаликса, расширения апикальных отделов межклеточных щелей и усиления везикулярного транспорта.

При исследовании проницаемости гематоэнцефалического барьера было показано (Н.В.Томилин, неопубликованные данные), что только фенестрированный эндотелий (*area postrema*) проходим для лантановой метки в отличие от капилляров других отделов мозга. Поскольку эндотелий капилляров гломерул также фенестрирован, мы полагали, что гломерулярный фильтр почки контрольных животных окажется проходимым для лантана. Однако у контрольных животных только небольшая часть метки обнаруживалась в просвете боуменовых капсулы, возможно, представляя собой катионизированную часть осадка, прохождение которого через барьер облегчено по признаку наличия положительного заряда. Та часть метки, которая выявлялась на подоцитах, видимо также относится к катионизированной части лантана и одновременно позволяет оценить степень сохранности отрицательного заряда на поверхности подоцитов (степень сохранности гликокаликса). Основная часть осадка у контрольных животных не могла преодолеть плотный слой мембраны — основной барьер для проникновения молекул [5] и локализовалась во внутреннем слое базальной мембраны.

У подопытных животных обеих групп большая часть осадка прошла через фильтр и обнаруживалась на сохранных ножковых отростках подоцитов, а также на эндотелии перитубулярных капилляров и цитолеммальных складках канальцев. Участки выраженной деструкции фильтра полностью пропускали лантан. Практически полное отсутствие оседания гранул осадка на деструктурированных подоцитах, мембране и эндотелии свидетельствует о сниже-

нии заряда гликокаликса в этих участках. Такие участки наблюдались у крыс преимущественно в периферических петлях клубочков (ближе к сосудистому полюсу). Этот факт можно объяснить тем обстоятельством, что при развитии внутриклубочковой гипертензии, которая имеет место при субтотальной нефрэктомии, в первую очередь страдают капилляры вблизи сосудистого полюса [11, 13]. В отличие от 1-й группы, у животных 2-й группы все три слоя базальной мембраны были заполнены осадком. Механизм этого явления не ясен. В целом характер распределения осадка у животных 2-й группы имел значительное сходство с 1-й группой.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенные сопоставления проницаемости эндотелия гломерулярного фильтра, эндотелия аорты и сенсомоторной коры при экспериментальной ХПН, проведенные с помощью метки хлористым лантаном, показали, что нарушения барьерной функции эндотелия носят системный характер и усугубляются развитием гипертензии.

Результаты исследования эндотелия капилляров коры головного мозга могут быть истолкованы как свидетельствующие об увеличении проницаемости гематоэнцефалического барьера.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Войно-Ясенецкая Т.А., Стенина О.И., Репин В.С. и др. Рецепторопосредованные повреждения эндотелия перфузируемой аорты кролика и человека // Вестн. АМН СССР.—1988.—Т. 2.—С. 89–93.
2. Тимошенко Т.Е., Пархоменко Т.В., Мягкова Л.М. Действие эритропозина на проницаемость стенки брюшной аорты для белка // Журн. exper. биол. и мед.—1997.—№ 6.—С. 614–616.
3. Babior B.M. NADPH oxidase. An Update (review) // Blood.—1999.—Vol. 93, № 5.—P. 1464–1476.
4. Batten J.R., Neuman D.L. Influence of state and oscillatory pressure / strain on 131 I albumin by the wall of the isolated pig thoracic aorta // Cardio-Vasc. Res.—1980.—Vol. 14, № 10.—P. 590–600.
5. Batsford S.R., Rohbach R., Vogt A. Size restriction in the glomerular capillary wall: importance of lamina densa // Kidney Int.—1987.—Vol. 31, № 3.—P. 710–717.
6. Behnke O. Electron microscopical observation on the surface coating of human blood platelets // J. Ultrastruct. Res.—1968.—Vol. 24.—P. 51–69.
7. Boyd M., Mazkale R., Welford I. Substance P (SP) prompts increases of rat aortic permeability to albumin // FASEB J.—1989.—Vol. 3, № 3.—P. A306.
8. Connolly D.T. Regulation of vascular function by vascular permeability factor // In: Vascular endothelium.—1991.—Vol. 208.—P. 69–76.
9. Deckert T., Feldt-Rasmussen B., Borch-Johnsen K. et al. Albuminuria reflects widespread vascular damage. The Steno hypothesis // Diabetologia.—1989.—Vol. 32, № 4.—P. 219–226.
10. Jones S.L., Viberti G.C. Hypertension and microalbuminuria as predictors of diabetic nephropathy // Diabete et metab.—1989.—Vol. 15, № 5.—P. 327–332.
11. Kriz W., Kretzler M., Nagata V. et al. A frequent pathway to glomerulosclerosis: deterioration of tuft architecture-podocyte damage — segmental sclerosis // Kidney Blood Press Res.—1996.—Vol. 19.—P. 245–253.
12. Kubes P.G., Grange D.N. Nitric oxide modulates microvascular permeability // Amer. J. Physiol.—1992.—Vol. 262.—P. H. 611–615.
13. Olson T.L., Hosteller T.U., Rennke M.C., et al. Altered glomerular permselectivity and progressive sclerosis following extreme ablation of renal mass // Kidney Int.—1982.—Vol. 22.—P. 112–117.
14. Overston J. Localized lanthanum staining of the intestinal brush border // J. Cell Biol.—Vol. 38.—P. 447–452.
15. Peach M.J., Loeb A.L. Changes in vascular endothelium and its function in systemic arterial hypertension // Amer. J. Cardiol.—1987.—Vol. 60, № 17.—P. 110–115.
16. Raz I., Havivi J., Yarom R. Reduced negative surface charge on arterial endothelium of diabetic rats // Diabetologia.—1988.—Vol. 31.—P. 618–620.
17. Reddy H.K., Sigush H., Lhow G. et al. Coronary vascular hyperpermeability and angiotensin II // Lab. Clin. and Med.—1995.—Vol. 126.—P. 307–315.
18. Schaeffer R.C., Fangehens G., Michgel S.B. et al. Thrombin and bradykinin initiate discrete endothelial solute permeability mechanisms // Amer. J. Physiol.—1993.—Vol. 264, № 6.—P. 12 H. 1798–1809.
19. Tischer C.C., Yarger W.E. Lanthanum permeability of tight junction along the collecting duct of the rat // Kidney Int.—1975.—Vol. 7.—P. 35.
20. Wu-Wong J.R., Chiou D.J., Heffman D.J. et al. Endothelins and endothelin receptor antagonists: binding to plasma proteins // Life Sci.—1996.—Vol. 58, № 21.—P. 1839–1847.

Поступила в редакцию 17.02.2000 г.

© Коллектив авторов, 2000
УДК 616.61-085.38-073.27-78

*Н.Ю.Абрамова, Ю.А.Борисов, А.В.Братов, П.В.Гавриленков,
К.Домингес, В.Н.Спиридонов, Е.Д.Суглобова*

ИОНОСЕЛЕКТИВНЫЕ ПОЛЕВЫЕ ТРАНЗИСТОРЫ (ИСПТ, ISFET)
С ФОТОПОЛИМЕРИЗУЕМЫМИ ПОЛИУРЕТАНОВЫМИ МЕМБРАНАМИ
КАК НОВЫЕ ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ДАТЧИКИ ДЛЯ МОНИТОРИНГА
ДИАЛИЗИРУЮЩИХ РАСТВОРОВ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ КОНЦЕНТРАЦИИ
ЭЛЕКТРОЛИТОВ У БОЛЬНЫХ НА ХРОНИЧЕСКОМ ГЕМОДИАЛИЗЕ

*N.Yu.Abramova, Yu.A.Borisov, A.V.Bratov, P.V.Gavrilencov,
K.Domingues, V.N.Spiridonov, E.D.Suglobova*

ION-SELECTIVE FIELD EFFECT TRANSISTORS (ISFETS) WITH
PHOTOCURABLE POLYURETHANE MEMBRANES AS NEW PERSPECTIVE
SENSORS FOR THE MONITORING OF DIALYZING SOLUTIONS
AND MEASURING THE CONCENTRATION OF ELECTROLYTES
IN CHRONIC HEMODIALYSIS PATIENTS

Научно-исследовательский институт нефрологии, кафедры пропедевтики внутренних болезней,
биохимии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова, Россия;
Национальный центр микроэлектроники, Барселона, Испания

РЕФЕРАТ

Изучена возможность применения ионоселективных полевых транзисторов с фотополимеризуемыми полиуретановыми мембранами для контроля электролитного состава диализирующих растворов, применяемых в аппаратах «искусственная почка», а также плазмы больных, получающих лечение хроническим гемодиализом. Описаны краткосрочные и долговременные характеристики работоспособности калийселективных полевых транзисторов при непрерывном контакте с растворами. Произведено сравнительное тестирование показаний таких транзисторов и иных сенсорных систем. Показано, что достаточная надежность при измерении в области физиологических концентраций в сочетании с невысокой стоимостью обеспечивают возможность применения калийселективных полевых транзисторов для мониторингового контроля содержания ионов калия как в диализирующих растворах, так и в плазме больных на регулярном гемодиализе.

Ключевые слова: нефрология, гемодиализ, кровь, калий, ионометрия, ионоселективные полевые транзисторы.

ABSTRACT

Under study was the applicability of ion-selective field effect transistors (ISFETs) with photocurable polyurethane membranes and of chronic hemodialysis patients' plasma for control of the electrolytic composition of the dialyzed solutions used in the «artificial kidney» apparatus. The short- and long-term characteristics of the effectiveness of the potassium-selective ISFETs during continuous contacts with the solutions are given. A comparative testing of these sensors and other sensory systems was made. The fairly high reliability of K⁺-selective ISFETs within the range of physiological concentrations in combination with their relatively low cost makes them promising means for monitoring the concentrations of potassium ions both in dialyzing solutions and in plasma of chronic hemodialysis patients.

Key words: nephrology, hemodialysis, blood, potassium, ionometry, ISFET.

ВВЕДЕНИЕ

Приготовление диализирующих растворов из наборов сухих солей в условиях отделения гемодиализа требует обязательного селективного контроля электролитного состава. Как

показала практика, такой контроль наиболее удобно осуществлять в два этапа: на стадии получения концентратов и для проверки работы кондуктометрического блока аппарата «искусственная почка», непосредственно на

входе в диализатор. Референтным методом определения является пламенная фотометрия [3], но она достаточно трудоемка, требует тщательной подготовки проб и не охватывает всего спектра ионов, концентрацию которых необходимо определять. Кроме того, в соответствии с требованиями техники безопасности, пламенный фотометр должен быть дистанционирован от диализных залов.

Сейчас для определения ионного состава многокомпонентных систем в мировой практике наиболее широко используются анализаторы, комплектуемые различными наборами ионоселективных блоков [2]. Как правило, в основе работы таких приборов лежит принцип отбора отдельных проб, хотя в аппаратах «искусственная почка» (АИП) многих фирм-производителей присутствует узел, предназначенный для возможного подключения проточной контрольной селективной ячейки. Датчики, входящие в состав такой ячейки, должны соответствовать некоторому перечню требований. Одним из наиболее важных параметров этих датчиков, помимо высокой селективности к определяемым компонентам диализирующего раствора, при отсутствии необратимого взаимодействия с последним, являются небольшие размеры. Это непереносимое условие продиктовано принципом минимального изменения гемодинамики и циркуляции диализного раствора в ходе диализной процедуры. Именно в целях максимальной минимизации контрольных сенсорных устройств с середины 80-х годов в большинстве развитых стран широко исследуются возможности датчиков различного типа, пригодных для применения в медицинской аппаратуре, в том числе и в АИПах. Перспективными направлениями являются разработка и усовершенствование ионоселективных полевых транзисторов (ИСПТ) [9].

Основными преимуществами ИСПТ перед традиционными ионоселективными электродами (ИСЭ) является полностью твердое исполнение (исключен жидкостный компонент), технологичность изготовления, а также минимальные размеры рабочей поверхности (ее площадь не превышает $1,5 \text{ мм}^2$), что позволяет компактно расположить в проточной ячейке сразу несколько сенсорных единиц. Однако использование традиционных ИСПТ связано с некоторыми ограничениями. В частности, в конструкции этих сенсоров применяется все та же классическая селективная мембрана, унаследованная от обычных ИСЭ — с поливинилхлоридной матрицей. Такая мембрана стандартна для всех, за редким исключением, ИСЭ, используемых для контроля ионного состава сред. Степень ее адгезии к твердой кремниевой подложке самого транзис-

тора невелика, поэтому даже в случае непродолжительной работы при температуре 37°C происходит ее отслоение, нарушается герметичность покрытия полупроводникового кристалла. Кроме сокращения времени жизни сенсора, на выходе уменьшается отношение «сигнал/шум», что приводит к ухудшению воспроизводимости показаний [8].

Еще один нерешенный, но важный вопрос — универсальность применения датчиков. Понятие универсальности в данном случае несколько сужено и подразумевает возможность использования датчиков как для контроля диализирующих растворов, так и для мониторинга электролитного состава крови больных во время проведения диализной процедуры. На сегодняшний день даже при включении контрольного сенсорного блока в экстракорпоральный круг кровообращения анализ цельной крови больных возможен только путем отбора отдельных проб. На результаты анализа в данном случае сильно влияют многие параметры АИПа. Например, одним из них является степень закрытости системы внутриаппаратной циркуляции крови (и в термодинамическом отношении, и в биологическом смысле). Включение же сенсорной системы непосредственно в круг кровообращения больного во время сеанса гемодиализа может радикально повлиять на алгоритм его проведения, поскольку открывает возможность (при замыкании блока обратной связи) перехода к автономной регуляции процедуры. Но, к сожалению, компоненты мембран, применяемые в сенсорных системах, не позволяют произвести удовлетворительную стерилизацию какого-либо типа электродов без необратимого изменения их селективных свойств, что является серьезным препятствием для осуществления такого перехода. Поэтому поиск новых долговечных и устойчивых к различного рода воздействиям материалов для изготовления мембран датчиков является одной из приоритетных задач в области физической химии полимеров.

В настоящей работе в качестве основы мембранной матрицы были выбраны материалы нового поколения — фотополимеризуемые уретандиакрилаты, а также найдены оптимальные составы мембранных композиций.

Наряду с основными преимуществами ИСПТ с полиуретановыми фотополимеризуемыми мембранами, перечисленными выше, их пригодность прежде всего определяется достоверностью определения величины концентраций ионов как в середине физиологического диапазона, так и в области его границ. Мы изучали возможность использования K^+ -селективных ИСПТ с фотополимеризуемыми полиуретановыми мембранами как для контроля элект-

ролитного состава диализирующих растворов, применяемых в аппаратах «искусственная почка», так и цельной крови, а также плазмы крови больных, получающих лечение хроническим гемодиализом.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В работе были использованы K^+ -ИСПТ с фотополимеризуемыми полиуретановыми мембранами, изготовленные в Национальном центре микроэлектроники (Барселона, Испания) по методике, описанной ранее. Отдельный датчик представлял собой тонкую пластину (площадь — 1 см^2), покрытую слоем герметика (толщина покрытия — $100\text{--}200\text{ мкм}$). Площадь рабочей поверхности датчика не превышала $1,5\text{ мм}^2$.

Определение концентраций (активностей) ионов калия в пробах диализирующего раствора и в пробах указанных выше биологических жидкостей осуществляли по традиционной методике [10, 11]. Индивидуально для каждого сенсора определяли величину силы тока в канале транзистора (I_d) в интервале от 60 до 200 мкА при постоянной величине напряжения «сток—исток» $V_d=1\text{ В}$. Измерения проводили на специальном устройстве, сконструированном в Национальном центре микроэлектроники (Барселона, Испания). Составы калибровочных растворов приведены в табл. 1. Реперным служил «раствор Морган» [7], по составу основных электролитов соответствующий плазме крови.

Калибровку ИСПТ, контрольных ионоселективных электродов, а также определение концентрации K^+ в пробах диализирующих растворов, цельной крови, а также в плазме крови пациентов производили с использованием иономера И-130 и анализатора Fresenius EF при температуре 37°C .

Предварительно кровь больных, получающих лечение хроническим гемодиализом, гепаринизировалась ($0,05\text{ мл } 5000\text{ МЕ/мл}$ раствора натриевой соли гепарина добавляли к 1 мл

цельной крови). Плазму крови отделяли от форменных элементов центрифугированием в течение 10 мин (центрифуга РС-6, 15°C).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Поскольку ИСПТ являются электрохимическими датчиками, при работе в идеальной системе (чистый раствор основного электролита) величина отклика, т. е. ЭДС, определяется уравнением Нернста [1]:

$$E = E^\circ + \frac{RT}{ZF} \ln C_i,$$

где E° — стандартное значение ЭДС-системы; R — универсальная газовая постоянная; T — абсолютная температура; Z — степень окисления определяемого элемента; F — число Фарадея; C_i — концентрация определяемого иона i .

Таким образом, зависимость между величиной отклика от концентрации определяемого иона должна быть прямолинейной, а тангенс угла наклона указанной прямой должен составлять, примерно, 61 мВ в расчете на единицу изменения $\lg C_i$. В смешанных калибровочных растворах, составы которых сведены в табл. 1, потенциал-формирующими оказываются все ионы, и уравнение Нернста трансформируется в уравнение Никольского [4]:

$$E = E_0 + \frac{RT}{ZF} \ln \left[C_i + \sum_m K_{i-m} C_m \right],$$

где C_m — концентрация мешающего иона; K_{i-m} — «потенциометрическая» константа, определяющая селективность к i -му — основному иону, по сравнению с m -мешающим ионом.

Следовательно, даже при высокой селективности по отношению к основному иону тангенс угла наклона зависимости E от $\ln C$ не превышает $56\text{--}57\text{ мВ}$ на единицу $\lg C_i$.

Полученные данные для нескольких индивидуальных датчиков представлены в табл. 2.

Таблица 1

Составы калибровочных растворов

Компонент	Раствор № 1	Раствор № 2	Раствор № 3	Раствор № 4	Раствор № 5	Раствор № 6
KCl, ммоль/л	1	2	2,5	5	25	125
$\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$, ммоль/л			Постоянный фон: 10			
NaCl, ммоль/л			Постоянный фон: 100			
NaHCO_3 , ммоль/л			Постоянный фон: 20			
CaCl_2 , ммоль/л			Постоянный фон: 1,5			
MgCl_2 , ммоль/л			Постоянный фон: 1,5			
Глюкоза, ммоль/л			Постоянный фон: 10			
Сахароза, ммоль/л			Постоянный фон: 27			

Было также зафиксировано изменение абсолютного значения потенциала (табл. 3, 4) при длительном контакте датчиков с калибровочными растворами. Такое изменение, однако, не сказывалось на точности результата в случае одномоментного определения концентрации ионов (см. табл. 2).

Для сравнительного тестирования датчиков с полиуретандиакрилатными мембранами были выбраны стандартные мембран-

Таблица 2

Угол наклона S (градусы) и коэффициенты корреляции для индивидуальных датчиков — K^+ -ИСПТ с фотополимеризуемыми полиуретановыми мембранами при длительном контакте со смешанными модельными растворами

№ K^+ -ИСПТ	Время контакта с растворами (сут)					
	3		28		50	
	S	R	S	R	S	R
1	52,9	0,995	57,9	0,995	57,9	0,995
2	46,2	0,991	52,4	0,995	52,8	0,990
3	50,1	0,996	53,7	0,997	57,4	0,995
4	53,1	0,998	62,2	0,999	60,1	0,995
5	52,4	0,995	50,8	0,997	51,8	0,996

ные ионоселективные электроды с матрицами из поливинилхлорида. Тестирование проводили в диализирующих растворах, поступающих в диализаторы нескольких АИПов, и на отработанных диализатах из тех же АИПов (табл. 5).

После определения концентрации K^+ в водных растворах электролитов были проведены анализы биологических проб (табл. 6). Кон-

трольным методом служило ионометрическое определение K^+ на анализаторе Fresenius EF.

ОБСУЖДЕНИЕ

Первоначальные невысокие значения углового коэффициента (от 46,2 до 53,1 мВ) после 3-дневного контакта ИСПТ с раствором электролитов, вероятно, были обусловлены низкой скоростью проработки полимерной полиуретановой мембраны. При постоянном контакте ИСПТ с раствором KCl (0,01 моль/л) с течением времени угол наклона (S) возрастал. Однако лишь у трех индивидуальных датчиков из пяти испытываемых его величина достигла оптимальных 51 мВ в расчете на единицу pC_{K^+} . Полученные данные свидетельствуют о необходимости тщательной выбраковки подобных сенсоров при их использовании в аналитических целях. Главным критерием пригодности, как было отмечено выше, является соответствие демонстрируемых потенциалов уравнению Никольского. Именно с полнотой функции датчиков связана точность определения концентрации иона в пробе. Как следует из результатов, представленных в табл. 5, при работе в диализирующем

Таблица 3

Значения потенциалов (мВ), демонстрируемых индивидуальным K^+ -ИСПТ № 1 при калибровке по стандартным растворам (интервал между измерениями — от 3 до 4 мин, $V_d=1B$; $I_d=170mA$)

Дни	Концентрации K^+ в модельных растворах (ммоль/л)					
	1	2	2,5	5	25	125
3	1148,3	—	—	1110,0	1086,0	1047,1
	1148,2			1110,7	1085,6	1048,2
	1146,8			1111,1	1089,7	1048,5
	1144,2			—	1089,7	1047,8
14	972,9	—	951,0	941,6	903,5	860,9
	970,6		950,1	939,5	903,5	862,3
	970,5		949,8	937,9	904,5	862,0
	969,4		950,3	939,0	—	—
25	952,6	—	941,0	925,0	889,0	843,7
	951,6		939,6	924,0	888,7	846,0
	951,0		937,8	925,4	888,8	844,0
	951,8		934,9	924,4	889,0	—
27	962,3	942,3	—	931,3	889,9	849,0
	959,8	941,8		929,2	888,4	849,5
	959,7	941,3		928,0	889,5	849,9
	959,5	941,7		927,0	889,1	849,7
50	955,8	941,0	—	930,6	888,8	848,1
	954,7	940,2		928,8	887,8	847,6
	955,0	942,4		928,6	887,6	848,4
	955,2	940,5		930,0	887,3	848,6

Таблица 4

Значения потенциалов (мВ), демонстрируемых индивидуальным K^+ -ИСПТ № 2 при калибровке по стандартным растворам (интервал между измерениями — от 3 до 4 мин; $V_d=1B$, $I_d=170mA$)

Дни	Концентрации K^+ в модельных растворах (ммоль/л)					
	1	2	2,5	5	25	125
3	972,7	—	—	939,2	912,7	882,1
	972,4			942,5	914,1	883,6
	971,2			945,8	915,7	884
	972			947,6	917,4	884
14	—	—	—	970	931,4	892,9
				966,7	935,4	896,8
				964,8	933,6	896,9
				964,2	—	—
25	—	—	—	968,6	938,1	900,7
				970,4	939,2	900,5
				970,8	939,4	900,8
				969,7	—	—
27	—	—	986,5	968,4	937,8	902,1
			984,3	970,2	938,9	902,9
			983,9	969,1	938,1	903,1
			981,4	969,1	939,6	902,7
50	—	982,7	—	967,8	935,5	901,3
		982,1		967,4	935,9	900,9
		982,9		966,3	935,2	900,8
		981,7		966,8	937,8	900,6

Таблица 5

Сравнительное определение концентрации K^+ (ммоль/л) в пробах растворов, взятых из аппаратов «искусственная почка»

№ АИПа	Реальное время (мин)	Место забора пробы	Тип датчика ($\bar{X} \pm m$)	
			К-ИСПТ с полиуретановой мембраной	ИСЭ с ПВХ мембраной
18	13,21	До входа	2,01±0,02	2,03±0,02
	13,29	в диализатор	2,04±0,02	2,05±0,02
	13,37	После выхода	2,92±0,07	2,68±0,05
	13,53	из диализатора	2,84±0,10	2,64±0,06
19	14,18	До входа	1,97±0,05	2,00±0,02
	14,27	в диализатор	1,93±0,05	2,01±0,03
	14,40	После выхода	2,57±0,07	2,58±0,02
	14,50	из диализатора	2,62±0,04	2,58±0,03
20	15,17	До входа	2,11±0,02	2,13±0,02
	15,23	в диализатор	2,09±0,07	2,11±0,06
	15,38	После выхода	2,80±0,10	2,78±0,07
	15,52	из диализатора	2,76±0,09	2,70±0,08

Таблица 6

Определение концентрации K^+ (ммоль/л) в биологических пробах с помощью K^+ -ИСПТ с фотополимеризуемыми полиуретановыми мембранами и на анализаторе Fresenius EF ($\bar{X} \pm m$)

Проба		K^+ -ИСПТ	Анализатор Fresenius EF
Стандартный раствор Моргана $C_{K^+} = 5$ ммоль/л		5,40±0,20	5,10±0,10
Плазма крови			
Больная С.	До диализа	7,20±0,22	6,90±0,30
	После диализа	4,42±0,20	4,36±0,16
Больной Х.	До диализа	4,52±0,13	4,60±0,06
	После диализа	3,42±0,09	3,48±0,10
Больная Е.	До диализа	5,20±0,18	5,25±0,15
	После диализа	3,70±0,12	3,90±0,04
Цельная кровь (частичный гемолиз)		19,50±0,10	20,08±0,10

растворе K^+ -ИСПТ ошибка не превышала 4%, что отвечает общеклиническим требованиям, предъявляемым к определению концентрации электролитов в биологических пробах.

Дрейф абсолютных значений потенциалов наблюдался как для датчика с относительно низким угловым коэффициентом (№ 2), так и для K^+ -ИСПТ с достаточной полнотой функции (№ 1). Это явление, по всей видимости,

связано с диффузионными процессами, протекающими на границе фаз «подложка транзистора/ионоселективная мембрана». Следовательно, повторные калибровки в ходе анализа все-таки необходимы. Но обязательность таких операций вовсе не является специфическим признаком, свойственным для работы именно с ИСПТ. На современном этапе развития аналитического приборостроения без внутренних калибровок нельзя обойтись и при работе с другими датчиками. Поэтому нестабильность абсолютных значений потенциалов не препятствует оснащению анализатора биологических проб ИСПТ.

В ходе контрольных экспериментов со стандартным (по концентрации K^+) раствором Моргана, плазмой крови и цельной кровью человека установлено, что в подавляющем большинстве случаев достоверные различия между значениями потенциала, полученными для сенсоров с мембраной на основе фотополимеризуемого полиуретана и для обычных ионоселективных электродов с поливинилхлоридными мембранами (анализатор Fresenius EF), отсутствовали. Таким образом, и при анализе биологических проб датчики нового поколения по своим основным характеристикам не уступают традиционным.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Резкое сокращение государственного финансирования в минувшее десятилетие поставило под сомнение перспективы развития отечественной химии полимеров и прикладной физической химии и, следовательно, разработки новых типов датчиков для нужд клинической лабораторной диагностики. Поэтому велика вероятность того, что сохранившиеся научные и клинические базы в ближайшие годы могут потенциально служить лишь полигоном для апробации фармакологических, технических и технологических новшеств западноевропейского и североамериканского происхождения. С сожалением приходится констатировать, что сейчас на долю российских исследователей приходится лишь контролирующая функция. Однако это не умаляет ответственности при определении годности к применению поступающих из-за рубежа тех или иных лекарственных препаратов, приборов и датчиков.

Успешное развитие технологии производства новейших сенсоров с селективными мембранами на основе полиуретана, возможно, скоро приведет к новому буму в аналитическом приборостроении, особенно с решением проблемы стерилизации ИСПТ.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Камман К. Работа с ионоселективными электродами.—М.: Мир, 1980.—284 с.
2. Клиническая оценка лабораторных тестов / Н.У.Тиц.—М.: Медицина, 1986.—480 с.
3. Корыта И., Штулик К. Ионоселективные электроды.—М.: Медицина, 1989.—267 с.
4. Хаваш Е. Ионо- и молекулярноселективные электроды в биологических системах.—М.: Мир, 1988.—221 с.
5. Bratov A., Abramova N., Munoz J. et al. Ion sensor with photocurable polyurethane polymer matrices for potassium ion-sensitive electrode membrane // J. Electrochemical Soc.—1994.—Vol. 141.—P. L111–L112.
6. Bratov A., Abramova N., Munoz J. et al. Photocurable polyurethane polymer matrices for potassium ion-sensitive electrode membrane // Anal. Chem.—1995.—Vol. 67.—P. 3589–3595.
7. Cumberbatch M., Zareian K., Morgan D.B., Svamihihan R. The relationship between sodium transport and Na^+ , K^+ -ATP-ase in human erythrocytes // Biochem. Med.—1981.—Vol. 26.—P. 60–66.
8. Janata J., Josowich M., Vanysek P., DeVaney D.M. Chemical sensors // Anal. Chem.—1998.—Vol. 70, № 12.—P. 179–208.
9. Janata J., Josowicz M., De Vaney D.M.. Chemical sensors // Anal.Chem.—1994.—Vol. 66.—P. 207–228.
10. Munoz J., Bratov A., Mas R. et al. Planar compatible polymer technology for packaging of chemical microsensors // J. Electrochem. Soc.—1996.—Vol.143.—P. 2020–2025.
11. Vlasov Yu.G. Ion-selective field effect transistors: different types and problems // Ion-selective electrodes — 4 / Ed. E. Pungor.—Budapest: Akad. Kiado, 1985.—P. 245–282.

Поступила в редакцию 17.02.2000 г.

© И.Б.Осипов, И.Ф.Колесникова, 2000
УДК 616.61-002.191-053.2/5

И.Б.Осипов, И.Ф.Колесникова

ПОЛИКИСТОЗ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ (КЛАССИФИКАЦИЯ, ЭТИОПАТОГЕНЕЗ, КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕБНАЯ ТАКТИКА)

I.B.Osipov, I.F.Kolesnikova

POLYCYSTIC KIDNEY IN CHILDREN (CLASSIFICATION, ETIOPATHOGENESIS, CLINICAL COURSE, DIAGNOSIS, POLICY OF TREATMENT)

Кафедра детской хирургии Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии, Россия

Ключевые слова: почки, поликистоз, диагностика, лечение, ребенок, хирургические методы.

Key words: kidneys, polycystosis, diagnosis, treatment, child, surgical methods.

ВВЕДЕНИЕ

Большинство исследователей указывают на высокую частоту аномалий почек у детей, которые составляют 12,9% врожденных пороков, из них 0,9% приходится на кистозные поражения почек [4].

К 1977 г. предложены более 20 классификаций кистозных аномалий почек, где представлены либо морфология, либо этиология, либо клиническое течение [8].

Наиболее полной является классификация, предложенная в 1989 г. М.С.Игнатовой, в основу которой легли морфологические, генеалогические и клинические проявления поликистоза. Автор определяет место и характер болезни среди аномалий структуры почек [5]. Классификация представлена в таблице.

В клинической практике получила распространение классификация М.Д. Джавад-Заде (1964), где поликистоз почек разделили на 3 стадии течения по степени проявления почечной недостаточности: компенсированная, субкомпенсированная, декомпенсированная [4].

Из зарубежных классификаций наиболее полной принято считать классификацию Поттера, предложенную им в 1966 г. и отражающую морфологию поликистоза. Она основывается на результатах микродиссекции препаратов почек с нарушенным гистогенезом, однако, клинические аспекты в ней стоят на втором месте [5]. С.И.Козлова с соавт. (1996) в своих работах берут за основу генетический характер патологии и ссылается на 2 типа заболевания: поликистоз почек, взрослый тип, передающийся по аутосомно-доминантному типу, и поликистоз почек, инфантильный тип (синоним ренально-гепатопанкреатическая дисплазия), передающийся по аутосомно-рецессивному типу [6].

В настоящее время в России общепринятой считается классификация Второго Всесоюзного съезда урологов (1978 г.). По этой классификации поликистоз почек относится к 4-му классу аномалий развития

почек: аномалии структуры почек с разделением на взрослый и детский типы [9].

Классификация

- I. Аномалии количества.
- II. Аномалии положения.
- III. Аномалии взаимоотношения.
- IV. Аномалии структуры.
 1. Мультикистоз.
 2. Мультилокулярные кисты.
 3. Поликистоз:
 - взрослый;
 - детский.
 4. Солитарные кисты:
 - простая солитарная киста;
 - дермоидная киста.
 5. Парапелъвикальная киста, чашечные и лоханочные кисты.
 6. Чашечно-медуллярные аномалии:
 - мегакаликс, полимегакаликс;
 - губчатая почка.
- V. Аномалии величины.

По данным М.Д. Джавад-Заде, заболевание встречается 1:300–400 аутопсий. В свою очередь К.У.Ашкрафт считает, что аутосомно-рецессивный вариант встречается с частотой от 1:10 000 до 1:40 000 новорожденных, а аутосомно-доминантный вариант — 1:250 новорожденных [1]. По данным Н.П.Бочкова (1979), Р.Рареру и соавт. (1990), «крупно-кистозная» почка встречается в Европе с частотой 1 на 1000 новорожденных детей и в 5–10% является причиной почечной недостаточности [6].

Поликистоз почек — это тяжелый, врожденный порок развития почечной паренхимы, передающийся по наследству аутосомно-доминантным или аутосомно-рецессивным путем, относящийся к болезням, в основе которых лежит нарушение структуры органа в результате замещения части паренхимы кистами различно-

Классификация кистозных поражений почек

Название заболевания	Тип наследования	Клиническая картина	Морфология
Детский тип поликистозной болезни печени и почек	Аутосомно-рецессивный (1-й тип кистоза по Поттеру)	Огромные почки у новорожденного, респираторный дистресс-синдром, смерть от уремии или асфиксии, медленно прогрессирует почечная недостаточность	Гиперплазия интерстициальной части сообщающихся трубочек
Юношеский тип поликистозной болезни с поражением почек и врожденным фиброзом печени	Аутосомно-рецессивный	Проявления после 2 лет: боли в животе, увеличение печени, портальная гипертензия	Кисты располагаются в коре, в мозговом слое в тубулярных структурах
Микрокистоз почек, нефротический синдром финского типа	Аутосомно-рецессивный	Отеки с первых дней жизни, подверженность инфекциям, летальный исход на 1-м году жизни	Кисты проксимальных канальцев
Медуллярная кистозная болезнь	Аутосомно-рецессивный	Задержка физического развития, резкое снижение концентрационной способности почек	Кисты в кортико-медуллярной зоне, мозговом веществе
Губчатая почка	Аутосомно-рецессивный	Имеет бессимптомное течение, могут беспокоить боли в пояснице, гематурия	Множественные кисты на вершинах пирамид
Взрослый тип поликистозной болезни	Аутосомно-доминантный (3-й тип кистоза по Поттеру)	Проявляется в возрасте 30–40 лет в виде гипертензии, гематурии, болей в поясничной области, постепенным развитием почечной недостаточности	Нарушение развития ампулы и ветвления собирательных трубочек. Нормальные нефроны чередуются с кистозными. Кисты по всему нефрону

го размера на уровне проксимальных и дистальных канальцев нефрона и протекающим с явлениями почечной недостаточности [7].

ЭТИОПАТОГЕНЕЗ

Наибольшее внимание ученых привлекла теория нарушенного эмбриогенеза почек [Huber, 1912; Maier, 1924; Санчес-Лукас, 1951]. В основу теории положено неправильное развитие почки в онтогенезе [8].

Norris и Hermann (1941), тщательно проведя гистологическое исследование, доказали, что в поликистозных почках присутствуют ненормально сохранившиеся, в различной стадии, элементы метанефроса. Революцию в этом вопросе произвел Lambert (1947), который изучил функцию кистозно-измененного нефрона. Он показал, что:

- 1) большие гломерулярные кисты локализуются под почечной капсулой;
- 2) кисты меньших размеров располагаются на уровне глубокого кортикального слоя (дистальные отделы канальцев);
- 3) небольшие кисты в мозговом веществе продолжают до впадения канальцев в чашечку;
- 4) кистозно-измененный нефрон является функционирующей единицей.

Э.И.Гимпельсон (1949), описывая поликистоз почек, находит подтверждение в одновременном образовании кист в печени и других органах [8].

В 1987 г. подтвердились предположения о наследственном характере заболевания. Был картиро-

ван ген, отвечающий за передачу патологии по аутосомно-доминантному типу [6].

Нельзя не оценить вклад генетиков в решении этой проблемы. В связи с бурным развитием науки за последние 10 лет стало известно, что ген находится на коротком плече 16-й хромосомы, локусы 13.31–13.12. Y.Martiner (1995) сообщает, что ген, отвечающий за передачу рецессивного типа поликистоза почек, связан с длинным плечом 6-й хромосомы. L.Onuchic и соавт. (1997) определяют локус хромосомы, где находится патологический ген 21–12 [6].

Данная патология передается по мужской или женской линии. Аутосомно-доминантный вариант в равной степени передается по линии отца или матери.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Аутосомно-рецессивный вариант поликистоза почек (инфантильный тип, детский тип). Для данного варианта характерно сочетанное поражение почек, печени разной степени выраженности. У детей с этим вариантом сразу после рождения пальпируются или даже видны на глаз большие опухолевидные образования в боковых отделах живота. Заболевание практически всегда сопровождается поражением печени, поджелудочной железы, дыхательными расстройствами, выражены признаки почечной и печеночной недостаточности. Прогноз определяется функциональным состоянием почечной паренхимы и тяжестью респираторных расстройств. В большинстве случаев смерть наступает от почечной, печеночной или дыхательной недостаточности в течение первых 2–3 мес жизни.

Аутосомно-доминантный вариант поликистоза почек (юношеский тип, взрослый тип). У детей до 13–14 лет часто протекает бессимптомно (компенсированная стадия) и является диагностической находкой при обследовании по поводу болей в животе или незначительных патологических изменений в анализах мочи (следы белка, гипоизостенурия, микрогематурия, лейкоцитурия). В возрасте 13–15 лет подростков могут беспокоить явления пиелонефрита, повышение артериального давления до 140–150 мм рт. ст., быстрая утомляемость, слабость (субкомпенсированная стадия). Яркая клиническая картина разворачивается у пациентов в возрасте 30–40 лет [Лопаткин Н.А., 1989], когда ведущими симптомами являются гипертензия и боли в поясничной области. Нередко возникает обострение пиелонефрита. В анализах крови возрастает уровень мочевины и сывороточного креатинина. Быстрое прогрессирование почечной недостаточности приводит больных к гемодиализу (декомпенсированная стадия) [8].

ДИАГНОСТИКА

С появлением ультрасонографии диагностика заболеваний не представляет трудностей [12]. Порок развития удается выявить уже на 17–24-й неделе внутриутробного развития. Диагностика аутосомно-рецессивного типа поликистоза почек у плода, в раннем гестационном периоде, должна служить показанием к прерыванию беременности.

Аутосомно-доминантный вариант поликистоза почек, как правило, течет бессимптомно. Клинические проявления возникают в возрасте 13–15 лет, решающее значение в распознавании аномалии играет полное урологическое обследование [11]. Показанием к обследованию являются:

- наличие поликистоза почек у одного из близких родственников;
- периодические боли в животе или поясничной области при физической нагрузке;
- стойкое повышение артериального давления до 130/90 мм рт. ст.;
- опухолевидные образования в брюшной полости;
- гипоизостенурия при исследовании мочи;
- наличие протеинурии, гематурии;
- диспротеинемия при биохимическом исследовании крови.

Схема обследования:

- 1) медико-генетический анамнез;
- 2) лабораторные исследования:
 - общий анализ крови;
 - общий анализ мочи;
 - суточная экскреция солей с мочой;
 - суточная экскреция белка с мочой;
 - биохимический анализ крови: АСАТ, АЛАТ, глюкоза, протеинограмма, ионный состав, креатинин, мочевина;
 - посев мочи на микрофлору и чувствительность к антибиотикам;
 - проба Зимницкого;
 - проба Реберга;
- 3) измерение артериального давления;

- 4) ультразвуковое исследование почек, органов брюшной полости и малого таза;
- 5) радиоизотопная динамическая реносцинтиграфия;
- 6) экскреторная (инфузионная) урография;
- 7) микционная цистография;
- 8) компьютерная томография;
- 9) уродинамическое обследование;
- 10) регистрация ритма спонтанных мочеиспусканий;
- 11) уретроцистоскопия.

Генеалогический, или метод составления родословных, наиболее универсальный при изучении наследственной патологии. Его сущность заключается в прослеживании передачи болезни среди родственников в ряде поколений. Родословная, включающая от 3 до 5 поколений, позволяет провести генетический анализ, что немаловажно у пациентов с поликистозом почек для прогноза поколения при медико-генетическом консультировании.

Лабораторные исследования проводят всем пациентам для определения гематурии, пиурии, протеинурии, относительной плотности и экскреции солей и белка с мочой; устанавливают ионный состав крови, уровни мочевины и креатинина. С помощью пробы Реберга оценивают степень почечной недостаточности. В посеве мочи определяют патогенную микрофлору.

Измерение артериального давления необходимо всем пациентам в связи с гипертензией почечного генеза. Повышение артериального давления происходит в результате компрессии крупными кистами юкстагломерулярного аппарата нефрона, что приводит к повышенному содержанию в крови ренина и ангиотензинов I, II.

Ультразвуковое исследование является одним из основных методов выявления данной патологии. С введением в практику этого метода в диагностике урологических заболеваний произошел значительный прогресс. Ценность метода заключается в возможности раннего обнаружения порока развития и динамического наблюдения за интенсивностью роста кист. Диагноз поликистоза почек ставят антенатально с 21-й недели внутриутробного развития. Также обследуют близких родственников пробанда. При ультрасонографии у детей с аутосомно-рецессивным поликистозом почек определяют резко увеличенные в размерах почки, структура паренхимы ячеистая, нет четкого различия между мозговым и корковым слоями почки. Диаметр кист определить невозможно.

Ультразвуковые признаки аутосомно-доминантного поликистоза почек:

- 1) увеличение почек в размерах;
 - 2) неровность контуров почек;
 - 3) наличие множества эхонегативных образований в паренхиме обеих почек;
 - 4) нечеткая дифференцировка коркового и мозгового слоев;
 - 5) деформация чашечно-лоханочной системы.
- Часто диагноз поликистоза почек ставят необоснованно, принимая за кисты почечные пирамидки.

На рис. 1, 2 приведены ультразвунограммы здорового ребенка и ребенка с поликистозом почек.

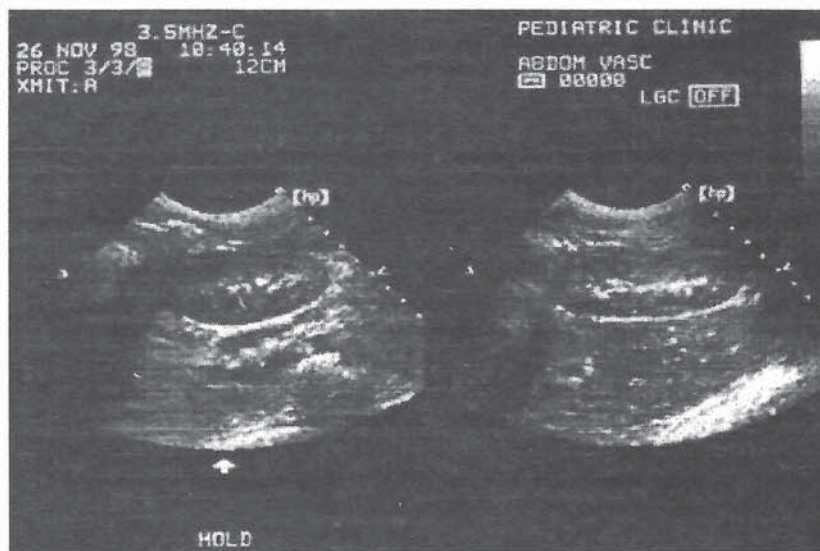


Рис. 1. Ультразвунограмма почек здорового ребенка.

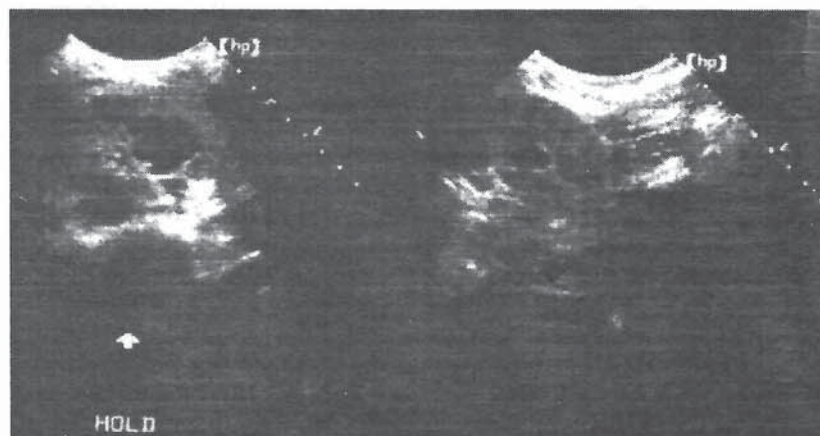


Рис. 2. Ультразвунограмма почек ребенка с поликистозом.

Радиоизотопная динамическая реносцинтиграфия является обязательным методом обследования, позволяющим судить о васкуляризации почки, функции проксимального отдела канальцев и эвакуаторной способности мочевыводящих путей.

Признаки поликистоза почек при реносцинтиграфии:

- 1) увеличение размеров почек;
- 2) неровность контуров почек;
- 3) множественные очаги гипофиксации радиофармацевтического препарата в паренхиме;
- 4) нарушение секреторно-эвакуаторной функции почек различной степени.

Ренограмма ребенка с поликистозом почек представлена на рис. 3. Сцинтиграмма ребенка с поликистозом почек показана на рис. 4.

Экскреторная урография — метод исследования, определяющий основной и сопутствующий порок развития мочевыделительной системы.

Рентгенологические признаки поликистоза почек:

- 1) увеличение расстояния между верхним и нижним полюсами почек;
- 2) увеличение (в длину) чашечно-лоханочного комплекса;
- 3) деформация чашечно-лоханочной системы (расширение чашечек, удлинение и сужение шеек чашечек, изображение чашечки в виде полулуния или «клешни рака», конусообразные или паукообразные чашечки);

- 4) задержка эвакуации контраста.

Важно заметить, что при поликистозе почек контрастирование кист не происходит. Крайне редко встречается вариант, когда полость кисты имеет сообщение с чашечно-лоханочной системой.

Микционная цистоуретрография служит для выявления сопутствующих пороков развития мочевыводящей системы (например, пузырно-мочеточниковый рефлюкс, дивертикул мочевого пузыря).

Компьютерная томография — один из наиболее информативных методов, определяющий локализацию и размер кист. Этот метод обследования рекомендуется в тех случаях, когда по результатам комплексного обследования диагноз поликистоза почек сомнителен. На томограммах четко определяются округлые образования в паренхиме обеих почек.

Уродинамическое обследование и регистрация ритма спонтанных мочеиспусканий используется по показаниям для выявления сопутствующей патологии — нейрогенной дисфункции мочевого пузыря.

Уретроцистоскопия показана детям с подозрением на сопутствующую патологию уретры или мочевого пузыря.

Нами был разработан диагностический алгоритм обследования пациентов с поликистозом почек, который представлен на рис. 5.

На рис. 3. Ренограмма ребенка с аутосомно-доминантным типом поликистоза почек.

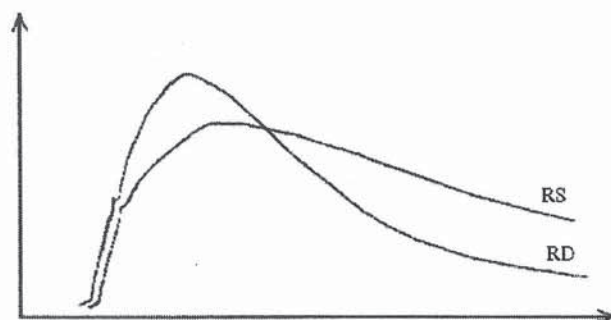


Рис. 3. Ренограмма ребенка с аутосомно-доминантным типом поликистоза почек.

Определяется обструктивный тип кривой левой почки.



Рис. 4. Сцинтиграмма ребенка с аутосомно-доминантным типом поликистоза почек.
Визуализируются множественные очаги гипофиксации гиппурана.

Все методы обследования разделены на 3 группы:

- 1) обязательные — должны быть использованы при обследовании каждого пациента;
- 2) рекомендуемые — имеют ценность при обследовании большинства больных, использование их при первоначальной оценке пациента желательно;
- 3) факультативные — имеют доказательную ценность при обследовании отдельных больных.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Диагностика поликистоза почек не представляет сложности при проведении полного комплекса обследования. Важно помнить, что патология передается по наследству, поражаются обе почки. Заболевание необходимо дифференцировать с мультикистозом, опухолью почки, туберкулезом.

При мультикистозе, как правило, поражается одна почка; на ультрасонограмме контралатеральная почка имеет нормальную структуру; функция пораженной почки отсутствует.

При опухоли почки процесс односторонний, при ультрасонографии не определяются множествен-



Рис. 5. Диагностический алгоритм при обследовании пациентов с поликистозом почек.

ные эконегативные образования. Точно поставить диагноз позволяет компьютерная томография, ангиография или биопсия.

При туберкулезе почек необходимо обнаружение в моче или при гистологическом исследовании почки микобактерий туберкулеза.

СОПУТСТВУЮЩАЯ ПАТОЛОГИЯ

По литературным источникам, поликистоз почек сочетается в 15% случаев с пузырно-мочеточниковым рефлюксом, в 33% — с кистами печени, несколько реже с кистами легких, поджелудочной железы; в 12% — с заболеваниями сердечно-сосудистой системы — пролапс митрального клапана, в 50,8% — с заболеваниями желудочно-кишечного тракта [13]. По данным исследований, проведенных в СПбМА, поликистоз почек сочетается в 45,8% случаев с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря, в 20,8% — с нефроптозом, в 16,6% — с неполным удвоением почки.

МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ

Консервативное. Лечение ребенок получает только при обострении пиелонефрита. Проводится комплексная терапия курсом антибиотика, уроантисептика, витаминов В₁ и В₆ в течение 2 нед.

В декомпенсированной стадии почечной недостаточности пациентам проводят гемодиализ и готовят к трансплантации почек.

Оперативное. Основная цель хирургических методов лечения заключается в удалении крупных кист и декомпрессии почечной паренхимы для улучшения ее кровоснабжения. Из хирургических методов предложены: чрескожная игнипунктура, люмботомия с игнипунктурой и иссечением кист, эндовидеохирургическое вскрытие и иссечение кист: трансперитонеально и транслумбально [10].

Показаниями к операции является:

- 1) диаметр 2 кист и более свыше 3 см;
- 2) интенсивный рост кист в течение года (увеличение диаметра кисты на 1–1,5 см);
- 3) боли после физической нагрузки в поясничной области;
- 4) стойкое повышение артериального давления выше 130/90 мм рт. ст.;
- 5) прогрессивное снижение функциональной активности почек;
- 6) наличие сопутствующей хирургической патологии (варикоцеле, брюшная форма крипторхизма), когда речь идет о лапароскопическом методе.

Техника хирургического лечения. Чрескожная игнипунктура. Положение больного на животе. После обработки операционного поля, с помощью стерильного датчика проводят ультразвуковую, выбирают кисту наибольшего диаметра (не менее 3 см) и определяют место пункции. Иглой для пункции (длина 18–20 см) с мандреном проводят пункцию кисты под контролем ультразвукового аппарата. Извлекают мандрен и эвакуируют содержимое. В полость кисты вводят от 3 до 5 мл 96% этилового спирта, что составляет $\frac{1}{3}$ содержимого кисты, затем иглу удаляют, на область пункции накладывают асептическую повязку [2]. Пациент находится в клинике от 2 до 3 дней, получают гемостатическую терапию и

уроантисептические препараты. Первые сутки назначают постельный режим, на 2-е сутки проводят контрольную ультразвуковую.

Традиционная люмботомия. Положение больного на боку, на валике. Обработка операционного поля. Проводят поясничный доступ к почке. После ревизии органа вскрывают отдельные подкапсулярные кисты небольшого диаметра (0,5–1 см). При обнаружении большой кисты ее пунктируют обычной инъекционной иглой, опорожняют и иссекают стенки. В случаях, когда стенку кисты иссечь невозможно, производят резекцию почки. Гемостаз. К почке подводят дренаж, после чего операционную рану послойно ушивают [3]. В послеоперационном периоде ребенку назначают антибактериальную, гемостатическую терапию, уроантисептические препараты.

Эндовидеохирургическое лечение. Техника операции трансперитонеальным доступом. Положение больного на спине. После обработки операционного поля лапароскоп вводят трансперитонеально тремя троакарами через проколы передней брюшной стенки в традиционных точках: нижнепупочной, правой и левой подвздошных. Проводят ревизию полюсов и передней поверхности почек. Затем видимые кисты наибольшего диаметра пунктируют, а стенку наиболее крупных кист иссекают до перехода в почечную паренхиму.

В послеоперационном периоде ребенку назначают уроантисептические препараты, на 3-и сутки проводят ультразвуковую.

Техника операции транслумбальным (ретроперитонеальным) доступом. Положение пациента на боку, на валике. Лапароскоп вводят двумя троакарами: по среднеаксиллярной линии и на 10–15 см ниже края реберной дуги. Подход осуществляют по боковому каналу, ретроперитонеально — путем расслаивания тканей и инсуффляции углекислого газа под давлением в течение 7–10 мин, забрюшинно, с целью формирования полости в окружности почки. Операционный прием заключается в пункции кист, а затем иссечение их стенок до краев почечной паренхимы. Зону операции дренируют [10]. В первые сутки после вмешательства показан строгий постельный режим, антибактериальная терапия. Дренаж удаляют на 2-е сутки. Ребенок получает уроантисептики в течение 5 дней. На 3-и сутки — контрольная ультразвуковая.

Анализируя различные методики хирургического лечения, мы пришли к выводу, что наиболее эффективными являются традиционная люмботомия и эндовидеохирургическая коррекция, которые не дают в послеоперационном периоде роста оперированных кист. При расположении кист в полюсах почек и по переднелатеральной поверхности, а также при наличии сопутствующей патологии (варикоцеле, брюшной крипторхизм) операцией выбора является трансперитонеальная лапароскопия, позволяющая провести вмешательство одномоментно на 2 почках, яичковых сосудах или в области внутреннего пахового кольца. Эндовидеохирургический метод является наименее инвазивным и дает возможность неоднократного вмешательства на органе.

ДИСПАНСЕРИЗАЦИЯ

1. В связи с тем, что поликистоз почек является тяжелым врожденным пороком развития почечной паренхимы, приводящим к нарушению функции почки, всем детям должна быть определена *инвалидность*.

2. Так как патология имеет наследственный характер и передается в каждом поколении, все пациенты подлежат наблюдению в медико-генетическом центре.

3. Контроль за анализами мочи проводят 1 раз в месяц.

4. Наиболее серьезным осложнением поликистоза почек является литиаз, поэтому всем детям показано исследование суточной мочи на экскрецию солей 1 раз в 3–6 мес. При обнаружении кристаллов солей в моче или определении их при ультразвукографии в виде ярких эхосигналов в паренхиме почки, лоханке или мочевом пузыре мы рекомендуем соблюдение диеты (в зависимости от вида солей) в течение 3 мес с повторным исследованием суточного солеуреза.

5. В связи с тем, что у детей определяется гипостенурия, проводят пробу по Зимницкому 1 раз в 6 мес.

6. Для определения показателей функционального состояния почек и степени почечной недостаточности больным рекомендуется проводить пробу Реберга 1 раз в 3–6 мес.

7. Биохимический анализ крови, включающий: определение мочевины, белка и белковых фракций, ионограмму проверяют 1 раз в 6 мес.

8. Так как у данной группы пациентов с мочой теряется большое количество белка, мы рекомендуем проводить анализ суточной мочи на экскрецию белка 1 раз в 6 мес.

9. Для определения функциональной активности почек и почечного кровотока детям проводят реносцинтиграфию 1 раз в год.

10. Для контроля за динамикой роста кист — ультразвукография 1 раз в год. При появлении жалоб на боли в поясничной области, повышение артериального давления, неудовлетворительных лабораторных анализах, ультразвуковое обследование проводят по мере необходимости.

11. Диетотерапия (ограничение белковой пищи, исключение мочегонных трав и препаратов), витаминотерапия.

12. Данной группе пациентов противопоказаны мочегонные средства, так как они способствуют росту кист.

13. В связи с давлением кист на почечную паренхиму у больных имеется риск появления артериаль-

ной гипертензии, поэтому мы рекомендуем измерение АД еженедельно.

14. Профилактические прививки делают ослабленными вакцинами.

15. Детям с поликистозом почек, в стадии компенсации, не противопоказаны занятия физкультурой, но рекомендуется избегать чрезмерной физической нагрузки.

16. При обострении пиелонефрита больным необходим курс антибактериальной терапии и уроантисептиков.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Ашкрафт К.У., Холдер Т.М. Детская хирургия: Пер. с англ.—Т. 2.—СПб, 1997.—С. 266–271.
2. Богин Ю.Б. Диагностика и оперативное лечение поликистоза почек: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.—М., 1983.—23 с.
3. Войно-Ясенецкий А.М. Возможно ли радикальное лечение поликистоза почек // 7-й Всероссийский съезд урологов: Тезисы докладов.—Суздаль, 1982.—С. 254.
4. Джавад-Заде М.Д. Поликистоз почек.—М.: Медицина, 1964.—С. 286.
5. Игнатова М.С., Вельтищев Ю.Е. Детская нефрология: Руководство.—Л.: Медицина, 1983.—С. 456.
6. Лазюк Г.И. Терапия человека: Руководство.—2-е изд., перераб. и доп.—М.: Медицина, 1991.—589 с.
7. Папаян А.В., Савенкова Н.Д. Клиническая нефрология детского возраста: Руководство для врачей.—СПб., 1997.—С. 157, 186, 192–197, 240–241.
8. Пытель А.Я., Пугачев А.Г. Очерки по детской урологии.—М.: Медицина, 1977.—С. 17–21, 36–49.
9. Трапезникова М.Ф. Классификация аномалий почек // 7-й Всероссийский съезд урологов: Тезисы докладов.—Суздаль, 1982.—С. 233–248.
10. Яковлев М.В., Митин С.Е., Пешехонов С.И., Чистяков Д.Б. Эндовидеохирургическое лечение кист почек // Международный учебный семинар: Тезисы докладов.—СПб., 1998.—С. 184.
11. Dimitrakov D.J., Dimitrakov J.D. Presymptomatic diagnosis of ADPKD in childhood: ultrasonographic, computed tomography and gene linkage analysis studies // Contrib. Nephrol.—1995, Vol. 115.—P. 185–187.
12. Hiraoka M., Kimura K., Tsuchida S. et al. Autosomal dominant polycystic kidney disease in a child diagnosed by ultrasonography // Nippon Jinzo Gakkai Shi.—1993.—Vol. 35, № 4.—P. 383–386.
13. McDonald R.A., Avner E.D. Inherited polycystic kidney disease in children // Semin. Nephrol. 1991.—Vol. 11, № 6.—P. 632–42.

Поступила в редакцию 29.03.2000 г.

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 (рецензии, письма в редакцию, сообщения о планах проведения конференций, симпозиумов, съездов по нефрологии в России и за рубежом, отчеты о них, аннотации новых книг по нефрологии и т. д.).
- Реклама

В разделе «Передовые статьи» публикуются работы, выполненные преимущественно по заказам редакции.

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

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

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

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

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

Статьи, направленные в журнал, должны иметь следующие разделы.

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

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

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

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

Рубрикация обзора или лекции может быть произвольной.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

