

НЕФРОЛОГИЯ



NEPHROLOGY

СЕВЕРО-ЗАПАДНАЯ АССОЦИАЦИЯ НЕФРОЛОГОВ И ВРАЧЕЙ ДИАЛИЗА

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ И ПОЧКИ
Diabetes mellitus and the kidneys

АРИТМИИ У ДИАЛИЗНЫХ БОЛЬНЫХ
Arrhythmia in dialysis patients

ПРОБЛЕМЫ ПАТОГЕНЕЗА ПОЧЕЧНЫХ
ОТЕКОВ
Problems of pathogenesis of renal edemas

ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК ПРИ ИНФЕКЦИЯХ
Lesions of the kidneys in infections

ВЫЖИВАЕМОСТЬ БОЛЬНЫХ
С АМИЛОИДОЗОМ
Survival of amyloidosis patients

ГЕМОДИАЛИЗНЫЙ МОНИТОРИНГ
Hemodialysis monitoring

ЛАЗЕРНАЯ СПЕКТРОСКОПИЯ
В НЕФРОЛОГИИ
Laser spectroscopy in nephrology

ДРУГИЕ МАТЕРИАЛЫ. ИНФОРМАЦИЯ
Other materials. Information

4

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 • № 4 • 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 12.01.2001. Подписан в печать 06.03.2001.
Формат бумаги 60×90¹/₈. Бумага офсетная. Печать офсетная. Печ. л. 6.

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

БАГРОВ Я.Ю.
Спорные вопросы патогенеза и лечения отеков
при почечных заболеваниях

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ**Клинические исследования**

ШИШКИН А.Н., ЯНЧЕНКО Д.Е., КОЗЛОВ В.В.
Прогностические критерии и выживаемость
у больных с вторичным амилоидозом почек

ЛИСОВАЯ Н.А., НОСКИН Л.А., ЭМАНУЭЛЬ В.Л.,
КОМАРОВ Г.Д., ПАПАЯН А.В.
Дифференциально-значимые сдвиги в системе
гомеостаза, определяемые с помощью лазерной
корреляционной спектроскопии сыворотки крови,
в оценке тяжести патологического процесса
при заболеваниях почек у детей. Сообщение I

АНТОНОВА Т.В., КУТМАНОВА А.З., ТЕ В.Е.
Поражение почек при бруцеллезе

МИХЕЕВА Ю.С., АСТРАХАНЦЕВА С.С.
Увеличение интервала Q—T как фактор риска
аритмий у больных, получающих лечение
хроническим гемодиализом

АЛЯВИ А.Л., ГРАЧЕВ А.В., МОСТОВЩИКОВА И.В.,
БУХАРБАЕВА Д.А.
Гемодинамические реакции на дозированную
ножную изометрическую физическую нагрузку
у больных с артериальной гипертензией
при хроническом гломерулонефрите и хроническом
пиелонефрите по сравнению с больными
с эссенциальной артериальной гипертензией

КОМАРОВ В.Т., ТАТАРЧЕНКО И.П., САВЧЕНКО Р.П.,
КУЗНЕЦОВА Л.В., ПРОКАЕВА П.А.
Клинико-лабораторная характеристика поражения
почек при инфекционном эндокардите

РЯБОВ С.И., КЛЕМИНА И.К., РАКИТЯНСКАЯ И.А.,
ДОБРОНРАВОВ В.А.
Протеинурия при сахарном диабете: все ли случаи
обусловлены диабетическим гломерулосклерозом?

НИКОЛАЕВА А.В., ПИМЕНОВ Л.Т.
Сравнительная характеристика клинико-
функционального состояния почек у больных
с декомпенсированным гипотиреозом и его
сочетании с хроническим пиелонефритом

Экспериментальные исследования

МИХЕЕВ А.А., РОГОВЫЙ Ю.Е.
Роль оксалатной интоксикации у старых крыс
в угнетении активности сукцинатдегидрогеназы
в корковом веществе почек во взаимосвязи
с транспортом ионов натрия

LEADING ARTICLE

7 BAGROV Ya.Yu.
The disputable problems of pathogenesis
and treatment of edema in renal diseases

ORIGINAL ARTICLES**Clinical investigations**

15 SHISHKIN A.N., YANCHENKO D.E., KOZLOV V.V.
Prognostic indicators and survival in patients with
secondary renal amyloidosis

22 LISOVAYA N.A., NOSKIN L.A., EMANUEL V.L.,
KOMAROV G.D., PAPAYAN A.V.
Differentially significant shifts in the homeostasis
system determined by the laser correlation
spectroscopy of blood serum for the estimation
of severity of the pathological process in children
with renal diseases. Communication I

31 ANTONOVA T.V., KUTMANOVA A.Z., TE V.E.
Lesion of the kidney in brucellosis

35 MIKHEEVA Yu.S., ASTRAKHANTSEVA S.S.
Prolongation of the Q—T interval as a risk factor
of arrhythmia in patients on chronic hemodialysis

41 ALAVY A.L., GRACHEV A.V., MOSTOVSHCHIKOVA I.V.,
BUKHARBAEVA D.A.
Hemodynamic reactions to isometric load in patients
with arterial hypertension in chronic
glomerulonephritis, chronic pyelonephritis
as compared with essential hypertension patients

52 KOMAROV V.T., TATARCHENKO I.P., SAVCHENKO R.P.,
KUZNETSOVA L.V., PROKAEVA P.A.
Clinical-laboratory characteristics of lesions
of the kidneys in infective endocarditis

58 RYABOV S.I., KLEMINA I.K., RAKITYANSKAYA I.A.,
DOBRONRAVOV V.A.
Proteinuria in diabetes mellitus: are all the cases
due to diabetic glomerulosclerosis?

61 NIKOLAEVA A.V., PIMENOV L.T.
Comparative characteristics of the clinical-functional
state of the kidneys in patients with decompensated
hypothyroidism and its combination with pyelonephritis

Experimental investigations

65 MIKHEEV A.A., ROGOVYJ Yu.E.
The role of oxalate intoxication in depression
of succinic dehydrogenase activity in the renal cortex
of old white rats in association with reabsorption
of sodium ions

ПРОГРАММА НЕПРЕРЫВНОГО ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ПО НЕФРОЛОГИИ		PROGRAMME OF CONTINUING POSTGRADUATE EDUCATION IN NEPHROLOGY
СТЕЦЮК Е.А., ПЕТРОВ С.Н., ТРЕТЬЯКОВ Б.В. Гемодиализный мониторинг	70	STETSYUK E.A., PETROV S.N., TRETIKOV B.V. Hemodialysis monitoring
ЮБИЛЕЙ Заслуженный деятель науки РФ, член-корреспондент РАЕН профессор Сергей Иванович Рябов	JUBILEE 83	Honoured Scientist of RF, corresponding member of Russian Academy of Natural Sciences professor Sergej Ivanovich Ryabov
ДИСКУССИЯ И ИНФОРМАЦИЯ Книги по нефрологии за 1999–2000 гг. Список диссертационных работ по нефрологии и смежным областям за 1999–2000 гг. Протоколы заседаний Санкт-Петербургского научного общества нефрологов	DISCUSSION AND INFORMATION 85 85 86	Books on nephrology in 1999–2000 List of dissertations on nephrology and adjacent fields in 1999–2000 Proceedings of sessions of the St.Petersburg Scientific society of nephrologists
УКАЗАТЕЛИ Систематизированный порядковый указатель статей, опубликованных в т. 4 журнала «Нефрология» в 2000 г. Систематизированный порядковый указатель докладов в Санкт-Петербургском научном обществе нефрологов в 2000 г. Именной указатель	INDEXES 88 89 93	Systematized numerical index of the articles published in Vol.4 of «Nephrology» in 2000 Systematized numerical index of the reports in the St.Petersburg Scientific society of nephrologists in 2000 Index of names

*Глубокоуважаемые подписчики, читатели и авторы
журнала «Нефрология»!*

К сожалению, по причинам, не зависящим от редколлегии и издательства, выпуск ряда номеров журнала за 2000 г. существенно задержался. Приносим свои извинения. Для устранения возникших проблем предприняты все необходимые меры, которые позволяют в 2001 г. вернуться к нормальному ритму издания журнала. Надеемся на дальнейшее сотрудничество.

*Рады сообщить, что с 2000 г. мы издаем в Интернете сайт
www.nephrologia.ru*

В связи с этим обращаемся к нашим авторам. Если Вы по каким-либо причинам не желаете, чтобы Вашу статью публиковали на страницах нашего сайта, просим своевременно сообщить об этом редакции.

© Я.Ю.Багров, 2000
УДК 616.61-008.6:616-005.98-092-08

Я.Ю.Багров

СПОРНЫЕ ВОПРОСЫ ПАТОГЕНЕЗА И ЛЕЧЕНИЯ ОТЕКОВ ПРИ ПОЧЕЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Ya. Yu. Bagrov

THE DISPUTABLE PROBLEMS OF PATHOGENESIS AND TREATMENT OF EDEMA IN RENAL DISEASES

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

Ключевые слова: отеки, механизмы ретенции натрия, нефротический синдром, хроническая почечная недостаточность.

Key words: edema, mechanism of sodium retention, nephrotic syndrome, chronic renal failure.

ВВЕДЕНИЕ. СУТЬ ПРОБЛЕМЫ

Отеки, рассматриваемые в настоящей статье, нередко называют просто «почечными». Это неточно, так как непочечных отеков не существует. Отеки любой этиологии не могут возникнуть и сохраняться без активного участия почек. Даже так называемые идиопатические отеки не могут существовать без гормонально-зависимого вовлечения почек. Другое дело, что в развитии отеков могут в большей или меньшей степени участвовать экстраренальные механизмы, но их объектом все равно является почка. В течение десятилетий в нефрологии безраздельно господствовало представление о вторичном альдостеронизме, как основном механизме развития отеков при нефротическом синдроме (НС). На первый взгляд оно выглядит вполне логично: потеря белка, снижение коллоидно-осмотического давления плазмы крови, трансудация жидкости в ткани и гиповолемия. Снижение объема циркулирующей крови (ОЦК) вызывает активацию ренин-ангиотензиновой системы (РАС) с последующей стимуляцией секреции альдостерона. Подобная схема действительно нередко наблюдается при отеках, связанных с патологией почек. Однако при обширных отеках, сопровождающих НС, далеко не всегда наблюдается положительная корреляция между содержанием белка в плазме крови, выраженностью гиповолемии и степенью задержки хлорида натрия и воды. Есть данные о строгом соответствии между выраженностью гиповолемии и активацией РАС и секрецией альдостерона [1]. В то же время НС может протекать с гиперволемией и сниженным содержанием ренина и альдостерона в крови [30]. Повидимому, гипер- и гиповолемия при нефроти-

ческих отеках встречаются одинаково часто [36]. С нашей точки зрения, подобные расхождения могут иметь двоякую причину. Во-первых, при анализе клинико-лабораторных данных мы слишком прямолинейно представляем себе механизм активации и функционирования внепочечных факторов. Во-вторых, нередко игнорируются внутрипочечные механизмы образования отеков. Рассмотрим внепочечные и внутрипочечные механизмы задержки натрия по порядку.

ВНЕПОЧЕЧНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ОБРАЗОВАНИЯ ОТЕКОВ

Прежде всего эти факторы отличаются значительным многообразием и отнюдь не сводятся к РАС и альдостерону. Почка постоянно испытывает действие многочисленных и разнонаправленных влияний [6]. В процессе лечения к ним присоединяются и лекарственные вещества, в первую очередь диуретики (табл. 1). Эти экзогенные средства взаимодействуют с эндогенными веществами, что создает сложную и трудно предсказуемую ситуацию. Несомненно одно, транспорт хлорида натрия в почке всегда является итогом взаимодействия натрийуретических и антинатрийуретических влияний. Целый ряд веществ, действующих на реабсорбцию хлорида натрия, может иметь почечное происхождение. К числу подобных агентов, которые называют аутокоидами, относятся простагландины, эндотелины, кинины и ряд иных, менее изученных веществ.

Внепочечные, или экстраренальные механизмы задержки натрия, значительно лучше изучены и на первый взгляд кажутся более ясными. Схема развития отеков при участии этих меха-

Таблица 1

Вещества, влияющие на канальцевый транспорт натрия

Локализация эффекта	Активаторы	Ингибиторы
Проксимальный каналец	Альфа-адреномиметики, ангиотензин II	Эндогенные: ингибиторы Na,K-АТФазы, бета-адреномиметики, допамин Экзогенные: ингибиторы АПФ, карбоангидразы (диакарб и его аналоги), блокаторы ангиотензина II, маннитол
Толстое колено петли Генле	АДГ (аргинин-вазопрессин)	Эндогенные: допамин Экзогенные: фуросемид и его аналоги, этакриновая кислота
Дистальный извитой каналец		Тиазиды
Собираательные трубки	Альдостерон АДГ (аргинин-вазопрессин)	Эндогенные: предсердный натрийуретический фактор Экзогенные: амилорид, верошпирон и его аналоги

низмов приводилась выше. К сказанному следует добавить, что транссудация жидкости в ткани происходит при достижении критического уровня онкотического давления (около 10 мм рт. ст.). Возникшая гиповолемия приводит к активации симпатической нервной системы с последующей стимуляцией РАС и секрецией альдостерона. Надежность этой системы определяется тем обстоятельством, что как симпатическая нервная система, так и ангиотензин II обладают способностью не только стимулировать образование следующего компонента в каскаде гормональных реакций, но и могут самостоятельно активировать реабсорбцию натрия в проксимальном канальце [12, 16]. Казалось бы система настолько устойчива, что почка не может ускользнуть от нее. Однако в действительности все оказывается сложнее. Дело в том, что осуществление каждого очередного события в цепи зависит от целого ряда условий (табл. 2).

Таблица 2

Условия формирования нефротического отека

Снижение онкотического давления плазмы (<10 мм рт. ст.)
Соотношение альбуминов и глобулинов в плазме
Гидростатическое давление в капиллярах
Сосудистая проницаемость
Онкотическое, осмотическое и гидростатическое давление в интерстиции
(сосудисто-интерстициальный градиент)
Скорость оттока лимфы из интерстициальной ткани
Соотношение натрийуретических и антинатрийуретических факторов
Чувствительность почки к нейрогормональным воздействиям
Функциональное состояние почки

Начнем с процесса транссудации жидкости через стенку капилляра. Она зависит не столько от онкотического давления плазмы крови, сколько от градиента онкотических и гидростатических давлений в капилляре и интерстиции. Это азбучная истина, но необходимо учитывать, что все переменные величины известной формулы Старлинга являются динамическими показателями [27]. Они зависят, в частности, от тока лимфы в интерстиции, способности последнего «обновляться» или «заболачиваться». Помимо этого, в ткани вместе с жидкостью может переходить и белок, который об-

ладает способностью связывать натрий. Более того, как показано в табл. 2, для транссудации жидкости важно и соотношение альбуминов и глобулинов в плазме крови. При выраженной гиперглобулинемии, нередко сопровождающей нефропатию, связанную со СПИДом, транссудация жидкости отсутствует даже в случаях с очень резким снижением онкотического давления плазмы крови [17]. Проницаемость стенки капилляра, которая в формуле Старлинга представлена простым коэффициентом, также не является величиной постоянной. Из ряда параметров, составляющих капиллярный барьер (табл. 3), пожалуй, наибольший интерес представляет слой адсорбированного белка, покрывающий как поверхность клеток эндотелия, так и межклеточные щели. Этот слой белка представляет собой не только механический, но и электростатический барьер для прохождения белка крови и жидкости в ткани. О роли межклеточного вещества, или межклеточного цемента по Цвейфаху [44], известно немного (см. табл. 3). Однако вероятно именно эти структуры являются объектом действия так называемых факторов проницаемости сосудов, действующих как на внутрипочечные, так и внепочечные капилляры при гломерулонефрите [42].

Эффективность экстраренальных механизмов задержки натрия в каждом отдельном слу-

Таблица 3

Структура капиллярного барьера по Б.Цвейфаху [50]

Адсорбированный белок
Капиллярная мембрана
Межклеточный «цемент»
Два слоя соединительной ткани

Таблица 4

Признаки первичной и вторичной задержки натрия при нефротическом синдроме

Исследуемый признак	Характеристика исследуемого признака при задержке натрия	
	Первичной	Вторичной
Объем циркулирующей крови	Нормальный или повышенный	Обычно сниженный
Артериальное давление	Часто повышенное	Нормальное или сниженное
Содержание ренина и альдостерона в крови	Нормальное	Повышенное
Увеличение натрийуреза без увеличения содержания белка в плазме	Наблюдается нередко	Отсутствует
Увеличение натрийуреза при «погружении или инфузии белка	Небольшое	Выраженное
Натрийуретическая способность изолированной перфузируемой почки животных с экспериментальным нефротическим синдромом	Снижена	?

чае можно подтвердить или опровергнуть на основании чувствительности натриевого баланса к таким воздействиям, как применение антагониста альдостерона, внутрисосудистое введение белка или так называемое «погружение», имитирующее увеличение внутригрудного сосудистого объема. Как видно из табл. 4, эти критерии могут лежать в основе разделения механизмов ретенции натрия при НС на первичные и вторичные [32]. Авторы этой схемы полагали, что в основе перехода от первичных ко вторичным механизмам ретенции натрия лежит истощение компенсаторных механизмов. Речь идет в основном о натрийуретических факторах, которые будут рассмотрены в следующем разделе. Однако эти критерии в значительной степени могут указывать и на превалирование вне- или внутривисцеральных факторов.

Заметим, что РАС является непременным компонентом ретенции натрия при обоих его механизмах, о чем будет сказано дальше. Стойкое функционирование внепочечных механизмов задержки натрия на фоне выраженных отеков кажется парадоксальным. Здесь следует напомнить, что исторически, вернее эволюционно, функция почки сложилась как способ борьбы с потерей натрия и жидкости, которая стала угрожать животному миру при выходе из мирового океана на сушу или в пресноводные бассейны. Общий смысл сказанного сводится к следующему тезису. Почки, как вероятно и другие магистральные органы, реагирует на изменение водно-солевого равновесия и кровотока лишь постольку, поскольку эти сдвиги воспроизводят их эволюционные архетипы — прежде всего обезвоживание. В этой связи следует упомянуть об антидиуретическом гормоне (АДГ). Хотя повышение его содержания в крови закономерно обнаруживается при различных отеках состояниях, роль АДГ в задержке натрия остается неясной [37]. Непонятно, в частности, ограничивается ли роль АДГ реабсорбцией воды по осмотическому градиенту в результате усиленного транспорта натрия или он способен непосредственно участвовать в регуляции последнего. Было показано, что АДГ является важнейшим компонентом создания осмотического градиента, стимулируя транспорт хлорида натрия в толстой восходящей петле Генле [21]. Однако неизвестно, каков вклад стимулированного АДГ транспорта натрия в общую его ретенцию.

Как уже отмечалось, далеко не всегда можно объяснить развитие отеков включением вне-

почечных механизмов и связать их с гиповолемией. Накопилось большое число фактов, свидетельствующих о роли самой почки в развитии ретенции натрия. Однако прежде чем перейти к рассмотрению этих механизмов, следует сказать несколько слов о так называемых эндогенных натрийуретических факторах.

ЭНДОГЕННЫЕ НАТРИЙУРЕТИЧЕСКИЕ ВЕЩЕСТВА

В какой-то степени их наличие может объяснить отсутствие отеков у больных с высоким содержанием альдостерона в крови и прежде всего у больных с ХПН. Проанализируем кажущееся парадоксальным отсутствие отеков у больных этой группы.

Задержку электролитов и воды при снижении функции почки объясняли и до сих пор нередко объясняют невозможностью почки экскретировать эти вещества. О неправомерности этого суждения свидетельствуют результаты сравнения функции почки при нефротическом синдроме и ХПН (табл. 5). Если при нефротическом синдроме без ХПН проксимальная реабсорбция повышена и доставка хлорида натрия к дистальному сегменту нефрона снижена, то при ХПН наблюдается противоположная картина. На фоне существенного снижения фильтрации проксимальная реабсорбция оказалась также сниженной. В результате доставка натрия к петле Генле и дистальному извитому канальцу, т. е. к месту обмена натрия на калий и водород, растет. Несомненно, что снижение проксимальной реабсорбции натрия при ХПН может быть объяснено только действием ак-

Таблица 5

Кровообращение и функция почки при нефротическом синдроме и почечной недостаточности

Показатель	Нефротический синдром	ХПН
Почечный кровоток	Усилен	Снижен
Фильтрация	Нормальна или умеренно снижена	Снижена для всей почки, повышена в каждом действующем нефроне
Фильтрационная фракция	Снижена	
Проксимальная реабсорбция натрия	Усилена	Снижена
Доставка натрия к дистальному каналу	Снижена	Усилена
Na ⁺ /H ⁺ -обмен	Снижен	Усилен

тивных факторов. Были попытки объяснить изменение проксимальной реабсорбции натрия при сниженной фильтрации с позиции клубочко-канальцевого баланса [2, 5]. Однако при уменьшении реабсорбции в проксимальном канальце на фоне снижения фильтрации это объяснение несостоятельно. Поскольку речь идет о проксимальном канальце, то таким фактором или факторами скорее всего являются эндогенные ингибиторы Na,K-АТФазы [11, 15]. Именно с воздействием на почку этих факторов связывают отсутствие отеков при ХПН [24]. Здесь следует отметить, что отсутствие отеков, т. е. увеличения жидкости во внеклеточном секторе, вовсе не означает отсутствия задержки натрия во внутриклеточном секторе, который, как известно, в 2 раза превышает объем внеклеточного сектора. Хотя концентрация натрия в клетках примерно в 10 раз меньше, чем во внеклеточном пространстве, его внутриклеточное содержание при ХПН существенно возрастает [9, 31]. Это перемещение натрия из внеклеточного сектора во внутриклеточный связывают с угнетением противогradientного выброса натрия из клетки в присутствии эндогенных ингибиторов Na,K-АТФазы [15]. Каково общее количество внутриклеточного натрия при отеках и какова его роль в патологии до сих пор неясно. Возможно, что задержка его в гладкомышечных клетках сосудистой системы способствует развитию гипертензии [7, 13]. Однако отсутствие или слабая выраженность отеков при ХПН свидетельствует еще о том, что дистальная реабсорбция натрия также снижена. Этот участок нефрона находится под контролем двух антагонистических систем (см. табл. 1). Это — альдостерон, стимулирующий реабсорбцию натрия, и предсердный натрийуретический фактор (ПНФ), подавляющий ее [43]. Механизм выделения ПНФ, в отличие от эндогенных ингибиторов Na,K-АТФазы, хорошо изу-

чен. Закономерное повышение секреции предсердного фактора возникает при увеличении сосудистого объема [34, 43]. Гиперволемия, как уже говорилось, далеко не всегда сопутствует ХПН. Возможно, это есть уже следствие действия ПНФ, так как уровень последнего в крови коррелирует с выраженностью натрийуреза [41]. Очевидно, вопрос о роли ПНФ в подавлении ретенции натрия при ХПН следует пока считать открытым. Было показано, что даже при повышении содержания ПНФ у больных с нефро-

тическим синдромом почка может «ускользнуть» от его действия в результате повышения активности фосфодиэстеразы циклического гуанозинмонофосфата [28]. Как известно, этот циклический нуклеотид является внутриклеточным посредником сосудорасширяющего и натрийуретического эффектов ПНФ.

Следует отметить, что вещества с натрийуретическим и антинатрийуретическим действием могут образовываться в самой почечной ткани [6]. К числу первых относятся простагландин E₂, брадикинин. Своеобразное место в этом ряду занимает оксид азота — NO, который является посредником действия ПНФ, но может функционировать и самостоятельно [19]. К числу аутокоидов с антинатрийуретическим действием относятся некоторые типы эндотелинов, простагландин H₂, тромбоксан A₂. Особая роль принадлежит ангиотензину II, который, образуясь в почках, способен участвовать в регуляции как системного кровотока, так и канальцевого транспорта натрия [16].

Таким образом, почка как бы воспроизводит сложную картину регуляции, функционирующей на уровне целого организма. Однако внутрипочечные механизмы регуляции транспорта натрия и его ретенции имеют свою специфику, к рассмотрению которой мы и переходим.

ВНУТРИПОЧЕЧНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ЗАДЕРЖКИ НАТРИЯ

В исследованиях последних лет все больше внимания уделяется внутрипочечным механизмам [2, 32, 40]. В течение заболевания внепочечные и внутрипочечные механизмы могут сосуществовать и действовать, последовательно неоднократно сменяя друг друга в зависимости от основного заболевания, вызвавшего отеки, и применяемого лечения.

Возможные внутрипочечные механизмы задержки натрия представлены в табл. 6. К их

Таблица 6

Возможные внутрипочечные механизмы ретенции натрия

Повышение внутрипочечного давления и нарушение внутрипочечного кровообращения в результате воспалительного или склеротического процесса

Выделение ренина и образование ангиотензина II

Локальное выделение биологически активных веществ (аутокоидов), связанное с патологическим процессом в почке

Усиленная реабсорбция белка

числу относятся сам воспалительный процесс со свойственным ему интерстициальными отеками, а нередко и фиброзом, нарушениями гемодинамики и выделением значительного числа уже упоминавшихся биологически активных веществ с локальным эффектом — аутокоидов. Несомненное значение в этом ряду имеет и активация РАС с образованием ангиотензина II. Стимулом для активации внутрипочечной РАС также может быть нарушение почечной гемодинамики.

Существенным внутрипочечным фактором развития отеков может быть протеинурия, точнее усиление фильтрации белка с последующей его реабсорбцией. Рассмотрению протеинурии, точнее связанной с ней усиленной реабсорбцией белка, не только как симптома НС, но и как патогенетического фактора развития заболевания, посвящена серия интересных работ В.Я.Плоткина [3, 4, 35]. Несмотря на сравнительно давнее обнаружение морфологических последствий усиленной реабсорбции белка, механизмы усиления реабсорбции натрия при этом явлении остаются неясными. Возможные причины усиления реабсорбции натрия при гиперфильтрации белка представлены в табл. 7. Установлена значительная гиперплазия эпителия проксимальных канальцев [20], что может способствовать увеличению реабсорбирующей поверхности. Показано также, что усиленная реабсорбция белка стимулирует

синтез эндотелина-1 [10], который в свою очередь может стимулировать проксимальную реабсорбцию [18]. Наконец, нельзя исключить возможность связывания натрия анионными группами реабсорбирующегося альбумина. Как видно из сказанного, вопрос о внутрипочечных механизмах ретенции натрия еще далеко не разрешен, что констатировалось и в более ранних обзорах [1].

ЛЕЧЕНИЕ ОТЕКОВ ПРИ ПОЧЕЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Из перечня внутрипочечных механизмов задержки натрия (см. табл. 6) видно, как много можно достигнуть, устраняя воспалительный процесс в почках и восполняя потерю белка. Однако, как правило, при выраженных отеках избежать применения диуретиков не удастся. Локализация действия отдельных представителей диуретиков в нефроне и возможный механизм их эффекта представлены в табл. 1. Создать рациональную схему комбинации диуретиков на основе механизма их действия пока не удастся [8]. Повышения эффективности диуретической терапии можно достичь комбинируя диуретики на основании точки их приложения в нефроне [25]. Хорошие результаты получаются, в частности, при комбинации петлевых диуретиков (фуросемид и его аналоги, этакриновая кислота) с препаратами, действующими на транспортные системы дистального сегмента (тиазиды). Комбинация диуретиков с различной локализацией действия в нефроне считается более эффективной, чем повышение дозы единственного диуретика [25]. При этом имеет значение и распределение препаратов обеих групп во времени. Жидкость, ускользнувшая от реабсорбции в результате действия петлевых диуретиков, должна достичь клеток дистального сегмента после подавления в них реабсорбции. Надо каждый раз учитывать быстроту наступления действия каждого из препаратов, входящих в комбинацию. Естественно, было бы в высшей степени выгодно подавить и проксимальную реабсорбцию. Этим эффектом в значительной степени обладали полностью вышедшие из употребления ртутные диуретики. Возможно, что в какой-то степени подобный эффект имеется у фуросемида и его аналогов. Сильный проксимальный эффект дает осмотический диуретик маннитол. Однако он употребляется лишь в виде растворов, что требует введения больших количеств жидкости. Впрочем, при рефрактерных отеках его комбинация с фуросемидом может давать хорошие результаты [29]. Проксимальным свойством обладают ингибиторы карбоангидразы (диакарб и его аналоги). Из-за вызываемого этими

Таблица 7

Возможные последствия усиленной реабсорбции белка

Первичные (доказанные)	Вторичные (возможные)
Гиперплазия эпителия проксимальных канальцев	Увеличение реабсорбирующей поверхности
Снижение внутриканальцевого объема	Нарушение клубочково-канальцевого баланса
Стимуляция синтеза эндотелина-1 в эпителии проксимальных канальцев	Усиление проксимальной реабсорбции

препаратами ацидоза [39] их следует считать полностью противопоказанными не только при ХПН, но и при почечных заболеваниях с незначительным снижением функции, так как эти препараты способны вызвать острую почечную недостаточность даже при отсутствии почечной патологии [22, 23].

Говоря об ограничениях использования отдельных групп диуретиков при почечных заболеваниях, особенно при ХПН, нельзя не упомянуть калий-сберегающие препараты. Кроме таких диуретиков, как триамтерен и амилорид, подобным свойством обладают и широко используемые в нефрологии ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) и блокаторы канальцевых рецепторов ангиотензина II, а также антагонисты альдостерона. Опасения в отношении применения этих препаратов, даже в случаях умеренного проявления ХПН, сильно преувеличены. В каждом отдельном случае надо ориентироваться на содержание калия в крови. Требуется соблюдать осторожность только при цифрах содержания калия в крови выше 5 мэкв/л.

Очевидно, что при обширных отеках даже самое рациональное сочетание новейших диуретиков может оказаться малоэффективным. Причины рефрактерности к диуретикам при заболеваниях почек изложены в табл. 8. Некоторые из этих причин, например усиленное выведение диуретиков с белками, могут быть частично устранены в процессе лечения основного заболевания. Но, как правило, в случае рефрактерности необходимы увеличение дозы диуретика и изменение способа его введения (табл. 9) [8, 14, 39]. Прежде всего это касается петлевых диуретиков. Доза лазикса при внутривенном введении может значительно превышать указанную в табл. 9. Особенно высоких доз требует применение лазикса в случаях ХПН. Как мы уже говорили, развитие обширных отеков при ХПН наблюдается нечасто. Однако лазикс в дозах, приближающихся к 1г/сут, может оказаться едва ли не единственным способом лечения тяжелой гипертонии при ХПН.

Таблица 8

Причины рефрактерности к диуретикам при нефротических отеках

Задержка диуретиков в интерстиции
Усиленное разрушение диуретиков в печени
Снижение секреции диуретиков в проксимальных канальцах
Связывание диуретиков белком в просвете канальцев
Гипокалиемия

Таблица 9

Способы преодоления рефрактерности к диуретикам при нефротическом синдроме

Строгая низкосолевая диета (<75мэкв/24 ч)
Увеличение дозы петлевых диуретиков (≥200мг)
Сочетанное применение петлевых (фуросемид, тораземид) и дистальных диуретиков (гипотиазид, циклометилтиазид)
Добавление K⁺-сберегающих препаратов (триамтерен, ингибиторы АПФ)
Внутривенное (медленно!) введение фуросемида (≈150 мг)
Возмещение потери белка препаратами с низким содержанием натрия
Использование экстракорпоральных методов удаления жидкости

Преодоления рефрактерности к салуретикам можно достигнуть комбинируя их с ингибиторами АПФ и особенно с антагонистами альдостерона (верошпирон и его аналоги). Как видно из табл. 9, в случаях особенно выраженной гипоальбуминемии диуретический эффект достигается только путем интенсивного введения белка, желательного максимально очищенного от натрия. В известных случаях полезным может оказаться внутривенное капельное введение допамина, обладающего сосудорасширяющим и натрийуретическим свойством [38]. Можно предполагать, что в дальнейшем роль допамина в лечении тяжелых отечных состояний будет расти в силу универсальности его эффектов, сочетающих положительное инотропное действие, умеренную вазодилатацию и стимуляцию натрийуреза. Хорошие результаты могут быть достигнуты при внутривенном введении синтетического ПНФ [32, 43], хотя в настоящее время этот препарат очень дорог. Следует упомянуть, что сосудорасширяющие вещества как эндогенного, так и экзогенного происхождения, обычно обладают натрийуретическим свойством. Однако это не означает, что их роль при нефротическом синдроме сводится только к полезным эффектам. Блокаторы кальциевых каналов и ингибиторы АПФ способны увеличивать сосудистую проницаемость, вызывая небольшие отеки ног [33]. Возможно, что это действие ингибиторов АПФ связано с их способностью увеличивать содержание в крови брадикинина [26]. ПНФ обладает способностью увеличивать проницаемость клубочковых капилляров для белка, вызывая таким образом небольшую протеинурию [43]. Указанные побочные эффекты сосудорасширяющих и натрийуретических веществ неопасны, но должны учитываться при оценке динамики отеков и протеинурии у больных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Как можно было убедиться, проблема отеков при почечных заболеваниях оказывается значительно более сложной и противоречивой, чем казалось на первый взгляд. Большое значение как для понимания патогенеза, так и для разработки новых подходов к лечению, будет иметь дальнейшее изучение внутрипочечных механизмов задержки натрия и противодействующих им механизмов. Наконец, представляет большой интерес исследование взаимоотношений гипертензии и отеков при почечных заболеваниях.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Каюков И.Г., Козлов В.В., Котовой Ю.О. и др. Патогенез нефротического отека // Нефротический синдром / Ред. С.И.Рябов.—СПб.: Гиппократ, 1992.—С. 73–75.
2. Кутырина И.М., Рогов В.А., Зверев Л.В. Системы почечной регуляции водно-электролитного баланса при нефротическом синдроме // Тер. арх.—1991.—Т. 63, № 6.—С. 26–30.
3. Плоткин В.Я. Протеинурия — симптом или один из патогенетических факторов гломерулонефрита? // Клин. мед.—1985.—№ 6.—С. 90–96.
4. Плоткин В.Я., Клемина И.К. Роль нарушения функции васкулярно-лизосомального аппарата канальцев почки в патогенезе тубулоинтерстициальных изменений при гломерулонефрите // Клин. мед.—1985.—№ 1.—С. 86–91.
5. Allon M., Pasque C.B., Rodriguez M. Sodium and water excretion in nephrotic patients: effects of changes renal haemodynamics // Clin. Sci.—1990.—Vol. 79, № 2.—P. 123–129.
6. Andreoli T.F. Edematous states: an overview // Kidney Int.—1997.—Vol. 51, Suppl. 59.—P. S2–S10.
7. Blaustein M.P. Endogenous ouabain: Role in the pathogenesis of hypertension // Kidney Int.—1996.—Vol. 49.—P. 1748–1753.
8. Bleich M., Greger R. Mechanism of action of diuretics // Kidney Int.—1997.—Vol. 51, Suppl. 59.—P. S11–S15.
9. Bosch R.J., Hernando N., Casado S., Lopez-Novoa J.M. Endogenous digoxin-like immunoreactivity and erythrocyte sodium transport in uremic patients undergoing dialysis // Clin. Sci.—1989.—Vol. 76, № 2.—P. 157–163.
10. Cottone S., Vadala A., Mangano M.T. et al. Endothelin-derived factors in microalbuminuric and nonmicroalbuminuric essential hypertensives // Am. J. Hypertens.—2000.—Vol. 13, № 2.—P. 172–176.
11. De Wardener H.E., Clarkson E.M. Concepts of natriuretic hormones // Physiol. Rev.—1985.—Vol. 254.—P. 658–759.
12. Di Bona G.F., Herman P.Y., Sawin L.L. Neural control of renal function edema-forming states // Am. J. Physiol.—1988.—Vol. 254.—P. R1017–R1024.
13. Doris P.A., Bagrov A.Ya. Endogenous sodium pump inhibitors and blood pressure regulation: an update on recent progress // Proc. Soc. Exp. Biol. Med.—1998.—Vol. 218.—P. 156–167.
14. Glasscock R.J. Management of intractable edema in nephritic syndrome // Kidney Int.—1997.—Vol. 51, Suppl. 58.—P. S75–S79.
15. Goto A., Yamada K., Yagi N. et al. Physiology and pharmacology of endogenous digitalis-like factor // Pharmacol. Rev.—1992.—Vol. 44, № 3.—P. 377–399.
16. Greger R. Physiology of renal sodium transport // Am. J. Med. Sci.—2000.—Vol. 319, № 1.—P. 51–62.
17. Guardia J.A., Ortiz-Butcher C., Bourgoignie J.J. Oncotic pressure and edema formation in hypoalbumine HIV-infected patients with proteinuria // Am. J. Kidney Dis.—1997.—Vol. 30, № 6.—P. 822–828.
18. Guntupalli J., DuBose TD.Jr. Effects of endothelin on rat renal proximal tubule Na(+) — Pi cotransport and Na⁺/H⁺ exchange // Am. J. Physiol.—1994.—Vol. 266, № 4.—P. F658–666.
19. Haynes W.G., Hand M.F., Dockrell M.E., et al. Physiological role of nitric oxide in regulation of renal function in humans // Am. J. Physiol.—1997.—Vol. 272, № 3, Pt 2.—P. F364–F371.
20. Hebert L.A., Agarwal G., Sedmak D.D. et al. Proximal tubular epithelial hyperplasia in patients with chronic glomerular proteinuria // Kidney Int.—2000.—Vol. 57, № 5.—P. 1962–1967.
21. Hebert S.C., Andreoli T.E. Control of NaCl transport in the thick ascending limb // Am. J. Physiol.—1988.—Vol. 246, № 6.—P. F745–F756.
22. Higenbottam T., Ogg C.S., Saxton H.M. Acute renal failure from the use of acetazolamide (Diamox) // Postgrad. Med. J.—1978.—Vol. 54, № 628.—P. 127–128.
23. Howlett S.A. Renal failure associated with acetazolamide therapy for glaucoma // South. Med. J.—1975.—Vol. 68, № 4.—P. 504–506.
24. Ipakchi E., Bricker N.S. The presence of a natriuretic factor in urine with chronic uremia. The absence of the factor in nephritic uremia patients // J. Clin. Invest.—1974.—Vol. 53, № 6.—P. 1559–1559.
25. Knauf H., Mutschler E. Sequential nephron blockade breaks resistance to diuretic edematous states // J. Cardiovasc. Pharmacol.—1997.—Vol. 29, № 3.—P. 367–372.
26. Kon V., Fogo A., Ichikawa J. Bradykinin causes selective efferent arteriolar dilation during angiotensin II converting enzyme inhibition // Kidney Int.—1993.—Vol. 4.—P. 545–550.
27. Landis E.M., Pappenheimer Y.R. Exchange of substrates through the capillary wall // «Handbook of Physiology section 2, circulation».—Washington, 1963.—Vol. II.—P. 961–1034.
28. Lee E.Y.W., Humphreys M.H. Phosphodiesterase activity as a mediator of renal resistance to ANP in pathological salt retention // Am. J. Physiol.—1996.—Vol. 271.—P. F3–F6.
29. Lewis M.A., Awan A. Mannitol and furosemide in the treatment of diuretic resistant oedema nephritic syndrome // Arch. Dis. Child.—1999.—Vol. 80, № 2.—P. 184–185.
30. Meltzer J.I., Keim H.J., Laragh J.H. et al. Nephrotic syndrome: vasoconstriction and hypervolemic types indicated by renin-sodium profiling // Ann. Intern. Med.—1979.—Vol. 91, № 5.—P. 688–696.
31. Montanari A., Borghi L., Canali M. et al. Studies of cell water and electrolytes in chronic renal failure // Clin. Nephrol.—1978.—Vol. 9, № 5.—P. 200–204.
32. Palmer B.F., Alpern R.Y. Pathogenesis of oedema formation in the nephrotic syndrome // Kidney Int.—1997.—Vol. 251, Suppl. 59.—P. S21–S27.
33. Pedrinelli R., Dell'Omo G., Melillo E., Mariani M. Amlodipine, enalapril, and dependent leg edema in essential hypertension // Hypertension.—2000.—Vol. 35, № 2.—P. 621–625.
34. Peterson G., Madsen B., Perlman A. et al. Atrial natriuretic peptide and the renal response to hypervolemia in nephrotic humans // Kidney Int.—1988.—Vol. 34, № 6.—P. 825–832.
35. Ryabov S.I., Plotkin V.Ya., Freici I.J., Nevorotin A.J. Possible role of the proximal convoluted tubules of human kidney in

chronic glomerulonephritis. A quantitative electron-microscopic study // Nephron.—1978.—Vol. 21, № 1.—P. 42–47.

36. Schrier R.W., Fassett R.G. A critique of the overfill hypothesis of sodium and water retention of nephrotic syndrome // Kidney Int.—1998.—Vol. 53, № 5.—P. 1111–1117.

37. Schrier R.W., Howard R.L. Pathophysiology of vasopressin in edematous disorders // Nippon Naibunpi Gakkai Zasshi.—1989.—Vol. 65, № 12.—P. 1311–1327.

38. Soares-da-Silva P., Pestana M., Ferreira A. et al. Renal dopaminergic mechanisms in renal parenchymal diseases, hypertension, and heart failure // Clin. Exp. Hypertens.—2000.—Vol. 22, № 3.—P. 251–268.

39. Suki W.N. Use of diuretic in chronic renal failure // Kidney Int.—1997.—Vol. 51, Suppl. 59.—P. S33–S35.

40. Tulassay T., Rascher W., Scharer K. Intra- and extra-

renal factors of oedema formation in the nephrotic syndrome // Pediatr. Nephrol.—1989.—Vol. 3, № 1.—P. 92–100.

41. Tulassay T., Rascher W., Lang et al. Atrial natriuretic peptide and other vasoactive hormones in nephrotic syndrome // Kidney Int.—1987.—Vol. 31.—P. 1391–1395.

42. Yoshizawa N., Kusumi Y., Matsumoto K. et al. Studies of a glomerular permeability factor in patients with minimal-change nephrotic syndrome // Nephron.—1989.—Vol. 51.—P. 370–376.

43. de Zeeuw D., Janssen W.M.T., de Jong P.E. Atrial natriuretic factor: Its (patho)physiological significance in humans // Kidney Int.—1992.—Vol. 41, № 5.—P. 1115–1133.

44. Zweifach B.W. Functional behavior of the microcirculation. Springfield, Illinois, 1961.—P. 149.

Поступила в редакцию 11.09.2000 г.

IX Всероссийская конференция по физиологии и патологии почек и водно-солевого обмена

Уважаемые коллеги!

IX Всероссийская конференция по физиологии и патологии почек и водно-солевого обмена состоится 12–14 сентября 2001 г. в Санкт-Петербурге. На конференции пройдет обсуждение широкого круга проблем современной нефрологии с участием ведущих специалистов в этой области. Оргкомитет конференции просит присылать тезисы докладов. Тезисы будут опубликованы в журнале «Нефрология» №3 за 2001 г. (публикуются бесплатно).

Правила оформления тезисов доклада: инициалы, фамилии авторов, название, 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 тезисов доклада не должен превышать 1 страницу формата А4.

Срок получения тезисов докладов продлен до 15 марта 2001 г.

Желающим принять личное участие в конференции и получить персональное приглашение следует заполнить анкету и выслать в адрес оргкомитета до 01.05.2001 г.

Организационный взнос для участия в конференции составляет 200 руб., перечисленных почтовым переводом или внесенных при регистрации.

Адрес для перевода денег: 197089, Санкт-Петербург, ул. Л.Толстого, 17, Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова, НИИ нефрологии, Бересневой Ольге Николаевне.

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) 234-22-02, (812) 234-01-65, (812) 234-40-00

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

e-mail: esaian@spmu.rssi.ru

АНКЕТА

Фамилия _____
Имя _____
Отчество _____
Ученая степень _____
Ученое звание _____
Место работы _____
Должность _____
В гостинице не нуждаюсь, нуждаюсь: общежитие, гостиница **, ***, **** (нужное подчеркнуть)
Персональное приглашение необходимо (да, нет)
Адрес (с почтовым индексом) _____
Домашний, _____
служебный _____
Телефон домашний, _____
служебный _____
Факс _____
e-mail _____

© Коллектив авторов, 2000
УДК 616.61-003.821-08-036.8-037

А.Н.Шишкин, Д.Е.Янченко, В.В.Козлов

ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ И ВЫЖИВАЕМОСТЬ У БОЛЬНЫХ С ВТОРИЧНЫМ АМИЛОИДОЗОМ ПОЧЕК

A.N.Shishkin, D.E.Yanchenko, V.V.Kozlov

PROGNOSTIC INDICATORS AND SURVIVAL IN PATIENTS WITH SECONDARY RENAL AMYLOIDOSIS

Кафедра терапии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета, лаборатория урологии ВНИЦ Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Россия

РЕФЕРАТ

Выполнено комплексное клинко-морфологическое обследование 67 больных с амилоидозом (средний возраст — 47,1 года). Нефротический синдром (НС) носил полный, развёрнутый характер и определялся у 74,7% больных. Хроническая почечная недостаточность выявлена у 26 пациентов (38,6%). Поражение амилоидом почечных клубочков сочеталось с его отложением в канальцах в 46% наблюдений. При клинко-морфологическом сопоставлении выявлена корреляция между протеинурией нефротического уровня и степенью атрофии канальцев, а также тяжестью интерстициального склероза. Было выявлено повышение уровня β_2 -микроглобулина в моче до $1,92 \pm 0,40$ мг/л по сравнению с контролем ($0,12 \pm 0,03$ мг/л), что коррелировало с величиной суточной протеинурии. Наиболее информативными прогностическими критериями при вторичном амилоидозе почек являются: продолжительность НС, уровень клубочковой фильтрации, уровень β_2 -микроглобулина, возраст пациента, степень атрофии канальцев. Выживаемость (S) была связана с продолжительностью нефротического синдрома ($t=4,22$, $p<0,001$)—PNS (годы), скоростью клубочковой фильтрации ($t=4,31$; $p<0,001$)—KF (мл/мин), степенью фиброэластоза артерий ($t=2,43$; $p<0,05$)—FA следующим образом: $S=2,75+0,249 \cdot PNS+0,019 \cdot KF-0,567 \cdot FA$ ($R^2=0,44$; $F=14,9$; $p<0,001$). 5-летняя выживаемость составила 42%, 10-летняя — 0%.

Ключевые слова: амилоидоз, прогноз, выживаемость, нефротический синдром, β_2 -микроглобулин, атрофия канальцев.

ABSTRACT

A complex clinical and morphological examination of 67 patients (mean age 47,1 years) with biopsy-proved renal amyloidosis has revealed the nephrotic syndrome in 74,7% of the patients. Arterial hypertension was diagnosed in 32,8% of cases, renal insufficiency — in 38,6%. Amyloidosis of the renal glomeruli was combined with amyloid deposits in renal tubules in 46% of cases. A correlation between proteinuria of the nephrotic level and urinary beta 2-microglobuline, tubular atrophy and interstitial fibrosis was revealed. The most informative prognostic indicators for the evaluation of secondary amyloidosis are: duration of the nephrotic syndrome, beta 2-microglobuline, glomerular filtration level, tubular atrophy level. The five-year survival was 42%, ten-year survival was 0%.

Key words: amyloidosis, prognosis, survival, nephrotic syndrome, beta 2-microglobuline, tubular atrophy.

ВВЕДЕНИЕ

Амилоидоз (А) представляет собой системный патологический процесс, связанный с накоплением и отложением в тканях эозинофильных аморфных масс, названных амилоидом—гликопротеидом, в котором фибриллярные и глобулярные белки тесно связаны с полисахаридами. А является не только осложнением многих болезней инфекционной, воспалительной или опухолевой природы, но и самостоятельной нозологической единицей генетической (наследственный, семейный А) или неизвестной

(идиопатический, первичный) природы. Кроме того, выделяют старческий, локальный опухолевидный и в последние годы описан диализный А [5, 7, 9, 13, 14, 16, 18, 20]. Наиболее часто А осложняет туберкулёз, хронические неспецифические заболевания лёгких, хронические нагноения, ревматоидный артрит [6, 10, 19].

Вопросы прогноза при вторичном А изучены недостаточно. Амилоидная нефропатия при вторичном А имеет неуклонно прогрессирующее течение, в большинстве случаев с последовательной сменой стадий: протеинуриче-

ской, нефротического синдрома (НС), хронической почечной недостаточности (ХПН). У 19% больных с ХПН наступает непосредственно за протеинурической стадией, минуя стадию НС, однако это не отражается на показателях выживаемости.

По мнению ряда исследователей, ближайший прогноз вторичного А (по показателям 5-летней выживаемости) одинаков независимо от типа предрасполагающего заболевания, в то время как отдаленный (10-летняя выживаемость) определяется характером течения предрасполагающего заболевания, существенно улучшаясь при возможности его эффективной терапии и особенно излечения [3, 8, 18]. Подтверждением этому служат, хотя и немногочисленные, примеры регрессии клинических симптомов вторичного А (ремиссии НС) после радикального лечения бронхоэктазов, остеомиелита и опухоли, а также показатели 10-летней выживаемости, которые были явно выше у больных с ремиссией предрасполагающего заболевания по сравнению с пациентами, у которых А протекал на фоне непрерывно рецидивирующих атак предрасполагающего заболевания [11, 17].

Анализ причин смерти показывает, что у большинства больных основной причиной летального исхода была уремия. В отличие от наследственной формы АА-амилоидоза (при которой в 100% случаев причиной смерти является А) при вторичном А в структуре причин смерти ощутимый удельный вес (до 28%) составляли состояния, не связанные с А, такие как прогрессирование предшествующего заболевания (особенно в тех случаях, когда в качестве предшествующей патологии выступали опухоли) или его осложнения [2, 10, 19].

Данные статистического анализа свидетельствуют также о том, что прогноз амилоидной нефропатии при вторичном характере А одинаков у мужчин и у женщин и менее благоприятен в тех случаях, когда она впервые проявляется в возрасте после 30 лет и протекает с клиническими симптомами генерализации А, особенно при сочетании нефропатии с диареей и/или гипотонией. В последнем случае средняя продолжительность жизни больных, рассчитанная на основании таблиц дожития, от момента выявления постоянной протеинурии оказалась самой низкой — 4,6 года [2, 13, 15].

НС развивается у 52–93% больных с А, причём частота его при вторичном А мало зависит от характера основного заболевания [1]. Для НС при А характерны постепенное его развитие, смена нефротической стадией длительного периода протеинурии. Возможно, однако, развитие НС и без предшествующих изменений мочи. Такое раннее и нередко внезапное появление

НС, иногда даже в виде нефротического криза, может быть спровоцировано не только обострением основного заболевания, но и различным воздействием (инфекцией, травмой, лекарством или оперативным вмешательством) [4]. Вызывает определённые дискуссии соответствие между распространённостью амилоидных отложений в почке и развитием экстраренальных проявлений заболевания [6, 8]. НС при А характеризуется тяжестью. Оёки большей частью значительно выражены, отличаются упорством и рефрактерностью к диуретикам [1]. В то же время в ряде работ не отмечено достоверной связи между характером исходного заболевания, вызвавшего А, и особенностями клинического течения [1, 3, 9, 19]. По мнению большинства, авторов появления НС значительно ухудшает прогноз, не только ускоряя развитие ХПН, но и способствуя целому ряду инфекционных осложнений и развитию сердечной недостаточности. 5-летняя выживаемость больных с А составляет не более 70%, а 10-летняя — 22–34% [8, 15]. При наличии НС у больных с А 5-летняя выживаемость не превышает 50%, а через 10 лет в живых остаются единицы [9, 13]. Правда, существуют отдельные описания спонтанных ремиссий НС при А, а также указания на возможность регрессии этого синдрома на фоне устранения инфекционного очага, удаления опухоли или отдельных медикаментозных воздействий, что не меняет общей серьёзной картины прогноза [4]. По данным Л.Н.Кочубей и соавт. [2], прогноз вторичного А не зависит от пола больных, наличия или отсутствия НС и артериальной гипертензии (АГ), но резко ухудшается при появлении первых клинических симптомов А в возрасте старше 30 лет. Отдалённый прогноз, по данным этих авторов, определяется, прежде всего, характером подлежащего заболевания, существенно улучшаясь при возможности его активной терапии и особенно излечения.

Прогрессирование почечного поражения при А, уровень протеинурии, развитие НС в последние годы связывают не только с клубочковым отложением амилоидных масс, но и с изменениями интерстиция [8, 15]. Подчёркивается значительное утяжеление прогноза при сочетании нефропатии с диареей и/или гипотонией, когда выживаемость от момента выявления постоянной протеинурии составила 4,6 года [2, 3]. В целом, следует отметить единичность работ по изучению прогноза у больных с А, а также противоречивость этих сведений по данным разных авторов.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Нами были изучены 67 больных (40 мужчин и 27 женщин) с морфологически подтвержден-

ным диагнозом А (первая группа). Больных в возрасте до 20 лет было 2 (2,9%), в возрасте 21–40 лет — 19 (28,4%), от 41 до 60 — 29 (43,3%), свыше 60 лет — 17 (25,4%). Средний возраст составил 47,1 года. Контрольную группу составили 15 практически здоровых лиц в возрасте $21,4 \pm 1,2$ года. Группа сравнения составила 40 человек с мембранозно-пролиферативным гломерулонефритом (МПГН), 25 мужчин и 15 женщин (вторая группа).

Кроме общепринятого клинико-функционального обследования, для нефрологических больных у всех пациентов исследовали уровень β_2 -микроглобулина (β_2 -МГ) в крови и моче (радиоиммунологическим методом с помощью коммерческих КИТ-наборов фирмы «Pharmacia Diagnostics»). Всем пациентам проводили прижизненное морфологическое исследование почек с использованием световой и у 18 пациентов — электронной микроскопии. Для гистологической диагностики А использовали окраску конго красным с одновременным просмотром препарата в поляризованном свете для выявления двойколучевого преломления. Из отобранных пациентов была прослежена судьба 93 человек, в среднем, в течение 5,8 лет (медиана — 4,5 года). Анализ выживаемости был выполнен согласно методике S.J.Cutler и F.Ederer [12].

Анализ прогностической значимости различных клинико-лабораторных и морфометрических показателей был выполнен с помощью многовариантного регрессионного анализа.

При расчете кривых выживаемости за время отсчета была принята дата выполнения биопсии и установления морфологического диагноза. За начало заболеваемости почек принята дата первого выявления клинических симптомов (мочевой, нефротический синдром).

Для определения прогноза были использованы таблицы дожития и кривые выживаемости. Термин «почечная смерть» использован для определения случаев, когда у пациентов развивалась выраженная почечная недостаточность, требующая лечения гемодиализом, пересадки почек, или когда пациенты умирали в результате заболевания почек. В качестве «выживших» рассмотрены пациенты с компенсированной ХПН, которые не нуждались в переводе на гемодиализ либо в трансплантации почек [соответствовали ХПН IА по классификации С.И.Рябова и Б.Б.Бондаренко (1975) к моменту завершения наблюдения].

Статистическую обработку полученных данных выполняли с использованием стандартного пакета программ прикладного статистического анализа (Statistica for Windows v. 5,0).

Величины, имевшие нормальный характер распределения, представлялись в виде $\bar{X} \pm m$,

где $\bar{X}$ — среднее арифметическое, m — ошибка среднего арифметического. Величины, не имевшие нормального распределения, были представлены с указанием минимального и максимального пределов колебаний, для характеристики средних значений ряда распределения использованы значения медианы (Me) и моды (Mo).

Коэффициент корреляции определяли по методу Пирсона и методу ранговой корреляции Спирмена. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы принимали равным 0,05. Для определения достоверности различий средних значений двух совокупностей применяли критерий Стьюдента (t) при нормальном распределении; при распределении, отличающемся от нормального, применяли непараметрические критерии различия.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Чаще всего А развивался на фоне хронических неспецифических заболеваний лёгких (20%), ревматоидного артрита (28%), остеомиелита (15%), опухолевых поражений (9%). У значительного числа больных (28%) причина А не была установлена. Период развития амилоидного поражения почек до возникновения НС составил $3,4 \pm 0,5$ года. Давность НС до 1 года была у 27 (40,3%) больных, от 1 до 3 лет — у 18 (26,9%), от 3 до 5 лет — у 9 (13,4%) и более 5 лет — у 13 (19,4%). У большинства больных с НС при А развивался довольно быстро на фоне респираторной вирусной инфекции, рецидива основной болезни, после переохлаждения. У 27% больных какие-либо причины быстрого развития НС мы не установили. У большинства больных (74,7%) отмечен полный, развёрнутый НС. У 45,5% больных суточная протеинурия носила селективный характер, у 18,2% — средней степени селективности, у 36,3% — неселективная. Артериальная гипертензия наблюдалась у 22 больных (32,8%). Хроническая почечная недостаточность выявлена у 26 пациентов (38,6%). Обращали на себя внимание сохранение и даже усугубление всех признаков НС при развитии функциональной недостаточности почек.

При исследовании липидного обмена отмечено наиболее значительное и стабильное повышение уровня триглицеридов — $2,89 \pm 0,63$ ммоль/л по сравнению с контролем ($1,66 \pm 0,04$). Гиперхолестеринемия наблюдалась у 80% больных. Наличие нормального или даже пониженного уровня общего холестерина свидетельствовало о тяжелом и распространённом А, как правило, с признаками вовлечения в процесс печени. Морфологическая картина ткани почки характеризовалась отложением амилоидных масс и воспалительными изменениями интерстициальной ткани. Поражение амилоидом клубочков

сочеталось с его отложением в канальцах в 46,0% наблюдений. Дистрофические поражения канальцев различной степени выраженности выявлялись у всех пациентов. Значительная атрофия эпителия канальцев определялась у 68,6% больных; в 86,0% — определялись различной величины лимфогистиоцитарные инфильтраты, в 20,9% — отёк интерстиция, в 62,7% случаев наблюдался корковый и в 47,7% — мозговой интерстициальный склероз. Явления гиалиноза или фиброэластоза артериол отмечены у 68,0% пациентов, периваскулярный склероз — у 36,5%.

При клинко-морфологическом сопоставлении выявлена корреляция между протеинурией нефротического уровня и степенью атрофии канальцев, а также тяжестью интерстициального склероза. Тубулоинтерстициальные изменения различной степени выраженности определялись в 97,0% случаев. Большую частоту тубулоинтерстициального компонента у больных с А подтверждали данные исследования β_2 -МГ. Было выявлено повышение уровня β_2 -МГ в моче до $1,92 \pm 0,40$ мг/л по сравнению с контролем ($0,12 \pm 0,03$ мг/л), что коррелировало с величиной суточной протеинурии (табл. 1).

Таблица 1
 β_2 -МГ у больных с амилоидозом почек

Нозологические формы	Количество наблюдений	β_2 -МГ	
		крови	мочи
Амилоидоз почек	58	$9,8 \pm 1,2^{**}$	$1,9 \pm 0,4^*$
Контроль	15	$2,3 \pm 0,6^{**}$	$0,12 \pm 0,03^{**}$

*Достоверность различий по сравнению с контролем на уровне $p < 0,01$.

**Достоверность различий по сравнению с контролем на уровне $p < 0,001$.

Не было отмечено корреляций между степенью отложения амилоида в клубочке и полнотой развития НС. По-видимому, в ряде случаев имел место преимущественно подоцитарный механизм развития массивной протеинурии, о чём свидетельствует и достаточно высокий процент селективной протеинурии — 40%.

В 9 случаях оценку морфологических изменений проводили в динамике. Повышение уровня креатинина коррелировало с увеличением амилоидно-сморщенных клубочков и выраженностью интерстициального фиброза. У 2 больных не отмечалось прогрессирования амилоидных отложений. Клинически у них наблюдалась ремиссия НС.

Все параметры, имеющие потенциальное прогностическое значение, были подвергнуты

множественному регрессионному анализу для определения статистической значимости каждого в выявлении риска наступления «почечной смерти» (табл. 2). Множественный регрессионный анализ показал, что наибольшее прогностическое значение имели следующие показатели: морфологические — фиброэластоз артерий, атрофия канальцев, гиалиноз артериол; клинические — возраст пациента, скорость клубочковой фильтрации, продолжительность нефротического синдрома, уровень гемоглобина крови, β_2 -микроглобулин плазмы.

Таблица 2
Результаты анализа факторов, определяющих вероятность наступления «почечной смерти» у больных с амилоидозом почек

Фактор	t-критерий	p
Возраст пациента	5,57	0,000001
Продолжительность нефротического синдрома	3,79	0,000394
Скорость клубочковой фильтрации	5,11	0,000005
Гемоглобин крови	2,21	0,0074
β_2 -микроглобулин плазмы	2,22	0,031
β_2 -микроглобулин мочи*	1,96	0,062
Креатинин крови*	1,8	0,07
Триглицериды крови*	1,82	0,062
Атрофия канальцев	2,18	0,033
Фиброэластоз артерий	3,29	0,0018
Периваскулярный склероз*	1,61	0,0854
Гиалиноз артериол*	1,98	0,058

*Отмечены факторы, имеющие тенденцию к наличию связи с наступлением «почечной смерти».

Уровень триглицеридов крови, β_2 -МГ мочи, креатинин крови, периваскулярный склероз, гиалиноз артериол имели тенденцию к наличию связи с наступлением «почечной смерти» у больных с А ($0,050 \leq p \leq 0,1$). Суточная потеря белка, мочевины крови, пол пациента не оказывали значимого влияния на прогноз больных с А почек.

Прогноз при А определяется степенью склеротических изменений артерий и канальцев и рядом клинических показателей, часть из которых отражают временные характеристики процесса. В группе сравнения прогноз определялся степенью азотемии, склеротическими изменениями артерий, канальцев и клубочков, явлениями воспалительного характера.

Исходя из полученных данных, связь выживаемости (S, годы) с этими показателями

($R^2=0,58$; $F=10,31$; $p<0,001$) выражена следующим образом:

$$S=6,1+0,208 \cdot \text{PNS}-0,029 \cdot A+0,023 \cdot \text{KF}-0,016 \cdot \text{Hb}-0,044 \cdot \text{B2P}+0,36 \cdot \text{AK}-0,72 \cdot \text{FA} \quad (1),$$

где PNS — продолжительность нефротического синдрома (годы); A — возраст больного (годы); KF — скорость клубочковой фильтрации (мл/мин); Hb — уровень гемоглобина крови (г/л); B2P — уровень β_2 -МГ плазмы (мг/л); AK — степень атрофии канальцев; FA — степень фиброэластоза артерий. Была определена связь выживаемости (S) с клиническими показателями: продолжительностью нефротического синдрома ($t=4,35$; $p<0,0001$), скоростью клубочковой фильтрации ($t=3,87$; $p<0,001$):

$$S=2,63+0,267 \cdot \text{PNS}+0,018 \cdot \text{KF} \quad (R^2=0,38; F=17,8; p<0,00001), \quad (2)$$

где PNS — продолжительность нефротического синдрома (годы); KF — скорость клубочковой фильтрации (мл/мин); а также с возрастом пациента ($t=2,87$; $p<0,01$) — A (годы), продолжительностью болезни ($t=4,16$; $p<0,001$) — PB (годы), скоростью клубочковой фильтрации ($t=4,33$; $p<0,001$) — KF (мл/мин):

$$S=3,96+0,032 \cdot A+0,128 \cdot \text{PB}+0,021 \cdot \text{KF} \quad (R^2=0,41; F=12,9; p<0,001). \quad (3)$$

Выживаемость (S) была связана с продолжительностью нефротического синдрома ($t=4,22$; $p<0,001$) — PNS (годы), скоростью клубочковой фильтрации ($t=4,31$; $p<0,001$) — KF (мл/мин), степенью фиброэластоза артерий ($t=2,43$; $p<0,05$) — FA следующим образом:

$$S=2,75+0,249 \cdot \text{PNS}+0,019 \cdot \text{KF}-0,567 \cdot \text{FA} \quad (R^2=0,44; F=14,9; p<0,001). \quad (4)$$

Далее приведем результаты анализа сроков выживаемости в исследуемых группах. В группе больных с А из 60 человек, судьбу которых удалось проследить, к 5-летнему сроку наблюдения 35 человек (58,3%) достигли состояния «почечной смерти» (умерли на фоне тяжелой ХПН либо развилась выраженная ХПН, требующая лечения гемодиализом или пересадки почек). Период наблюдения составил, в среднем 5,8 года (от 1,3 до 9,5 года). Среди пациентов, оставшихся в живых к 5-летнему сроку наблюдения, у 4 человек (16%) функция почек была удовлетворительной, у остальных 11 человек (84%) отмечались признаки нарушения функции почек (не более IIА стадии). 5-летняя выживаемость в группе больных с А составила 42%, а 10-летняя — 0 (среди пациентов, оставшихся под наблюдением). В группе больных с МПГН удалось проследить судьбу 33 (82,5%) человек. Период

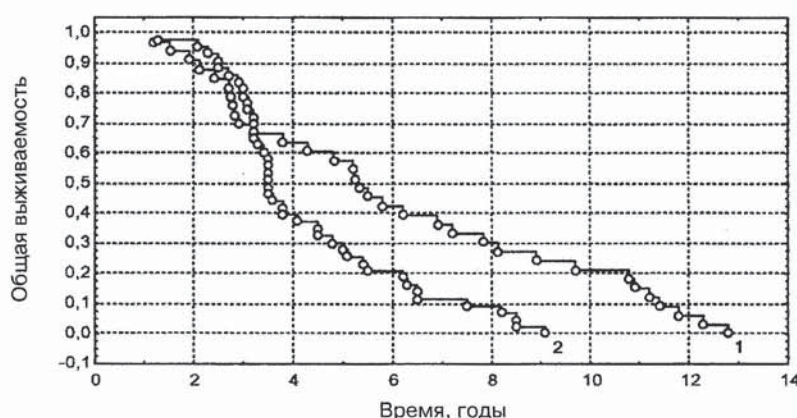
наблюдения за пациентами составил, в среднем, 6,5 лет (от 1 года до 13 лет). К 5-летнему сроку наблюдения 13 (39,4%) человек умерли на фоне тяжелой хронической почечной недостаточности либо у них развилась выраженная почечная недостаточность, требующая лечения гемодиализом. Из 20 (60,6%) пациентов, оставшихся в живых после 5 лет наблюдения, у 9 (45%) человек функция почек была нормальной, у 11 (55%) пациентов отмечались признаки нарушения функции почек (не более IIА стадии). К 10-летнему сроку наблюдения число умерших (достигших состояния «почечной смерти») составило 25 (76,2%) человек, в живых остались 8 человек (23,8%), все они имели признаки нарушения функции почек (вплоть до ХПН IIА). В целом, 5-летняя выживаемость у больных с МПГН составила 60,6%, 10-летняя — 23,8%.

Для сравнения выживаемости больных с вторичным А и МПГН анализ проведен с несколько другой периодичностью интервалов (длительность интервала в предыдущих главах равна 1 году, а в данном случае эта величина принята равной 1,28 года). Это сделано с целью возможности сравнения двух различных по периодичности изменения функций выживаемости. Выживаемость больных с А почек была достоверно ниже по сравнению с выживаемостью больных с МПГН ($I=15,42$; $U=11,16$; $t=2,84$; $p<0,01$). Только в течение 3 лет от начала наблюдения выживаемость при А сравнима с таковой при МПГН, в последующий период времени смертность при А превосходит таковую при МПГН. Так, ближайший прогноз заболевания (данные 5-летней выживаемости) при А более неблагоприятный по сравнению с МПГН (27,9 и 55,6% на отметке 5,07 года). Отдаленный прогноз (10-летняя выживаемость) также отражает эту тенденцию, в группе А среди наблюдаемых больных выживших не было, тогда как при МПГН выживаемость составила 21,2%. Прогноз при А определялся степенью склеротических изменений артерий и канальцев и рядом клинических показателей, часть из которых отражают временные характеристики процесса. В группе сравнения (МПГН) прогноз определялся степенью азотемии, склеротическими изменениями артерий, канальцев и клубочков, выраженностью изменений воспалительного характера.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенный нами анализ позволяет согласиться с мнением ряда авторов [2, 10], что срок жизни больных с вторичным А мало связан с характером вызывающего А заболевания. Хотя, на наш взгляд, полностью отрицать эту связь нельзя, поскольку, согласно литературным дан-

ным [6,17], больные с наличием опухолевых поражений, туберкулеза в активной форме имеют более высокую смертность по сравнению с общей массой больных. О различном прогнозе больных с наличием застойной сердечной недостаточности, НС и периферической невропатии сообщают М.А.Гертз, Р.А.Киле [13]. В нашем материале при сравнении выживаемости в обеих группах видно, что приблизительно равной она является в течение первых трех лет, затем выживаемость при вторичном А становится более неблагоприятной, к 10-летнему сроку выживаемость при А равна 0% (при МПГН — 23,8%) (рисунок).



Сравнение выживаемости в исследованных группах больных (общая пропорция выживших, метод Каплана-Мейера).

1 — МПГН; 2 — амилоидоз.

Выживаемость при вторичном А, по данным зарубежных исследователей, примерно соответствовала нашим [13, 15], хотя, безусловно, на показатели выживаемости могут влиять различные климатические условия, различный уровень материального благосостояния больных в рассматриваемые периоды, некоторые особенности медицинского учета и ведения больных с А (более поздняя постановка на учет, более позднее начало лечения и т. д.).

С нашей точки зрения, достаточно информативными при А являются исследования β_2 -микроглобулина в крови и моче. Эти исследования при сопоставлении с морфологическими данными показывают важную роль тубулоинтерстициальных изменений при амилоидном поражении. Прогрессирование интерстициальных повреждений часто опережает клубочковые поражения и, возможно, при А является главным фактором эволюции нефротической стадии в почечную недостаточность, так как были выявлены корреляции между протеинурией и тяжестью тубулоинтерстициальных изменений.

Уровень β_2 -МГ плазмы крови и мочи по результатам сравнительного анализа был повышен в обеих группах. Типичные значения этих показателей в группе больных с А были несколько выше, чем у больных с МПГН, но различия были статистически незначимыми ($t=1,52$; $p>0,05$). Поэтому значение этих показателей не может служить абсолютным маркером данного заболевания, а скорее отражает функциональный уровень нарушения деятельности почек при данной патологии. На выживаемость больных с вторичным А влияет уровень β_2 -МГ плазмы крови, продолжительность периода между началом клинических проявлений

и постановкой диагноза. Влияние уровня β_2 -МГ на прогноз больных с А возможно связано с тем, что этот белок является маркером канальцевых изменений, выраженных при вторичном А. Полученные данные позволяют также считать, что на выживаемость при А влияют временные характеристики: длительность предрасполагающего заболевания, длительность НС.

Более частый, чем при гломерулонефрите, полный, распространенный характер НС при А, сохранение и даже нарастание его проявлений по мере развития почечной недостаточности, может указывать не только на тотальный характер поражения почечных структур, но и частое поражение печени, сводящее к минимуму возможности компенсации обменных нарушений. Проведенные исследования не подтверждают наличия корреляций между распространенностью амилоидных отложений в почке и выраженностью экстраренальных проявлений заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение нужно сказать, что факторов, влияющих на прогноз при вторичном А почек, достаточно много, и действие многих из них проследить довольно сложно, ибо требуется большое количество наблюдаемых пациентов, длительное время наблюдения, большой объем исследуемых параметров, в том числе и морфологических. Поэтому необходимо больше исследований в данной области, чтобы прояснить состояние вопроса.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Ставская В.В. Особенности вторичного нефротического синдрома при некоторых заболеваниях // Нефротический синдром / Ред. С.И.Рябов.—СПб.: Гиппократ, 1992.— С. 165–181.

2. Кочубей Л.Н., Виноградова О.М., Серов В.В., Васильева Н.А. Прогноз и выживаемость больных вторичным амилоидозом (анализ 146 случаев) // Тер. арх.—1993.—№ 6.—С. 48–54.
3. Мухин Н.А. Клинические проблемы амилоидоза почек // Клин. мед.—1983.—№ 10.—С. 12–17.
4. Полянцева Л.Р., Тареева И.Е. Протеинурия и нефротический синдром // Клиническая нефрология / Ред. И.Е. Тареева.—М., 1995.—Т. 1.—С. 241–249.
5. Серов В.В. Локальные формы амилоидоза как проявление возрастной патологии: новый взгляд на проблему // Арх. пат.—1994.—№ 5.—С. 59–65.
6. Серов В.В. Амилоидоз почки // Нефрология: Руководство для врачей. В 2 т. Т. 2 / Ред. И.Е.Тареева.—М.: Медицина, 1995.—С. 219–220.
7. Смирнов А.В. Амилоидоз у больных с хронической почечной недостаточностью, получающих лечение гемодиализом // Нефрология.—1997.—№ 2.—С. 32–36.
8. Цыкин Д.Б., Шулутоко Б.И., Зусь Б.А. Морфогенез и течение амилоидоза // Тер. арх.—1985.—№ 6.—С. 53–56.
9. Шишкин А.Н., Янченко Д.Е. Амилоидоз // Нефрология.—1998.—Т. 2, № 3.—С. 35–45.
10. Barash G. Amyloidosis in rheumatic disease // Ann. rheum. dis.—1990.—Vol. 5, № 5.—P. 337–341.
11. Browning M.J., Banks R.A., Tribe C.R. Ten years experience of amyloid clinic. A clinicopathological survey // Quart. J. Med.—1985.—Vol. 54.—P. 213–227.
12. Cutler S.J., Ederer F. Maximum utilization of the life table in analyzing survival // J. Chron. dis.—1958.—Vol. 30, № 5.—P. 239–247.
13. Gertz M.A., Lacey M.O., Dispenzieri A. Amyloidosis // Hematol. Oncol. Clin. North. Am.—1999.—Vol. 13, № 6.—P. 1211–1233.
14. Gertz M.A., Kyle R.A. Familial amyloidosis // Mayo Clin. Proc.—1992.—Vol. 67.—P. 428.
15. Kenneth H.S., Kasiske B., Keane F.W. Proteinuria as a risk factor for mortality over 10 years of follow-up // Kidney Int., 1997.—Vol. 52, Suppl. 63.—P. S7–S10.
16. Koch K.M. Dialysis-related amyloidosis // Kidney Int.—1992.—Vol. 41.—P. 1416–1429.
17. Kyle R.A., Gertz M.A., Greipp P.R. Long-term survival (10 years or more) in 30 patients with primary amyloidosis // Blood.—1999.—Vol. 93, № 3.—P. 1062–1066.
18. Paydas S. Report on 59 patients with renal amyloidosis // Int. Urol. Nephrol.—1999.—Vol. 31, № 5.—P. 619–631.
19. Sarkar B., Singh S., Suri M., Kumar L. Secondary amyloidosis following juvenile chronic arthritis // Indian-Pediatr.—1996.—Vol. 33, № 2.—P. 125–127.
20. Shwalbe S., Holzhauer M., Schaeffer J., Galanski M. β_2 -Microglobulin associated amyloidosis: A vanishing complication of long term hemodialysis? // Kidney Int.—1997.—Vol. 52, № 4.—P. 1077–1084.

Поступила в редакцию 26.07.2000 г.

© Коллектив авторов, 2000
УДК 616.61-002-07:616.15-053.2/.5

Н.А.Лисовая, Л.А.Носкин, В.Л.Эмануэль, Г.Д.Комаров, А.В.Папаян

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНО-ЗНАЧИМЫЕ СДВИГИ В СИСТЕМЕ ГОМЕОСТАЗА, ОПРЕДЕЛЯЕМЫЕ С ПОМОЩЬЮ ЛАЗЕРНОЙ КОРРЕЛЯЦИОННОЙ СПЕКТРОСКОПИИ СЫВОРОТКИ КРОВИ, В ОЦЕНКЕ ТЯЖЕСТИ ПАТОЛОГИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ. СООБЩЕНИЕ I

N.A.Lisovaya, L.A.Noskin, V.L.Emanuel, G.D.Komarov, A.V.Papayan

DIFFERENTIALLY SIGNIFICANT SHIFTS IN THE HOMEOSTASIS SYSTEM DETERMINED BY THE LASER CORRELATION SPECTROSCOPY OF BLOOD SERUM FOR THE ESTIMATION OF SEVERITY OF THE PATHOLOGICAL PROCESS IN CHILDREN WITH RENAL DISEASES. COMMUNICATION I

Кафедры детских болезней № 2 с курсом нефрологии факультета усовершенствования врачей Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии, клинической лабораторной диагностики Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербургский институт ядерной физики РАН, Россия

РЕФЕРАТ

Метод лазерной корреляционной спектроскопии (ЛКС) основан на определении гидродинамических размеров частиц в любой биологической жидкости в диапазоне от 1 до 10 000 нм, что позволяет регистрировать сдвиги в интегральной системе гомеостаза. Целью исследования явилось изучение информативности метода ЛКС для определения тяжести течения заболеваний почек у детей. Обследованы 97 детей с различными заболеваниями почек. В зависимости от нозологической формы почечной патологии выявлены дифференциально-значимые различия по частоте встречаемости отдельных гомеостатических сдвигов, определяемых с помощью ЛКС сыворотки крови. При гломерулонефрите доминировали сдвиги ЛК-спектра, связанные с преобладанием в сывороточном гомеостазе процессов гидролиза (78%), тогда как при пиелонефрите более чем у половины детей (55%) изменения гомеостаза характеризовались преобладанием процессов синтеза. При мочекаменной болезни также преобладали гидролитически-направленные сдвиги гомеостаза (73%), среди которых наибольшую часть составили интоксикационно-подобные (81%). Выявлено, что характер гомеостатических сдвигов соответствует тяжести патологического процесса при изученных заболеваниях почек. На примере гломерулонефрита с минимальными изменениями (ГНМИ) показано использование ЛКС для оценки эффективности глюкокортикоидной терапии. Результаты исследования указывают на диагностическую и прогностическую ценность использования ЛКС сыворотки крови в качестве экспертной системы оценки тяжести патологического процесса и эффективности проводимой терапии при заболеваниях почек у детей.

Ключевые слова: лазерная корреляционная спектроскопия, гломерулонефрит, пиелонефрит, мочекаменная болезнь, дети.

ABSTRACT

Laser correlation spectroscopy (LCS) is based on determination of hydrodynamic sizes of corpuscles in any biological fluid within the range from 1 to 10 000 nm which allows shifts in the integral system of homeostasis to be recorded. The aim of the research was to study the informative abilities of the LCS method for determination of severity of different renal diseases in children. Under examination there were 97 children with different diseases of the kidneys. Depending on the nosological type of the renal pathology differentially significant distinctions were detected in frequency of certain homeostatic shifts determined by LCS of blood serum. In glomerulonephritis the prevalence of shifts in the LC spectrum associated with the predominance of hydrolysis processes in serum homeostasis (78%) was revealed while changes in homeostasis characterized by the predominance of the processes of synthesis were found in more than half of the examined pyelonephritis children (55%). In urolithiasis the hydrolysis-directed shifts of homeostasis (73%) also prevailed (73%), the greatest part of them consisting of intoxication-like shifts (81%). The character of the homeostatic shifts was found to correspond to severity of the pathological process in the renal diseases under investigation. The minimally changed nephrotic syndrome taken as an example has shown that LCS can be used for the estimation of efficiency of glomerulocorticoid therapy. The results obtained have confirmed the diagnostic and prognostic value of the LCS blood serum as an expert system for the estimation of severity of the pathological process and efficiency of the selected treatment of children with renal diseases.

Key words: laser correlation spectroscopy, pyelonephritis, glomerulonephritis, urolithiasis, children.

ВВЕДЕНИЕ

Используемые в обычной клинической практике методы оценки тяжести патологического процесса, как правило, направлены на идентификацию его с помощью специфических маркеров. Так, лабораторная диагностика синдрома эндогенной интоксикации (ЭИ) основана на определении концентрации мочевины, креатинина, билирубина и других соединений в сыворотке крови. Более универсальными показателями ЭИ являются молекулы средней массы [6] и лейкоцитарный индекс интоксикации [9]. Выраженность воспалительного процесса принято оценивать по изменениям лейкоцитарной формулы, степени повышения СОЭ, выраженности диспротеинемии и концентрации отдельных белков «острой фазы». Оценка иммунного статуса включает определение уровней иммуноглобулинов различных классов, циркулирующих иммунных комплексов, клеточных субпопуляций и т. д. О характере нарушения гликолипидопротеинового обмена судят по концентрации субстратов (холестерина, β -липопротеинов, триглицеридов и др.) [4]. В то же время интегральные методы диагностики предполагают не механическое накопление лабораторных показателей, а исследование их взаимных влияний, сочетаний, связи с клиническими симптомами и корреляции с другими показателями [11]. Среди известных попыток практической реализации интегрального подхода явилось исследование структурообразования при «профильной дегидратации» ряда биологических жидкостей человека [12], оценка структурно-оптических свойств сыворотки крови [1], а также использование программных средств обработки и выявления взаимосвязи между отдельными независимыми параметрами [2]. Однако системность подхода может быть реализована только при условии многопараметровых и многоуровневых технологий. Поэтому разработка автоматизированных и унифицированных комплексов для интегральной оценки различных показателей обмена веществ и иммунитета является приоритетным направлением современной диагностики, позволяющим получить комплексные данные о состоянии организма как целостной многоуровневой системы относительно тяжести и характера локального процесса.

Предлагаемый метод ЛКС, разработанный Санкт-Петербургским институтом ядерной физики РАН совместно с ООО «Интокс» (Санкт-Петербург), основан на изменении спектральных характеристик лазерного излучения в результате светорассеяния при прохождении через дисперсную систему [8]. Данный метод рекомендован МЗ РФ для диагностики субфракционного состава различных биологических жидкостей. Спек-

трометр сопряжен с компьютерной системой, позволяющей быстро осуществить математическую обработку результатов. Обработку данных производят с помощью спектрального анализа случайных процессов, конечной целью которых является построение гистограммы, отражающей процентный вклад в светорассеяние отдельных ингредиентов биологической жидкости, различающихся по гидродинамическим размерам в диапазоне от 1 до 10 000 нм. Это позволяет интерпретировать молекулярную природу сдвигов в интегральной системе гомеостаза.

Целью настоящего исследования явилось изучение информативности ЛКС сыворотки крови для определения тяжести течения различных заболеваний почек у детей.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Всего методом ЛКС обследованы 97 детей с различными заболеваниями почек: 46 — с гломерулонефритом (ГН), 29 — с пиелонефритом (ПН) и 22 — с мочекаменной болезнью (МКБ). Группу пациентов с ГН составили: 13 детей с ГН с ГНМИ в возрасте от 3,9 до 13 лет; 24 ребенка (от 5 до 15 лет) с различными клиническими вариантами хронического гломерулонефрита (ХГН) — 2 — с ХГН с нефротическим синдромом (НС), 7 — с НС и гематурией, 10 — с НС, гематурией и гипертензией; 9 детей (от 3,8 до 16 лет) — с острым ГН с НС. Во всех случаях диагноз был подтвержден результатами полного клинико-лабораторного обследования в условиях нефрологического стационара.

Забор крови у пациентов и получение сыворотки осуществляли общепринятым методом [7]. Полученную сыворотку отбирали в стерильные пластиковые пробирки типа «Эппендорф», быстро замораживали при температуре -20°C и хранили до момента исследования. Перед исследованием пробирки размораживали в термостате при 37°C в течение 30 мин, после чего сыворотку крови разводили в 10 раз стерильным физиологическим раствором и повторно центрифугировали в течение 15 мин при 5000 об/мин. Затем образец в объеме 200 мкл помещали в кювету ЛКС спектрометра и проводили измерение в частотном диапазоне 8192 Гц в количестве 1000 накоплений. Регуляризацию спектра проводили с использованием нелинейной шкалы, после чего соответствие спектра той или иной дискретной семиотической группе устанавливали с помощью программы классификатора «Blood», прилагаемой к прибору.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Предложенная семиотическая классификация ЛКС сыворотки крови предполагает идентификацию 8 различных направлений сдвигов в

обмене веществ и гуморальном иммунитете, которые оцениваются по степени выраженности (начальная, умеренная, выраженная). Принцип классификации подробно изложен в ряде публикаций [5, 10], и мы лишь кратко опишем характеристики его основных групп.

Группа 0 — спектры этой группы условно отнесены к нормологическим, так как с наибольшей частотой встречаются в популяциях, неотягощенных верифицированной патологией. **Группа 1** — аллерго-подобные сдвиги характеризуются тем, что, в зависимости от трех уровней выраженности, в спектре накапливаются биосубстраты с большим гидродинамическим радиусом (от 71 до 150 нм). **Группа 2** — интоксикационно-подобные сдвиги характеризуются накоплением в спектре биосубстратов с малым гидродинамическим радиусом (от 11 до 30 нм). **Группа 3** — катаболически-подобные сдвиги, при которых в спектре преимущественно накапливаются биосубстраты со средним гидродинамическим радиусом (от 31 до 70 нм). **Группа 4** — аутоиммунно-подобные сдвиги, характеризуются тем, что в спектре накапливаются биосубстраты с предельно большим гидродинамическим радиусом (>150 нм). **Группа 5** — дистрофически-подобные сдвиги, характеризующиеся накоплением в спектре биосубстратов с предельно малым гидродинамическим радиусом (до 10 нм). **Группа 6** — смешанные аллергоинтоксикационно-подобные сдвиги характеризуются промежуточной картиной между группами 1 и 2. **Группа 7** — смешанные аутоиммунно-интоксикационно-подобные сдвиги соответствуют промежуточной картине между группами 4 и 2. **Группа 8** — смешанные аллергодистрофически-подобные сдвиги характеризуются промежуточной картиной между группами 1 и 5. Следует отметить, что относительно 0 группы (нормологической) можно выделить два основных направления сдвигов гомеостаза, определяющих формирование остальных групп: при преобладании в сывороточном гомеостазе процессов гидролиза образуются интоксикационно-, катаболически- или дистрофически-подобные сдвиги (в зависимости от характера гидролитических процессов),

а при превалировании процессов синтеза — аллерго- или аутоиммунно-подобные. При смешанных аллергоинтоксикационно-подобных сдвигах, если степень их выраженности находится на начальном (1) или умеренном (2) уровнях, вклад синтетических процессов является более значительным.

Так как целью данного этапа исследования было установление характера гомеостатических сдвигов в зависимости от нозологической формы почечной патологии, мы не учитывали степень выраженности отдельных сдвигов. Весь массив обработанных ЛК-спектров сыворотки крови представлен в табл. 1. Обращает на себя внимание отсутствие «нормологических сдвигов» при изученных заболеваниях почек. И хотя полученный результат является предсказуемым с учетом выявления в данной группе больных той или иной почечной патологии, важно то, что он получен с помощью экспрессного метода ЛКС. Следует отметить, что в общей популяции больных преобладали гидролитически-направленные сдвиги ЛК-спектра (сумма интоксикационно-, катаболически-, дистрофически-подобных гомеостатических сдвигов составила 67%). Как следует из табл. 1, различия по частоте встречаемости отдельных гомеостатических сдвигов при ГН, ПН и МКБ являются дифференциально-значимыми. Гидролитически-направленные сдвиги при ГН составили более $\frac{3}{4}$ от всех регистрируемых (78%), тогда как при ПН — менее половины (44,8%). На этом фоне обратная ситуация наблюдалась относительно сдвигов, при которых преобладали

Таблица 1

Частота встречаемости гомеостатических сдвигов ЛК-спектра сыворотки крови при различных заболеваниях почек у детей

Характер гомеостатических сдвигов в сыворотке крови	По всем нозологиям		Нозологическая форма					
			ГН		ПН		МКБ	
	п	%	п	%	п	%	п	%
Норма	—	—	—	—	—	—	—	—
Аллерго-подобные	11	11,3	4	8,7	6	21	1	4,5
Интоксикационно-подобные	30	31	12	26	5	17	13	59
Катаболически-подобные	25	25,7	19	41	4	13,8	2	9
Аутоиммунно-подобные	1	1	—	—	—	—	1	4,5
Дистрофически-подобные	10	10,3	5	11	4	13,8	1	4,5
Аллергоинтоксикационно-подобные	18	18,5	5	11	10	34,5	3	13,6
Аутоиммунно-интоксикационно-подобные	1	1	1	2,3	—	—	—	—
Аллергодистрофически-подобные	1	1	—	—	—	—	1	4,5
Всего	97	100	46	100	29	100	22	100

процессы синтеза: при ГН они встречались у $1/5$ больных (19,5%), а при ПН — более чем у половины детей (55%). При мочекаменной болезни, так же как и при ГН, преобладали гидролитически-направленные сдвиги (73%), среди которых наибольшую часть составили интоксикационно-подобные (81%). Таким образом, нам удалось выявить связь отдельных направлений гомеостатических сдвигов сывотки крови с той или иной нозологической формой почечной патологии. Отсюда следует, что многопараметровая диагностика системы гомеостаза методом ЛКС является дифференциально-значимой и соответствует характеру основного патологического процесса.

На следующем этапе нам представлялось важным установить, в какой взаимосвязи находятся результаты исследования системы гомеостаза с помощью ЛКС сыворотки крови с другими принятыми в клинической практике лабораторными тестами.

Так, при ГН целый ряд параметров, обычно используемых в клинической практике для диагностики тяжести патологического процесса, оказались не информативными. При исследовании биохимического состава сыворотки крови абсолютно не информативными оказались показатели трансаминаз (во всех случаях были в пределах нормы). Не более информативными оказались и параметры, характеризующие дезинтоксикационную функцию организма: повышение билирубина отмечено у 1 больного (2%), концентрация мочевины была повышенной у 7 пациентов (15%), а креатинина — у 6 (13%); снижение скорости клубочковой фильтрации ниже 80 мл/мин отмечено нами у 5 детей (11%). Ограниченно информативными оказались и некоторые показатели электролитного обмена. У больных с тяжелым рецидивом ГНМИ снижение концентрации общего кальция в сыворотке крови отмечено в 4 наблюдениях (8,7%), а в одном случае — снижение натрия до 125 ммоль/л. Умеренная гиперкалиемия (5,7 ммоль/л) зарегистрирована у ребенка с тяжелым ХГН в стадии II хронической почечной недостаточности (ХПН).

Не более информативными оказались и цитологические показатели периферической крови. Анемия легкой степени отмечалась у 2 детей с тяжелым ГН. Лейкоцитоз был выявлен у 14 больных (30%): у 8 (53%) — с ГНМИ, у 5 детей — с ХГН и у 1 ребенка — с острым ГН. Все дети с ГНМИ на момент обследования получали максимальную дозу преднизолона (2 мг/кг), который, как известно, индуцирует лейкоцитоз. Однако из 20 наблюдений, отнесенных по совокупности клинико-лабораторных данных к наиболее тяжелым, лейкоцитоз обнаруживался

лишь в 6 (30%), что не позволяет использовать данный показатель как критерий тяжести ГН. Повышение СОЭ выше 20 мм/ч было выявлено у 29 больных с ГН (63%), из них — у 17 (85%) с тяжелым течением заболевания; однако предельные значения данного показателя (70 мм/ч) отмечены у ребенка с ГНМИ с положительной динамикой на фоне проводимой терапии.

Итак, обсужденные параметры клинико-лабораторного обследования в лучшем случае изменяются только при тяжелых формах ГН, что свидетельствует об их недостаточной информативности. В этом случае трудно рассчитывать на то, что они могут служить основой объективной экспертизы динамики патологического процесса и эффективности терапевтических мероприятий.

Несколько более информативным показателем оказалась концентрация фибриногена. Повышение уровня фибриногена в плазме крови выше 4 г/л выявлено у 33 детей с ГН (75%), причем у 19 из 20 (95%) — с тяжелым течением заболевания.

Значительно большая информативность для данного контингента больных была выявлена со стороны показателей гликолипопротеинового метаболизма. Снижение уровня общего белка ниже 60 г/л отмечалось у 27 больных (58%), причем у 16 из 20 (80%) — с тяжелым ГН. У всех пациентов с гипопроотеинемией определялись гидролитически-направленные сдвиги гомеостаза, устанавливаемые с помощью ЛКС (интоксикационно-подобные — у 8, катаболически-подобные — у 17 и дистрофически-подобные — у 3). Гипоальбуминемия менее 25 г/л выявлялась у 26 больных, причем у 17 из 20 — с тяжелым гломерулонефритом (85%). Как и в случае с гипопроотеинемией, у всех пациентов с гипоальбуминемией были выявлены гидролитически-направленные сдвиги гомеостаза (интоксикационно-подобные — у 8, катаболически-подобные — у 14 и дистрофически-подобные — у 3). Причем по мере снижения уровня альбуминов снижалась частота встречаемости интоксикационно-подобных сдвигов и увеличивалась частота обнаружения катаболически- и дистрофически-подобных. А все случаи синтетически-направленных сдвигов сопровождалась нормальным уровнем общего белка и содержанием альбуминов выше 25 г/л.

Проявлением катаболической направленности обменных процессов можно считать и часто выявляемую при ГН гиперхолестеринемию и гипер- β -липопротеинемию. Повышение содержания холестерина в сыворотке крови отмечено нами у 27 из 39 пациентов (70%). При этом резко выраженная гиперхолестеринемия (свыше 10 ммоль/л) наблюдалась в 9 случаях (у 7 — с

катаболически-подобными и у 2 — с дистрофически-подобными сдвигами в гомеостазе) при тяжелом течении ГН. Сходные результаты были получены относительно концентрации β -липопротеинов. Повышенный уровень β -липопротеинов имел место в подавляющем большинстве наблюдений (93%). Из 16 случаев с резко выраженной гипер- β -липопротеинемией (более 100 ед.) у 3 детей наблюдался интоксикационно-подобный характер гомеостатических сдвигов, у 10 — катаболически-подобный и у 3 — дистрофически-подобный; все сопровождали тяжелое течение ГН. Другими словами, направленность гомеостатических сдвигов, устанавливаемых с помощью ЛКС сыворотки крови, совпадает с направленностью основных показателей гликолипопротеинового обмена.

На примере ГНМИ нами выявлена отчетливая взаимосвязь выраженности отеочного синдрома с характером гомеостатических сдвигов. Отечный синдром отсутствовал при рецидиве ГН только у 1 ребенка (7%), у 3 детей (23%) отмечалась умеренная пастозность век и голеней, у 6 больных (46%) выявлялись распространенные периферические отеки и у 3 (23%) — периферические отеки сочетались с асцитом. У всех больных с отеками регистрировались только гидролитически-направленные сдвиги ЛК-спектра. Причем при нарастании выраженности отеочного синдрома заметно превалировали катаболически- и дистрофически-подобные сдвиги. Так, в 6 наблюдениях с распространенными периферическими отеками и в 3 наблюдениях сочетания их с асцитом катаболически- и дистрофически-подобные сдвиги отмечены у 6 больных (67%), в то время как, в среднем, по всей популяции они отмечались только в 38%.

Нами также обнаружена зависимость гомеостатических сдвигов при ГНМИ от степени протеинурии. Умеренная протеинурия (до 1 г/сут) была выявлена у 2 из 13 детей (23%), протеинурия от 1 до 3 г/сут — у 2 (15%), от 3 до 10 г/сут — у 6 детей (46%) и выраженная протеинурия (>10 г/сут) — у 3 (23%). Из 9 наблюдений с протеинурией более 3 г/сут в 7 случаях были выявлены катаболически- и дистрофически-подобные сдвиги (78%). Таким образом, проводя корреляцию между выраженностью отеочного синдрома и протеинурии с данными ЛКС сыворотки крови при ГНМИ, можно утверждать, что катаболически- и дистрофически-подобные сдвиги отражают более тяжелое течение заболевания.

В результате проведенного исследования нам удалось проследить выраженную взаимосвязь между направлением гомеостатических сдвигов и тяжестью клинического течения

ГНМИ (тяжестью НС и характером течения заболевания), а именно: при тяжелом НС преобладали дистрофически- и катаболически-подобные сдвиги гомеостаза, при менее тяжелом — интоксикационно-подобные. Это позволяет использовать последовательность гомеостатических сдвигов в качестве экспертной системы оценки эффективности проводимой терапии. С этой целью мы изучили динамику гомеостатических сдвигов у 10 детей с ГНМИ на фоне гормонотерапии (в среднем, через 2 нед).

Как следует из табл. 2, на фоне глюкокортикоидной терапии частота встречаемости катаболически- и дистрофически-подобных сдвигов, расцененных нами как наиболее тяжелых, снизилась в 2,5 раза (с 50 до 20%). Следует учитывать, что подобная динамика была выявлена в течение первых 2 нед лечения преднизолоном, когда протеинурия и отеочный синдром уже отсутствовали, а полной нормализации биохимических показателей еще не произошло. У 2 больных характер сдвигов в процессе лечения не изменился, но по степени выраженности отмечено его снижение. И только в 1 наблюдении мы регистрировали ухудшение (нарастание интоксикационно-подобного сдвига по степени выраженности). При анализе результатов лабораторных исследований у данного ребенка на фоне некоторого улучшения показателей липопротеинового обмена отмечено нарастание уровня аланинаминотрансферазы. Поэтому «ухудшение» гомеостатического сдвига, возможно, связано с побочным эффектом проводимой терапии.

Таблица 2

Динамика гомеостатических сдвигов сыворотки крови у детей с ГНМИ на фоне глюкокортикоидной терапии

Тип гомеостатического сдвига	Период обострения		Период неполной ремиссии	
	Абс. число	%	Абс. число	%
Норма	—	—	1	10
Интоксикационно-подобные	5	50	5	50
Катаболически-подобные	3	30	2	20
Дистрофически-подобные	2	20	—	—
Смешанные алергоинтоксикационно-подобные	—	—	2	20
Всего	10	100	10	100

При ПН также малоинформативными оказались результаты исследования дезинтоксикационной функции. Уровень креатинина и

мочевины был в пределах референтных значений у всех больных, повышенное содержание билирубина было выявлено у 2 пациентов (7%), тимоловой пробы — у 1 (3,5%). Показатели красной крови у всех больных варьировали в пределах нормы, лейкоцитоз отмечался у 5 больных (17%), у 7 пациентов регистрировалась лимфопения (24%), а у 5 — лимфоцитоз (17%).

Относительно более информативными для данной нозологической формы оказались показатели СОЭ и токсической зернистости нейтрофилов. Ни у одного больного с установленной аллерго-подобной формой гомеостатических сдвигов не было обнаружено токсической зернистости нейтрофилов. Вместе с тем, у детей с гидролитически-направленными сдвигами токсическая зернистость была зарегистрирована у каждого второго. Отсюда следует, что токсическая зернистость нейтрофилов соответствует гидролитически-направленному характеру обменных процессов. То же касается и СОЭ: по мере нарастания гидролитических процессов, определяемых ЛКС сыворотки крови, возрастала частота встречаемости повышенного значения данного показателя. Таким образом, мы выявили взаимосвязь между тяжестью патологического процесса при ПН, оцененного по показателям СОЭ и токсической зернистости нейтрофилов, и характером устанавливаемого гомеостатического сдвига (по данным ЛКС сыворотки крови).

Если при ГН только показатели липопротеинового обмена были достаточно дифференциально чувствительными, при ПН — ситуация иная. Ни в одном наблюдении не выявлено гиперхолестеринемии. Концентрация β -липопротеинов была умеренно повышена только у 3 больных. Содержание общего белка во всех наблюдениях было в пределах нормы. Низкоинформативным оказался и уровень альбуминов: у 13 больных он был в пределах нормы (45%), в остальных наблюдениях отмечалась очень умеренная гипоальбуминемия.

Заметно чаще при ПН отмечались сдвиги относительно α_1 - и α_2 -глобулиновых фракций: повышение этих субфракций различной степени выраженности было выявлено у всех детей. Значительная гипер- α_1 - и α_2 -глобулинемия наблюдалась у 14 больных (48%). Напомним, что по всей популяции пиелонефритов гидролитически-направленные сдвиги отмечались у 44,6%, а синтетически-направленные — у 55,4%. Вместе с тем, среди 14 больных с выраженной гипер- α_1 - и α_2 -глобулинемией последние отмечались только у 5 больных (36%), а гидролитически-направленные — у 9 (64%). Более того, из 15 больных, у которых методом

ЛКС сыворотки крови выявлены синтетически-направленные сдвиги (аллерго- и аллергоинтоксикационно-подобные), повышенный уровень α_1 - и α_2 -глобулинов отмечен у 5 пациентов (33%), у больных с интоксикационно-подобными — у 3 (60%), а из 8 больных с катаболически- и дистрофически-подобными сдвигами — у 6 (75%). Если учесть, что концентрация α_1 - и α_2 -глобулинов возрастает параллельно тяжести ПН, то мы имеем тоже соответствие относительно характера ЛКС-сдвигов: наиболее тяжелые катаболически- и дистрофически-подобные сдвиги, встречающиеся по всей популяции больных с ПН у каждого четвертого (27,6%), при гипер- α_1 - и α_2 -глобулинемии встречаются чаще, чем у $2/3$ (75%), т. е. почти в 3 раза чаще. β - и γ -глобулиновые фракции оказались более резистентными. Таким образом, нами установлена взаимосвязь выявляемых при ПН гомеостатических сдвигов с отдельными показателями белкового обмена.

Протеинурия при ПН, как правило, умеренная, но ее степень отражает тяжесть поражения почек. В нашем случае следовой уровень протеинурии (до 0,033 г/л) в общем анализе мочи был выявлен у 11 детей (38%), у остальных он превышал 0,066 г/л. Из 13 больных с установленными гидролитически-направленными сдвигами протеинурия выше 0,066 г/л была выявлена у 10 больных (77%), а из 16 больных с синтетически-направленными сдвигами — только у 8 (50%). При этом в 2 случаях с протеинурией более 0,5 г/л наблюдался дистрофически-подобный гомеостатический сдвиг (отнесенный нами к наиболее тяжелым).

Характерным проявлением мочевого синдрома при ПН является лейкоцитурия. По нашим данным, незначительная лейкоцитурия (до 10 в п/з) выявлена у 5 больных (17,2%), более значительная (до 50 в п/з) — у 10 (34,5%) и резко выраженная (все п/з) — у 14 пациентов (48%). Нами не обнаружено особых различий в зависимости от степени лейкоцитурии между группами с гидролитически-направленными и аллерго-, аллергоинтоксикационно-подобными сдвигами. Возможно, это связано с тем, что лейкоцитурия в большей степени отражает выраженность местного воспалительного процесса в мочевыводящей системе.

Одним из принятых в клинической практике интегральных критериев оценки тяжести патологического процесса при ПН является степень активности, которая устанавливается по совокупности клинико-лабораторных данных с учетом выраженности интоксикационного, болевого и дизурического синдромов, воспалительных изменений со стороны крови и харак-

тера мочевого синдрома. В нашем случае по мере увеличения степени активности ПН возрастал вклад гидролитически-направленных гомеостатических сдвигов (I степень — 28,5%, II—III степень — 57%). А для синтетически-направленных сдвигов гомеостаза отмечалась обратная закономерность (I степень — 83%, II—III степень — 17%).

На наш взгляд, полученный результат достаточно явно демонстрирует связь между тяжестью клинического течения ПН и характером гомеостатических сдвигов сыворотки крови, устанавливаемых методом ЛКС.

При МКБ также малоинформативным оказались большинство данных клиничко-лабораторного обследования. Клинические проявления болезни при отсутствии активного воспалительного процесса были очень скудные. Температурная реакция, артериальное давление у всех детей были в пределах нормы; дизурических явлений не отмечалось; лишь у 1 ребенка обнаруживалась болезненность при пальпации по ходу мочеточников.

Параметры, характеризующие дезинтоксикационную функцию организма, такие как мочевины и креатинин, были в пределах нормы у всех детей; уровень билирубина был повышен у 3 пациентов (13,6%) а концентрация мочевой кислоты — у 5 (23%). Скорость клубочковой фильтрации была незначительно снижена у 2 детей (9%). Ограниченно информативными оказались и показатели минерального обмена: повышение концентрации общего кальция (до 2,8 ммоль/л) было отмечено только в 1 наблюдении, а снижение уровня фосфора ниже 1,2 ммоль/л — у 5 больных (23%).

Нами также не обнаружено значительных изменений со стороны периферической крови: показатели красной крови у всех пациентов были в пределах нормы; лейкоцитоза не выявлено ни у одного ребенка и только у 3 (13%) больных отмечался лимфоцитоз. Уровень СОЭ был повышен очень незначительно (до 14 мм/ч) только у 1 ребенка с сопутствующим ПН.

При изучении характера липопротеинового метаболизма у данной категории больных выявлено, что концентрация общего белка и альбуминов была в пределах нормы у всех детей. У всех пациентов отмечалось умеренное повышение α_1 - и α_2 -субфракций глобулинов. Малая динамика отмечалась и со стороны показателей липидного обмена. Повышение холестерина и β -липопротеинов оказалось не характерным для данной категории больных, напротив, в половине случаев имелась тенденция к некоторому снижению данных показателей.

Протеинурия более 0,1 г/л в общем анализе мочи была выявлена лишь у 2 детей с круп-

ными конкрементами в почке и сопутствующим ПН. Умеренная лейкоцитурия (до 25 в п/з) была обнаружена только у 2 пациентов с непрерывно рецидивирующим течением ПН. Даже такой патогномоничный для МКБ симптом как гематурия отсутствовал у большинства пациентов (73%). Незначительная гематурия (до 3–5 в п/з) отмечалась у 3 больных (13,6%), умеренная гематурия (до 20 в п/з) — у 2 детей (9%) и до 50 в п/з — только у 1 ребенка.

Безусловно, что столь стертая симптоматика большинства клиничко-лабораторных показателей, регистрируемых при МКБ, не позволяет обсуждать их относительно ЛК-сдвигов в сывороточном гомеостазе. Среди сравниваемых патологий МКБ относится к числу менее тяжелых для организма в целом. По данным ЛКС, мы можем наблюдать ту же закономерность — преобладающие интоксикационно-подобные сдвиги, как правило, сочетались с более легким течением заболевания. Наиболее тяжелые для организма катаболически- и дистрофически-подобные сдвиги встречались при МКБ почти в 4 раза реже, чем при ГН, и в 2 раза реже, чем при ПН. Аллерго-подобные сдвиги, отражающие напряжение в системах гуморального иммунитета, при МКБ встречались в 4,5 раза реже, чем при ПН, и в 2 раза реже, чем при ГН. А высокая частота встречаемости интоксикационно-подобных сдвигов, резко превосходящая встречаемость тех же сдвигов при ГН (в 2,5 раза) и ПН (в 3,5 раза), отражает скорее всего тот факт, что в основе возникновения МКБ лежат метаболические нарушения преимущественно минерального обмена, которым часто сопутствует повышенная гидролитическая активность крови. Это подтверждается имеющимися в литературе данными об усилении перекисного окисления липидов, повышении общей фосфолипазной активности у больных с МКБ и их родственников, приводящих к развитию мембранодеструктивных процессов [3]. По-видимому, эти сцепленные с конституцией проявления генетически детерминированы на уровне регуляции водно-солевого обмена.

Таким образом, по большинству критериев выявленная нами связь отдельных гомеостатических сдвигов ЛК-спектра сыворотки крови с различными клиничко-лабораторными параметрами, используемыми в практике для дифференциальной диагностики и оценки тяжести патологического процесса, демонстрирует преимущества ЛКС как более экспрессного, автоматизированного и не менее информативного метода, чем комплекс клиничко-лабораторных тестов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты клинической апробации ЛКС сыворотки крови у детей с различной почечной патологией позволяют утверждать, что регистрируемые сдвиги гомеостаза являются дифференциально-значимыми и отражают тяжесть основного патологического процесса при изученных заболеваниях почек у детей. Так, при ГН с наибольшей частотой встречались гидролитически-направленные сдвиги сывороточного гомеостаза. Выявленная взаимосвязь сдвигов ЛК-спектра с нарушением липопротеинового обмена предполагает, что ведущим механизмом, формирующим гомеостатический сдвиг при ГН, является катаболически-направленный дисбаланс гликолипопротеинового метаболизма. При этом по степени нарастания тяжести этих нарушений можно обозначить следующее направление гомеостатических сдвигов: норма → алергоинтоксикационно-подобные → интоксикационно-подобные → катаболически-подобные → дистрофически-подобные. Подобное утяжеляющее направление гомеостатических сдвигов предполагает следующий механизм развития патологического процесса при ГН: первичные алергоинтоксикационно-подобные сдвиги трансформируются в интоксикационно-подобные с последующим нарушением в гликолипопротеиновом метаболизме (катаболически-подобные сдвиги), приводящим, в конечном счете, к развитию тканевой дистрофии.

В случае ПН индукция гидролитически-направленных сдвигов имеет другую природу и связана в основном с изменением α_1 - и α_2 -субфракций глобулинов. Высокая частота встречаемости при ПН алерго- и алергоинтоксикационно-подобных сдвигов, при которых, наряду с накоплением продуктов гидролиза, происходит увеличение вклада крупномолекулярных частиц, предполагает модификацию иммунного ответа на воспалительный очаг инфекционного генеза.

Преобладающие при МКБ интоксикационно-подобные сдвиги, по-видимому, являются результатом генетически детерминированной повышенной гидролитической активности крови, приводящей к развитию метаболических нарушений.

Несмотря на различный генез индуцированных в гомеостазе сдвигов, приводящий к различному характеру наиболее часто встречающихся вариантов (см. табл. 1), регистрируемые при помощи ЛКС сдвиги в большей степени соответствуют тяжести патологического процесса. Поэтому, обсуждая значимость самих показателей гомеостаза, устанавливаемых с помощью ЛКС сыворотки крови, мы не со-

средотачивали основное внимание на их дифференциальной значимости. Система гомеостаза, одна из ведущих в саногенезе, может и должна перестраиваться под влиянием этиологического фактора. Но главное то, что характер и степень выраженности этих перестроек в целом определяют степень напряженности систем саногенеза, в первую очередь ответственного за резистентность организма к тому или иному причинному фактору. Вот почему, на наш взгляд, выраженность гомеостатических сдвигов может служить объективным критерием тяжести течения патологического процесса. На основании результатов исследования, мы установили, что степень информативности апробируемого метода в определении тяжести патологического процесса и экспертизе эффективности терапевтических мероприятий по крайней мере не меньшая, чем при проведении комплексного клинко-лабораторного обследования, значительно более трудоемкого и менее динамичного.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Многопараметровая диагностика системы гомеостаза методом ЛКС является дифференциально чувствительной и соответствует характеру основного патологического процесса при различных заболеваниях почек у детей.

2. Данный способ оценки системы гомеостаза предопределяет диагностику тяжести патологического процесса и, следовательно, может лежать в основе экспертизы эффективности проводимой терапии.

3. ЛКС является более экспрессным и высокоавтоматизированным, менее затратным и не менее информативным методом, чем целый комплекс общепринятых клинко-лабораторных тестов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Базарный В.В., Зыкина О.В., Трифонова Е.Б. Оценка структурно-оптических свойств сыворотки крови: патогенетическое и диагностическое значение // Клин. лаб. диагностика. — 1997. — № 6. — С. 24–25.
2. Генкин А.А. Программный комплекс ОМИС как инструмент системного анализа клинко-лабораторных данных // Клин. лаб. диагностика. — 1999. — № 7. — С. 38–48.
3. Дильмурадова К.Р., Ахматов А.А., Каримова Н.А. Особенности системы антиокислительной защиты и структурно-функциональное состояние эритроцитарных мембран в семьях детей с мочекаменной болезнью // Педиатрия. — 1987. — № 5. — С. 109–110.
4. Карпищенко А.И. Медицинские лабораторные технологии: Справочник. — Т. 2. — СПб.: Интермедика, 1999. — 649 с.
5. Киселев М.Ф., Акеев А.В., Пашков И.А. и др. Лазерная корреляционная спектроскопия плазмы крови для диагностики пострадационных воздействий // Радиационная биология. Радиозоология. — 1999. — Т. 39, № 1. — С. 64–78.

6. Кишкун А.А., Кудинова А.С., Офитова А.Д., Мишурина Р.Б. Значение средних молекул в оценке уровня эндогенной интоксикации // Воен.-мед. журн.—1990.—№ 2.—С. 41–44.

7. Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник / В.В.Меньшиков.—М.: Медицина, 1987.—С. 15.

8. Молекулярно-генетические и биофизические методы исследования в медицине / Ред. Ю.И.Бажора, В.И.Кресюн, В.Н.Запорожан.—Киев: Здоровье, 1996.—205 с.

9. Мустафина Ж.Г., Краморенко Ю.С., Кобцева В.Ю. Интегральные гематологические показатели в оценке иммунологической реактивности организма у больных с офтальмопатологией // Клини. лаб. диагностика.—1999.—№ 5.—С. 47.

10. Терновой К.С., Крыжановский Г.Н., Мусийчук Ю.И. и др. Классификация результатов исследования плазмы крови с помощью лазерной корреляционной спектроскопии на основе семиотики предклинических и клинических состояний // Укр. биохимич. журн.—1998.—Т. 70, № 3.—С. 53–65.

11. Федорович В.Ю. Лабораторная интегральная диагностика: перспективы развития в условиях России на рубеже веков // Клини. лаб. диагностика.—1999.—№ 9.—С. 14.

12. Шатохина С.Н., Шабалин В.Н. Профильная дегидратация биологических жидкостей // Клини. лаб. диагностика.—1999.—№ 9.—С. 38.

Поступила в редакцию 14.06.2000 г.

© Коллектив авторов, 2000
УДК 616.61-07:616.98:576.851.2

Т.В. Антонова, А.З. Кутманова, В.Е. Те

ПОРАЖЕНИЕ ПОЧЕК ПРИ БРУЦЕЛЛЕЗЕ

T.V. Antonova, A.Z. Kutmanova, V.E. Te

LESION OF THE KIDNEY IN BRUCELLOSIS

Кафедра инфекционных болезней и эпидемиологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Россия; кафедра инфекционных болезней Кыргызской государственной медицинской академии, г. Бишкек

РЕФЕРАТ

Представлен анализ клинико-лабораторных признаков поражения почек у 2070 больных бруцеллезом в эндемичном регионе — Кыргызской республике. У части больных изучена динамика циркулирующих аутоантител (ЦААТ) к почечной ткани, в 12 случаях проведена диагностическая пункционная биопсия почек. Поражение почек при бруцеллезе отличается малосимптомностью, с большим постоянством встречаются протеинурия, гематурия, УЗИ-признаки патологии. С большой частотой и в высоких титрах ЦААТ обнаруживаются при острой и хронической форме инфекции, их роль в патологии почек преимущественно реализуется при хроническом бруцеллезе. По результатам морфологического исследования обнаружено преобладание мембранно-пролиферативного гломерулонефрита.

Ключевые слова: бруцеллез, почки, клинические проявления, морфология, аутоантитела.

ABSTRACT

An analysis of clinical and laboratory symptoms of lesions of the kidneys in 2070 patients with the history of brucellosis in the endemic region of Kyrgyz Republic is presented. In part of the patients the dynamics of circulating autoantibodies (CAAB) to the renal tissue was studied. In 12 cases the diagnostic needle biopsy was performed. Lesions of the kidneys in brucellosis have few symptoms. Proteinuria, haematuria, US signs of pathology are most frequent of them. High rate and high titers of CAAB were revealed in acute and chronic forms of infection, their role in renal pathology being predominantly realized in chronic brucellosis. Results of the morphological studies have shown the prevalence of membrane-proliferative glomerulonephritis.

Key words: brucellosis, kidneys, clinical manifestations, morphology, autoantibodies.

ВВЕДЕНИЕ

Почки нередко вовлекаются в патологический процесс при инфекционных заболеваниях. Разнообразны механизмы их поражения, в широких пределах колеблются клинические проявления, а также выраженность и значимость нарушений функций почек для лечения и исходов заболевания. Частыми проявлениями инфекционного процесса являются синдром общей интоксикации и лихорадка, которые закономерно сопровождаются функциональной (преходящей) протеинурией. Фебрильная температура тела может приводить к нарушениям водно-электролитного обмена, что также отражается на функции почек. В ряде случаев патогенетически обоснованным проявлением инфекционного заболевания является синдром острой почечной недостаточности (ОПН). Преренальная форма ОПН не связана с непосредственным поражением почек возбудителем инфекции или его токсинами. Она развивается в результате нарушения почечного кровотока у

больных с дегидратационным или инфекционно-токсическим шоком. Инфекционно-токсический шок с ОПН наблюдается при бактериальных (менингококковая инфекция, брюшной тиф, лептоспироз), вирусных [грипп, геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС)], риккетсиозных (сыпной тиф), протозойных (малярия) заболеваниях. Дегидратационный шок с признаками ОПН осложняет течение холеры, гастроинтестинальных форм сальмонеллеза и др. [3]. В этих случаях симптомокомплекс ОПН развивается на фоне манифестных тяжелых форм заболевания, чаще во II–III стадиях шока.

При инфекционных заболеваниях следует учитывать возможность развития ренальной формы ОПН, возникающей вследствие первичного повреждения нефрона, эндотелия почечных канальцев микроорганизмами и продуктами их жизнедеятельности, иммунными комплексами (ГЛПС, желтая лихорадка, лептоспироз). Ее причиной могут быть расстрой-

ства микроциркуляции, гемолитико-уремический синдром (малярия). Синдром ОПН развивается при тяжелых септических формах инфекционных болезней с формированием септических очагов в почках (сап, сибирская язва, чума и др.).

Известно, что при бруцеллезе в патологический процесс вовлекаются практически все органы и системы. Эта зоонозная инфекция склонна к хроническому течению, характеризуется длительной лихорадкой, поражением опорно-двигательного аппарата, сердечно-сосудистой, нервной, мочеполовой и других систем организма.

Бруцеллы характеризуются высокой способностью к инвазии и внутриклеточному паразитированию. При их разрушении выделяется эндотоксин. Бруцеллы проникают через кожу или слизистые оболочки и по лимфатическим путям поступают в лимфатические узлы, где могут длительно сохраняться и приводить к иммунной перестройке организма.

Из лимфатических узлов возбудитель поступает в кровь и распространяется по всему организму, что соответствует острому периоду болезни. Из крови бруцеллы захватываются клетками системы мононуклеарных фагоцитов различных органов с формированием в них метастатических очагов инфекции. В этот период происходит выраженная иммунная перестройка организма, что имеет важное значение в патогенезе заболевания. В большинстве случаев иммунный ответ не обеспечивает санацию организма от возбудителя. Бруцеллы длительно сохраняются в метастатических очагах, из которых происходит повторная многократная диссеминация возбудителя в организме с развитием реактивно-аллергических изменений и хронизацией процесса.

Хроническое течение заболевания имеет характер хронического сепсиса.

Исходом бруцеллеза может быть фаза остаточных явлений — резидуального метаморфоза. При этом возможно рассасывание воспалительных образований либо формирование стойких необратимых рубцовых изменений в пораженных органах и тканях. Основные патогенетические изменения при бруцеллезе сводятся к неспецифическим воспалительным и дегенеративным процессам в органах и тканях, гиперергическим реакциям, цирротическим изменениям органов и тканей.

В диагностике бруцеллеза очень большое значение имеет эпидемиологический анамнез. При подозрении на бруцеллез необходимо установить возможность профессионального или бытового заражения. Источником инфекции является крупный или мелкий рогатый скот,

свиньи. Наиболее опасны эпизоотии бруцеллеза среди овец и коз. Заражение человека обычно происходит алиментарным путем (при употреблении мяса и молочных продуктов — сырое молоко, сыр, брынза), а также контактным путем при уходе за больными животными и обработке сырья животного происхождения (профессиональные группы риска — ветеринары, зоотехники, доярки, пастухи, работники мясокомбинатов).

Как краевая патология, бруцеллез сохраняет свою значимость в азиатских регионах страны, в Закавказье, что следует учитывать при сборе анамнеза.

Бруцеллез представляет сложную проблему для практического здравоохранения, особенно для эндемичных регионов. В Российской Федерации в последние годы регистрируются 0,30–0,31 случаев впервые выявленного бруцеллеза на 100 тыс. населения (445–460 случаев в год). Вместе с тем, Кыргызская республика относится к гиперэнзоотическим зонам, где ежегодно регистрируют 890–1000 случаев заболеваний на 100 тыс. населения. При этом в 80% случаев формируются хронические формы инфекции с инвалидизацией 30% больных.

В литературе достаточно хорошо освещены поражения костно-суставной, нервной, урогенитальной систем при бруцеллезе [1, 2, 5], в то время как данные о вовлечении в патологический процесс почек весьма скудные [8] и нуждаются в изучении.

Целью исследования было выявление клинико-лабораторных проявлений поражения почек у больных бруцеллезом в условиях эндемичного очага.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ клинико-лабораторных проявлений бруцеллеза у 2070 больных, госпитализированных в Республиканскую клиническую инфекционную больницу (г. Бишкек) в период с 1992 по 1996 г. Преобладали мужчины (71%) молодого возраста (67,3%, до 40 лет).

Наряду с общеклиническим обследованием, диагностику почечной патологии осуществляли с помощью пробы по Зимницкому, Нечипоренко, оценки формулы мочевого осадка, а также УЗИ почек.

В комплекс иммунопатологических исследований (408 больных) включено определение циркулирующих антител (ЦААТ) к почечной ткани по методике Т.А.Алексеевой (1963) в модификации А.И.Николаева. Пункционная биопсия почек произведена у 12 больных чрескожным методом R.Kark. Полученный биопсийный материал изучен с применением светооптического метода исследования.

Среди обследованных были 819 больных с острой формой бруцеллеза, преимущественно средней тяжести, у 45,9% из них зарегистрирован септический компонент. Подострая форма диагностирована у 395 больных и хроническая — у 856 больных.

Диагноз верифицирован по результатам реакции агглютинации Райта и Хеддельсона, РПГА с бруцеллезным антигеном, а также бактериологическим методом.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На фоне разнообразных клинических проявлений инфекции удалось выявить жалобы больных на периодически возникающие одно- и двусторонние боли в поясничной области, чаще при хронической форме бруцеллеза (при хронической — 13,7%, при острой — 9,2%). Болезненность при поколачивании по XII ребру определялась, соответственно, в 9,8% и 8,7% случаев. Периодическое изменение цвета мочи (макрогематурия) отмечалось у 9,4% больных с хроническим и у 4,7% — с острым бруцеллезом. Как правило, перечисленные признаки обнаруживали у одних и тех же больных, что позволило судить о сравнительно редкой клинической манифестации почечной патологии при этой инфекции.

Существенно чаще на поражения почек указывали результаты УЗИ. Так, деформация чашечно-лоханочной системы, нарушения соотношения толщины почечной паренхимы обнаружены у 16% больных с острым и 43% — с хроническим бруцеллезом. В фазе декомпенсации хронического бруцеллеза признаки патологии почек по результатам УЗИ были выявлены у 70% больных.

Существенными оказались изменения в общем анализе мочи у обследованных больных. Протеинурия обнаружена у 53,2% больных с острой и 36,2% — с хронической формами бруцеллеза. При остром бруцеллезе у части больных протеинурия была преходящей на фоне выраженного синдрома общей интоксикации. Среди больных с разными формами бруцеллеза в 33,3% обнаружена микрогематурия и у 6,2% — макрогематурия. Проба Нечипоренко подтвердила наличие микрогематурии, которая наиболее часто выявлялась при хроническом бруцеллезе, так же как и значительная лейкоцитурия (28–30% лимфоцитов в осадке).

У 70% обследованных выявлена гипостенурия с тенденцией к никтурии. Наиболее значительные клинические признаки поражения почек и изменения лабораторных данных наблюдались при хроническом бруцеллезе. Так, например, у 3 больных на фоне хронического бруцеллеза (подтвержденного клинически и

лабораторно) возникли боли в области поясницы, никтурия 2–3 раза, головная боль, слабость, повысилось артериальное давление. Лабораторное обследование позволило диагностировать гломерулонефрит. У одного больного через 2 мес после перенесенного острого бруцеллеза внезапно возник нефритический синдром, сопровождавшийся отеками и повышением артериального давления наряду с изменениями в моче (протеинурия, гематурия). Клинико-лабораторные данные также указывали в пользу гломерулонефрита.

Морфологические исследования позволили диагностировать у 10 больных (3 — с острым и 7 — с хроническим бруцеллезом) мезангиально-пролиферативный гломерулонефрит, характеризующийся расширением мезангия, очаговым утолщением и удвоением базальных мембран участков капилляров, прилегающих к мезангию. Морфологические признаки мезангиально-пролиферативного гломерулонефрита были обнаружены также у 2 больных в резидуальной фазе бруцеллеза (более чем через 2 года после перенесенного острого бруцеллеза).

В развитии гломерулонефрита ведущая роль принадлежит иммунопатологическим реакциям. Как показали наши исследования, частота обнаружения ЦААТ к почечной ткани у больных с острым бруцеллезом была очень высокой ($90,2 \pm 0,03\%$, при значительно повышенном показателе их среднего титра $41,7 \pm 4,8$). В контрольной донорской группе (20 человек) титр антипочечных аутоантител был очень низким ($1,02 \pm 0,01$). Отмечена четкая корреляция высоты титра ЦААТ с тяжестью клинических проявлений заболевания, в частности, с выраженностью септического компонента (при легких формах показатель составил $32,9 \pm 4,55$, при тяжелых — $50,4 \pm 6,23$, $p < 0,01$), и снижение его по мере угасания клинических проявлений и выздоровления. У больных с подострым бруцеллезом частота обнаружения ЦААТ была достоверно ниже $50,0 \pm 0,08$, как и показатели среднего титра $32,0 \pm 4,6$ ($p < 0,01$), а в хроническую стадию болезни происходило увеличение частоты выявления ЦААТ ($92,0 \pm 0,04\%$), и определились высокие их титры ($46,2 \pm 3,5$, $p < 0,001$). При этом высокие титры ЦААТ у больных с хроническим бруцеллезом сочетались со стойким мочевым синдромом.

ОБСУЖДЕНИЕ

Ключевые признаки бруцеллеза — полиорганные поражения и выраженный синдром общей интоксикации определяют закономерную реакцию почек при этой инфекции. Следует отметить, что клинически значимые признаки поражения почек встречаются срав-

нительно редко. Вместе с тем, необходимо учитывать возможность «маскировки» клинических симптомов другими проявлениями болезни, такими типичными для бруцеллеза как неврологические и костно-суставные боли в поясничной области. Лабораторные признаки, а также результаты УЗИ почек позволили выявить их реакцию при бруцеллезе более чем у $1/3$ обследованных, причем чаще при хронической форме инфекции.

Морфологические исследования почек подтвердили развитие гломерулонефрита при этой инфекции, ранее описанного в качестве редкой патологии [6, 7].

Участие аутоиммунных механизмов в развитии бруцеллеза, особенно хронических его форм, не вызывает сомнения [1, 4].

Стойкое сохранение высоких титров аутоантител к почечной ткани при хроническом бруцеллезе, ассоциированное с мочевым синдромом, подтверждает их участие в патогенезе пораженного органа.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Закономерное поражение почек при бруцеллезе и стертость, малосимптомность клинических проявлений обосновывают целесообразность при острой и особенно при хронической инфекции проведения лабораторного и ультра-

звукового исследования почек. Обнаруженные изменения функции почек следует учитывать при определении качества и объема комплексной терапии.

Результаты проведенного исследования обосновывают необходимость исключения бруцеллезной этиологии при первичном выявлении гломерулонефрита.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Белозеров Е.С. Бруцеллез.—Л.: Медицина, 1985.—184 с.
2. Касаткина И.Л., Беклемишев Н.Д. Патогенез поражения суставов при бруцеллезе.—Алма-Ата, 1976.—276 с.
3. Соринсон С.Н. Неотложные состояния у инфекционных больных.—Л.: Медицина, 1990.—256 с.
4. Сыдыков М.С. Вопросы эпидемиологии, клиники бруцеллеза и инвалидности у подростков в эпидемиологически неблагоприятном регионе.—М., 1996.—203 с.
5. Щербак Ю.Ф. Бруцеллез.—М.: Медицина, 1967.—152 с.
6. Elzouki A.Y., Althar M., Mirza K. Brucella endocarditis associated with glomerulonephritis and renal vasculitis // *Pediatric Nephrology*.—1996.—Vol. 10, № 10.—P. 748–751.
7. Gavain J.B., Eugene M., Roux Ch. et al. Brucellose systemique avec glomerulonephrite extramembraneuse // *Sem. Hop.*—1986.—Vol. 62, № 15.—P. 1039–1042.
8. Odeh M., Olivenn A. Acute brucellosis associated with massive proteinuria // *Nephron*.—1996.—Vol. 72, № 4.—P. 688–689.

Поступила в редакцию 25.05.2000 г.

© Ю.С.Михеева, С.С.Астраханцева, 2000
УДК 616.61-085.38-073.27-06:616.12-073.96

Ю.С.Михеева, С.С.Астраханцева

УВЕЛИЧЕНИЕ ИНТЕРВАЛА Q—T КАК ФАКТОР РИСКА АРИТМИЙ У БОЛЬНЫХ, ПОЛУЧАЮЩИХ ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕМОДИАЛИЗОМ

Yu.S.Mikheeva, S.S.Astrakhantseva

PROLONGATION OF THE Q—T INTERVAL AS A RISK FACTOR OF ARRHYTHMIA IN PATIENTS ON CHRONIC HEMODIALYSIS

Отделения гемодиализа и функциональной диагностики Республиканской больницы им. В.А.Баранова, г. Петрозаводск, Карелия, Россия

РЕФЕРАТ

Несмотря на улучшение диализной технологии, больные, получающие лечение хроническим гемодиализом, продолжают умирать преждевременно. Основной причиной смерти являются сердечно-сосудистые заболевания, включая аритмии и внезапную кардиальную смерть вследствие опасных желудочковых нарушений ритма. Увеличение колебаний интервала Q—T сопряжено с ростом риска возникновения желудочковых аритмий.

Мы обследовали 51 больного, получающего лечение хроническим ацетатным гемодиализом. Всем больным выполняли ЭКГ, суточное Холтеровское мониторирование, ЭхоКГ и рутинные биохимические исследования.

Выявлено увеличение показателей колебаний интервала Q—T, особенно в ближайший период после окончания процедуры диализа ($Q—T_{\text{с max}} 498,32 \pm 34,82$ мс, $Q—T_{\text{disp}} 56,67 \pm 24,78$ мс, $p < 0,01$). Поскольку изменение показателей интервала Q—T и дисперсия Q—T отражают негетогенную реполяризацию желудочков, диализные больные могут быть отнесены к группе высокого риска развития аритмий по механизму re-entry и внезапной кардиальной смерти, особенно в постдиализный период.

Ключевые слова: гемодиализ, интервал Q—T, аритмия.

ABSTRACT

Despite improvements in the dialysis technology patients receiving chronic hemodialysis continue to die prematurely. Cardiovascular complications are the main causes of death including arrhythmia and sudden death caused by dangerous ventricular arrhythmia. Increased fluctuations of the Q—T interval are associated with an increased risk of ventricular arrhythmia.

We have examined 51 patients receiving chronic acetate hemodialysis. Standard electrocardiography, echocardiography, 24-hour Holter monitoring and routine biochemistry analyses were performed in all the patients.

The parameters of fluctuations of the Q—T interval and Q—T dispersion were revealed especially at the postdialysis period ($Q—T_{\text{с max}} 498,32 \pm 34,82$ ms, $Q—T_{\text{disp}} 56,67 \pm 24,78$ ms, $p < 0,01$). Since the Q—T dispersion reflects nonhomogeneous ventricular repolarization, hemodialysis patients may be referred to a high risk group of re-entry arrhythmia and sudden death particularly at the postdialysis period.

Key words: hemodialysis, Q—T interval, arrhythmia.

ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые осложнения являются основной причиной смерти диализных больных. Среди них особое место занимают нарушения ритма и внезапная кардиальная смерть. Их предупреждение позволило бы снизить летальность и продлить жизнь больных.

В последние годы большое внимание уделяется взаимосвязи между изменениями интервала Q—T, отражающими различия регионарной реполяризации в сердце, и риском возникнове-

ния нарушений ритма. Таким образом, оценка интервала Q—T может быть индикатором аритмогенного риска и предупреждением о возможности развития опасных желудочковых тахикардий или внезапной кардиальной смерти, в генезе которой также предполагаются желудочковые нарушения ритма высоких грааций, развившиеся внезапно.

В связи с вышеизложенным нами предпринято настоящее исследование, чтобы проследить, насколько достоверно влияние изменений

интервала Q—T на риск развития нарушений ритма, а также выявить факторы, способствующие увеличению интервала Q—T.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследован 51 больной на хроническом ацетатном ГД. М:Ж=22:29. Средний возраст $42,4 \pm 1,8$ года (колебания от 22 до 65 лет). Хронический гломерулонефрит был причиной хронической почечной недостаточности (ХПН) у 36 больных, сахарный диабет (СД) — у 5, хронический пиелонефрит — у 4, поликистоз почек — у 4, интерстициальный нефрит — у 1, нефросклероз вследствие эссенциальной гипертензии — у 1. Длительность диализной терапии составила, в среднем, 38,68 мес. Длительность артериальной гипертензии (АГ) — 8 лет. АГ наблюдалась у 47 больных. Клинические проявления ишемической болезни сердца (ИБС) были у 10 больных. Средний объем ультрафильтрации (УФ) — $2,98 \pm 0,97$, частота УФ — $0,723 \pm 0,4$ л/ч.

Всем больным определялись в сыворотке крови концентрации до и после сеанса гемодиализа (ГД) калия, натрия, кальция, фосфора, мочевины, креатинина, общего белка, общего холестерина, а также гемограмма (табл. 1).

Таблица 1

Основные биохимические характеристики до и после ГД ($\bar{X} \pm m$)

Показатели	До ГД	После ГД	p
Мочевина, ммоль/л	$25,3 \pm 11,5$	$11,4 \pm 9,4$	<0,001
Креатинин, мкмоль/л	970 ± 221	499 ± 74	<0,001
Калий, ммоль/л	$5,4 \pm 0,9$	$3,8 \pm 0,4$	<0,001
Натрий, ммоль/л	140 ± 4	139 ± 2	<0,05
Кальций общий, ммоль/л	$2,04 \pm 0,4$	$2,56 \pm 0,6$	<0,001
Кальций ионизированный, ммоль/л	$0,9 \pm 0,1$		
Фосфор, ммоль/л	$2,6 \pm 0,6$		

Всем больным выполнена электрокардиограмма (ЭКГ) в 12 стандартных отведениях, эхокардиография (ЭхоКГ) на аппарате «Toshiba SSH 140A», а также суточное Холтеровское мониторирование на аппарате «Кардиотехника 4000». Все исследования проводили в плановом порядке, т. е. им не предшествовало ухудшение со стороны сердечно-сосудистой системы. Мониторирование ЭКГ проводили на протяжении 24 ч, включая время, в течение которого проводился сеанс диализа.

Интервал Q—T измеряли во II стандартном отведении от начала комплекса QRS до конца

волны T. При наличии волны U интервал Q—T измеряли до самой нисходящей точки кривой между зубцами T и U. Параллельно рассчитывали интервал Q—T по отведению V_4 до и после сеанса диализа во время суточного мониторирования. Интервал Q—T был скорректирован по частоте сердечных сокращений по формуле Базета: $Q-T_c = Q-T / \sqrt{RR}$. Дисперсия Q—Tс определялась как разница между максимальным и минимальным значениями интервала Q—Tс по крайней мере в 10 отведениях ЭКГ. За норму интервала Q—T принято значение 0,420 с.

Гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) определялась при ЭхоКГ на основании расчета массы миокарда ЛЖ (ММЛЖ) по формуле R.Deveux [6, 7] и ее индексирования к площади поверхности тела — индекса ММЛЖ (ИММЛЖ). За уровень ГЛЖ в нашем исследовании был принят критерий ИММЛЖ, превышающий 130 г/м^2 у мужчин и 110 г/м^2 у женщин [3].

Статистический анализ проводили с помощью методов Стьюдента. За достоверные данные принимались при вероятности $p < 0,05$. Для выявления взаимосвязи между явлениями использовали корреляционный анализ.

РЕЗУЛЬТАТЫ

По результатам исследования у большинства диализных больных значения интервала Q—T значительно превосходили норму. Во всех случаях наблюдалось увеличение продолжительности дисперсии Q—Tс и Q—Tс max после завершения процедуры диализа (табл. 2).

Таблица 2

Результаты ЭКГ у диализных больных до и после ГД ($\bar{X} \pm m$)

Параметры	До ГД	После ГД	p
Q—Tc max (мс)	$471,80 \pm 36,76$	$498,32 \pm 34,82$	<0,010
Q—Tc min	$440,36 \pm 35,88$	$463,66 \pm 27,78$	0,003
Q—Tc disp	$27,82 \pm 15,90$	$40,18 \pm 23,59$	0,010
Q—Tc disp	$34,07 \pm 18,67$	$56,67 \pm 24,78$	<0,001

Используя метод корреляционного анализа, не выявлено взаимосвязи между увеличением интервала Q—Tс и дисперсией интервала Q—T и артериальным давлением, возрастом, полом, продолжительностью диализа, объемом и скоростью ультрафильтрации.

Обнаружено, что у диализных больных с ИБС и с СД средние значения колебаний интервала Q—T превосходят средние показатели изменений интервала Q—T среди общей группы диализных больных ($p < 0,05$) (табл. 3) с увеличе-

Таблица 3

Сравнение значений интервала Q—T у диализных больных ($\bar{X} \pm m$)

Группы больных	Q—Tc max		Q—Tc disp	
	До ГД	После ГД	До ГД	После ГД
Диализные	471,80±36,76	498,32±34,82	27,82±15,90	40,18±23,59
С ИБС	486,22±48,97	520,56±34,52	31±11,5	48,56±21,18
С СД	489,2±41,75	513±32,05	34,8±13,88	46,2±19,73

нием показателей колебаний интервала Q—T после завершения процедуры.

Используя метод корреляционного анализа, выявлена обратная взаимосвязь между изменениями концентрации калия до и после сеанса ГД и изменениями интервала Q—T, включая Q—Tc max, Q—Tc min, Q—Tc disp и Q—T disp, причем между изменением концентрации калия и Q—Tc max взаимосвязь оказалась слабой (коэффициент корреляции $-0,103$), тогда как с остальными показателями изменений интервала Q—T обнаружена полная функциональная взаимосвязь (коэффициент корреляции 1). Не обнаружено взаимосвязи между изменениями концентрации кальция и другими электролитами и изменениями интервала Q—T до и после ГД.

У 33 (65%) больных отмечено усиление тонуса парасимпатической нервной системы, о чем судили по уменьшению величин HF спектра высокочастотного компонента при оценке вариабельности ритма сердца и по уменьшению величины циркадного индекса ($<1,2$) при суточном Холтеровском мониторировании. Тогда как у 18 (35%) отмечалось, напротив, усиление симпатического влияния.

В нашем исследовании у 17 (33%) больных применялись β -блокаторы в качестве монотерапии или в составе комбинированной гипотензивной терапии, при этом отмечены меньшие колебания интервала Q—T (табл. 4).

Среди диализных больных ГЛЖ обнаружена у 45 (88%) с практически равным соотношением женщин и мужчин. У всех больных этой подгруппы регистрируются более высокие значения интервала Q—T, однако, различия в величинах интервала Q—T при сравнении со всей

группой диализных больных оказались недостоверными ($p > 0,05$). Тогда как при сравнении с группой диализных больных без ГЛЖ различия были достоверны ($p < 0,01$). При использовании метода регрессионного анализа установлена слабая прямая взаимосвязь между ИМЛЖ и величинами интервала Q—T ($r = 0,184$).

Сравнение данных колебаний интервала Q—T в зависимости от наличия ГЛЖ и ИМЛЖ приводятся в табл. 5.

Используя метод корреляционного анализа, установлена сильная обратная взаимосвязь между фракцией выброса левого желудочка и значениями интервала Q—Tc max и Q—Tc disp до и после ГД (r от $-0,93$ до $-0,99$).

У диализных больных с нарушениями ритма сердца увеличение показателей интервала Q—T сравнимо со средними показателями в общей группе больных, получающих лечение хроническим диализом (табл. 6). Причем больные только с желудочковыми аритмиями имеют более высокие значения интервала Q—T по сравнению с больными, у которых зарегистрированы как желудочковые, так и наджелудочковые нарушения ритма ($p < 0,001$) (см. табл. 6). Желудочковые нарушения ритма отмечены у 32 больных (63%). Среди них у 26 (81%) отмечались одиночные желудочковые экстрасистолы до 30 в час, что соответствует I категории по классификации B.Lowp, и только у 6 (19%) больных регистрировались парные желудочковые экстрасистолы мономорфные и полиморфные, что соответствует IVA и IVB градации по B.Lowp. У этих больных мы сравнили значения интервала Q—T (табл. 7).

ОБСУЖДЕНИЕ

Наше исследование показало высокие значения интервала Q—T у диализных больных, особенно в ближайшие часы после окончания ГД. Вероятно, оказывает влияние непосредственно сама процедура диализа на увеличение интервала Q—T, поскольку увеличение значений обнаружено во всех группах диализных больных. Одним из вероятных объяснений данного факта является

Таблица 4

Эффект применения β -блокаторов на колебания интервала Q—T ($\bar{X} \pm m$)

Больные	Q—Tc max		Q—Tc min		Q—Tc disp	
	До ГД	После ГД	До ГД	После ГД	До ГД	После ГД
Общая группа	471,80±36,76	498,32±34,82	440,36±35,88	463,66±27,78	27,82±50,90	40,18±23,59
Использующие β -блокаторы	456,78±28,73	464,42±28,96	448,14±36,75	463,72±26,38	23,11±12,35	33,47±16,18

Таблица 5

Сравнительная характеристика групп диализных больных ($\bar{X} \pm m$)

Группы больных	Q—Tc max		Q—Tc disp		ИМЛЖ, г/м ²	ФВ, %
	До ГД	После ГД	До ГД	После ГД		
С ГЛЖ	474,91±37,64	500,74±36,38	29,12±16,56	43,26±25,45	185,37±11,14	62,94±6,8
Без ГЛЖ	460,9±35,25	490,4±31,06	23,3±10,10	36,6±14,49	97,63±6,3	72,42±7,8
Все	471,80±36,76	498,32±34,82	27,82±15,90	40,18±23,59	165,05±7,8	64,1±7,2

Таблица 6

Сравнение значений интервала Q—T у диализных больных ($\bar{X} \pm m$)

Группы больных	Q—Tc max		Q—Tc disp	
	До ГД	После ГД	До ГД	После ГД
Диализные	471,80±36,76	498,32±34,82	27,82±15,90	40,18±23,59
С желудочковыми аритмиями	482,10±43,10	498,4±44,48	25,91±13,62	40,78±21,21
С желудочковыми и наджелудочковыми аритмиями	465,13±33,58	495,78±24,19	24,2±12,09	36,4±17,76

Таблица 7

Сравнение значений интервала Q—T между диализными больными с желудочковыми экстрасистолами I и IV категории по классификации Lown ($\bar{X} \pm m$)

Группы больных	Интервал Q—Tc max		Интервал Q—Tc disp	
	До ГД	После ГД	До ГД	После ГД
С I категорией, n=26	476,13±34,82	496,58±34,97	24,51±14,37	37,66±17,89
С IV категорией, n=6	487,26±43,18	501,13±47,34	26,31±13,64	40,86±22,46
	p=0,01	p=0,05	p=0,05	p=0,03

наличие изменений электролитного состава крови во время проведения процедуры диализа.

Изменение концентрации калия за время проведения сеанса диализа при неизменном содержании калия в составе диализирующего раствора приводит к уменьшению градиента калий в крови больного — калий в составе диализирующего раствора, что вызывает мембранную гиперполяризацию, удлинение интервала Q—T и возрастание риска развития желудочковых аритмий.

Среди электролитных нарушений, возможно оказывающих влияние на увеличение продолжительности интервала Q—T, является изменение концентрации кальция в сыворотке крови. Интересно отметить, что более весомое значение имеет определение кальция ионизированного. Умеренная гипокальциемия, наблюдаемая у диализных больных, включенных в обследование, является одним из механизмов,

приводящих к развитию удлинения интервала Q—T, соответственно с увеличением риска развития нарушений ритма.

Полученные данные сравнимы с данными литературы, в которых указывается влияние электролитных изменений на колебания интервала Q—T до и после проведения диализа, однако методом корреляционного анализа такая взаимосвязь между сравниваемыми параметрами не подтверждается [4, 9, 10], хотя известно, что калий является наиболее важным фактором обеспечения электрической стабильности миокарда, участвует в обеспечении нормальной клеточной возбудимости и передаче импульса. Такие различия, возможно, объясняются большим количеством наблюдений в

нашем исследовании.

Интервал Q—T является мерой продолжительности желудочковой деполяризации и реполяризации. Увеличение значений интервала Q—T отражает неомогенность реполяризации желудочков, различия регионарной реполяризации в сердце. Наличие измененных и интактных клеток в миокарде задерживает желудочковую реполяризацию, что сопровождается удлинением интервала Q—T [1, 4]. Хорошо известно, что регионарная гетерогенность реполяризации прилегающих областей миокарда взаимосвязана с повышенным риском желудочковых тахикардий. Поэтому больные на хроническом ГД, у которых регистрируются повышенные значения интервала Q—T, могут быть отнесены к группе высокого риска развития аритмий прежде всего по механизму re-entry, причем риск их развития возрастает в ближайшие часы после окончания процедуры диализа, так как

возрастают значения интервала Q—T по результатам нашего исследования.

Указания на взаимосвязь между наличием диабета, автономной нейропатии и увеличением значений интервала Q—T приводятся в литературе [5, 11]. Среди наших больных с СД у всех имелись клинические проявления осложнений, обусловленных непосредственно диабетом, включая нейтропатию, ретинопатию, ангиопатию, а также различные метаболические нарушения, которые сами по себе, особенно вегетативная нейропатия, могут являться причиной увеличения колебаний интервала Q—T. А дополняющие данный патологический набор уремический синдром, процедура диализа, электролитные расстройства способствуют увеличению продолжительности интервала Q—T еще в большей степени. Описание в литературе наблюдения о влиянии диабетических метаболических и сосудистых осложнений на развитие скрытой, безболевого ишемии миокарда, которая способствует удлинению продолжительности интервала Q—T, в наших исследованиях не регистрировались.

В последние годы уделяется повышенное внимание взаимосвязи между дисперсией Q—T и ишемическими изменениями, в том числе у больных, получающих лечение хроническим ГД [9]. В нашем исследовании наблюдались более высокие значения колебаний интервала Q—T у больных на диализе с ИБС, что соответствует данным, приводимым в литературе. Однако мы регистрировали достоверно более низкие значения дисперсии интервала Q—T. Причина данного наблюдения связана с широким применением β -блокаторов как в качестве антиангинальных, так и гипотензивных препаратов. Таким образом, у диализных больных с ИБС в связи с увеличением значений интервала Q—T повышен риск развития потенциально опасных аритмий, и этот риск возрастает в ближайшие часы после окончания процедуры диализа. Механизмом, ответственным за повышение значений интервала Q—T у диализных больных с ИБС, является ишемия миокарда, риск которой также возрастает в конце и в ближайшие часы после сеанса ГД. Можно также предположить, что в генезе увеличения значений колебаний интервала Q—T могут играть роль нарушения микроциркуляции или локальный дисбаланс автономной нервной системы, помимо автономного дисбаланса на системном уровне. Литературные сведения о росте риска угрожающих жизни желудочковых тахикардий и внезапной смерти при критическом значении дисперсии Q—Tc disp 80 мс и более характерны для больных с острым трансмуральным осложненным инфарктом миокарда передней локализации [2]. Соответственно, показатели ин-

тервала Q—T у диализных больных с ИБС, но без острого инфаркта миокарда в период обследования, а также без наличия инфаркта миокарда в прошлом, будут значительно меньше.

Более распространенным объяснением патофизиологического механизма развития увеличения колебаний интервала Q—T у диализных больных является влияние нарушенного дисбаланса автономной нервной системы на гетерогенность рефрактерного периода в миокарде. Симпатическая иннервация миокарда не гомогенна. Преобладание парасимпатических влияний у большинства диализных больных можно объяснить широким использованием в качестве гипотензивной терапии β -блокаторов, которые также способствует уменьшению колебаний интервала Q—T.

Литературные данные подтверждают эффект использования β -блокаторов с целью снижения колебаний интервала Q—T и предупреждения риска развития аритмий [4, 10]. При этом нельзя исключить, что использование β -блокаторов для длительного лечения, с одной стороны, позволяет предотвратить реализацию аритмогенного субстрата за счет угнетения тонуса симпатической нервной системы, а с другой стороны, способствует выравниванию негетерогенности реполяризации за счет меньшего укорочения Q—Tc min.

К факторам риска увеличения колебаний интервала Q—T и, соответственно, к факторам риска развития аритмий относится ГЛЖ. Приводятся данные, подтверждающие взаимосвязь между ИМЛЖ и значениями интервала Q—T [8, 9].

У диализных больных поражение миокарда обусловлено многими причинами, включая АГ, ГЛЖ, прогрессирующий атеросклероз, метаболические нарушения вследствие дисбаланса и накопления уремических токсинов, которые приводят к снижению систолической функции сердца и снижению фракции выброса, что сопровождается увеличением показателей колебаний интервала Q—T и сопряжено с ростом риска нарушений ритма по данным литературы [10].

В нашем исследовании мы не встретили ни одного случая желудочковой тахикардии или фибрилляции желудочков при мониторинговании ЭКГ. Можно предположить, что увеличение показателей колебаний интервала Q—T приводит к возникновению угрожающих жизни желудочковых аритмий не столь часто, но служит предиктором опасности их развития. Поэтому, регистрируя повышенные значения колебаний интервала Q—T, должна присутствовать определенная настороженность в плане развития опасных желудочковых аритмий высо-

ких градаций, которые могут привести к серьезным осложнениям со стороны сердечно-сосудистой системы, включая внезапную кардиальную смерть.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенные исследования, с нашей точки зрения, позволяют сделать выводы, что у больных, получающих лечение хроническим ГД, действительно отмечается увеличение показателей колебаний интервала Q—T, особенно в ближайшие часы после окончания процедуры. Механизм, ответственный за увеличенные показатели интервала Q—T у диализных больных, до сих пор остается спорным, а мнения противоречивы. Феномен увеличения показателей интервала Q—T после диализа может быть объяснен аритмогенным эффектом ацетатного диализа. Роль непосредственно процедуры диализа в генезе увеличения интервала Q—T окончательно не ясна и остается открытым вопрос о процедуре диализа как предикторе тяжелых аритмий и внезапной смерти.

Наиболее признанным является мнение о том, что увеличение колебаний интервала Q—T отражает негомогенную реполяризацию желудочков, на развитие которой оказывают влияние электролитные нарушения во время проведения ГД, прежде всего изменения в обмене калия, наличие ИБС, СД и ГЛЖ. Поэтому в ближайшие часы после завершения процедуры диализа увеличенные значения колебаний интервала Q—T могут предупредить об уязвимости миокарда к развитию острой ишемии у диализных больных с ИБС и опасных нарушений ритма по механизму повторного

входа волны возбуждения и внезапной кардиальной смерти.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Мельник М.К., Шилов А.М., Трофимов В.К. и др. Синдром удлинённого интервала Q—T (обзор литературы) // *Клин. вестн.*—1996.—№ 1.—С. 26–29.
2. Пархоменко А.Н., Иркин О.И., Брыль Ж.В. и др. Увеличение дисперсии интервала Q—T электрокардиограммы у больных острым инфарктом миокарда // *Кардиология.*—2000.—№ 8.—С. 24–29.
3. Abergel E., Tase M., Bohlander J. Which definition for echocardiographic left ventricular hypertrophy? // *Am. J. Cardiol.*—1995.—Vol. 75.—P. 489–503.
4. Cupisti A., Galetta F., Morelli E. et al. Effect of hemodialysis on the dispersion of the Q—Tc interval // *Nephron.*—1998.—Vol. 78, № 4.—P. 429–432.
5. Jassal S.V., Coulshed S.J., Douglas J.F. et al. Autonomic neuropathy predisposing to arrhythmias in hemodialysis patients // *Am. J. Kidney Dis.*—1997.—Vol. 30, № 2.—P. 219–223.
6. Devereux R.B., Alonso D.R. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings // *Am. J. Cardiol.*—1986.—Vol. 57.—P. 450–458.
7. Devereux R.B., Reichek N. Echocardiographic left ventricular mass in man // *Am. J. Cardiol.*—1997.—Vol. 55.—P. 613–618.
8. Mayet J., Shahi M., McGrath K. et al. Left ventricular hypertrophy and Q—T dispersion in hypertension // *Hypertension.*—1996.—Vol. 28.—P. 791–796.
9. Morris S.T., Galiatsou E., Stewart G.A. et al. Q—T dispersion before and after hemodialysis // *J. Am. Society Nephrol.*—1999.—Vol. 10, № 1.—P. 160–163.
10. Suzuki R., Tsumara K., Inoue T. et al. Q—T interval prolongation in the patients receiving maintenance hemodialysis // *Clinic. Nephrol.*—1998.—Vol. 49, № 4.—P. 240–244.
11. Wei K., Dorian P., Newman D., Langer A. Association between Q—T dispersion and autonomic dysfunction in patients with diabetes mellitus // *J. Am. Coll. Cardiol.*—1995.—Vol. 26.—P. 859–863.

Поступила в редакцию 19.06.2000 г.

© Коллектив авторов, 2000
УДК 616.61-002:616.12-008.331.1-07:615.825

А.Л.Аляви, А.В.Грачев, И.В.Мостовщикова, Д.А.Бухарбаева

ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ НА ДОЗИРОВАННУЮ НОЖНУЮ ИЗОМЕТРИЧЕСКУЮ ФИЗИЧЕСКУЮ НАГРУЗКУ У БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТЕ И ХРОНИЧЕСКОМ ПИЕЛОНЕФРИТЕ ПО СРАВНЕНИЮ С БОЛЬНЫМИ С ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

A.L.Alavy, A.V.Grachev, I.V.Mostovshchikova, D.A.Bukharbaeva

HEMODYNAMIC REACTIONS TO ISOMETRIC LOAD IN PATIENT WITH ARTERIAL HYPERTENSION IN CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS, CHRONIC PYELONEPHRITIS AS COMPARED WITH ESSENTIAL HYPERTENSION PATIENTS

Кафедра факультетской и госпитальной терапии Первого Ташкентского государственного медицинского института, Узбекистан

РЕФЕРАТ

Обследованы 381 пациент с неосложненной мягкой, умеренной и тяжелой артериальной гипертензией (АГ), 44 пациента с хроническим гломерулонефритом (ХГН), 37 пациентов с хроническим пиелонефритом (ПН_{хр}) и 300 больных с эссенциальной гипертензией (ЭГ), а также 54 практически здоровых лица (ЗЛ). Проводилось изучение гемодинамического ответа больных на дозированную ножную изометрическую физическую нагрузку (ИФН). Пациенты с ХГН и ПН_{хр} имели сниженную по сравнению со ЗЛ и больными с ЭГ толерантность к ножной ИФН. Большинство больных из всех групп АГ имели наиболее адаптивный гемодинамический ответ, проявлявшийся увеличением ударного объема левого желудочка (ЛЖ) в конце периода нагрузки. При проведении пробы с ИФН наиболее успешная гемодинамическая реакция наблюдалась у пациентов с ХГН и ПН_{хр} с мягкой и умеренной АГ, с эхокардиографически «нормальным» типом наполнения ЛЖ независимо от наличия или отсутствия гипертрофии ЛЖ. У этих же пациентов одновременно наблюдалось пропорциональное увеличение ЧСС. Характер гемодинамического ответа у больных с ХГН и ПН_{хр} по данным корреляционного анализа, зависел от диастолических объемов левого предсердия и желудочка, а у больных с ЭГ — также от величины раннего диастолического наполнения ЛЖ.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, эссенциальная, хронический гломерулонефрит, хронический пиелонефрит, физическая нагрузка, ножной жим, левый желудочек, диастолическая функция, эхокардиография, доплероэхокардиография, реография.

ABSTRACT

Under observation there were 381 patients with mild, moderate and severe arterial hypertension (AH), 44 patients with chronic glomerulonephritis (CGN), 37 patients with chronic pyelonephritis (CPN), 300 patients with essential hypertension (EH), and 54 healthy subjects. The reaction of hemodynamics to a dosed isometric physical load (IPL) was studied. The patients with CGN and CPN had reduced tolerance to IPL as compared with healthy subjects and patients with EH. The majority of AH patients had the most adaptive hemodynamic response to IPL expressed as growth of the stroke volume at the end of testing. During an implementation of IPL the most successful reaction was observed especially in CGN and CPN patients with mild and moderate AH, the «normal» type of the left ventricle diastolic filling, and in patients with and without the left ventricular hypertrophy. In the same patients an adaptive hemodynamic response to IPL was simultaneously observed which manifested itself as growing frequency of heart beats. The character of the hemodynamic response to IPL in patients with CGN and CPN based on the correlative analysis depended on the left atrial and ventricular volume, but in the case of EH it depended on early diastolic filling of the left ventricle.

Key words: arterial hypertension, chronic glomerulonephritis, chronic pyelonephritis, essential hypertension, physical load, leg clump, left ventricle, diastolic function, echocardiography, doppler echocardiography, rheography.

ВВЕДЕНИЕ

Синдром АГ часто сопутствует заболеваниям почек, обуславливая высокий процент развития серьезных сердечно-сосудистых осложнений [19, 22]. Различные физические нагрузки постоянно сопутствуют профессиональной и бытовой деятельности человека. Использование в клинической практике стандартизованных функциональных нагрузочных проб позволяет судить о резерве системы гемодинамики и ее адаптации в условиях повышенной посленагрузки [7, 8]. Тем не менее, у больных с АГ с заболеваниями почек в силу активности основного заболевания, тяжелой сопутствующей АГ и выраженных нарушений функции почек, нагрузочные пробы выполняются значительно реже, нежели больным с АГ иного генеза [1]. Среди функциональных нагрузочных проб в клинической практике у больных с АГ в основном используют динамические физические нагрузки [1, 9, 16, 17]. Изометрические физические нагрузки (ИФН) применяют значительно реже, хотя у больных с АГ они вызывают преимущественный рост посленагрузки и другие гемодинамические сдвиги, совпадающие по направленности с уже существующими. Целью нашего исследования явилось выявление особенностей гемодинамических реакций на дозированную изометрическую физическую нагрузку у больных с почечно-паренхиматозными АГ, реализуемыми в исходно различных гемодинамических условиях.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 381 больной с АГ в возрасте от 18 до 60 лет. В 44 случаях причиной АГ был ХГН, у 37 больных с АГ — ПН_{хр}. В качестве группы сравнения выбрана группа из 300 больных с ЭГ. Группа больных с ХГН была несколько моложе больных с ПН_{хр} и ЭГ. Контрольная группа — 54 практически здоровых лица (ЗЛ). Группы больных с АГ были рандомизированы между собой по длительности АГ, составившей среди больных с ХГН, ПН_{хр} и ЭГ $7,2 \pm 5,5$, $7,8 \pm 4,8$ и $7,6 \pm 6,6$ лет ($p=0,719$). В исследование были включены только больные с неосложненным течением АГ. Для группы больных с АГ с заболеваниями почек важным условием было достижение устойчивой клинической ремиссии заболевания, а для ПН_{хр} также — отсутствие вторично сморщенной почки (по данным ультразвукового исследования или экскреторной ренографии). Верификация АГ проводилась по данным клинико-инструментальных исследований, а для больных с ХГН — также по данным пункционной биопсии почки. Среди всех больных с АГ, включенных в исследование, не было больных с уровнем фракции выброса ЛЖ (ФВ_{лж}) менее 50% [14] и уровнем креатинина плазмы крови выше 0,2 ммоль/л [3].

Реакция гемодинамики на изометрическую физическую нагрузку (ИФН) в обследованных группах больных с АГ оценивалась на основании 5-минутной нагрузочной пробы с уровнем ногого жима, равным 50% от максимально возможной силы сжатия (50% МВСС). Пробы выполняли в положении лежа в первую половину дня натощак или через 2 ч после приема пищи в соответствии с рекомендациями РКНЦ [2]. Перед выполнением пробы на протяжении 5 мин проводилась адаптация больного к положению лежа, после чего регистрировали исходные параметры гемодинамики. Далее всем больным с АГ (ХГН, ПН_{хр} и ЭГ), независимо от исходного уровня АГ, а также ЗЛ выполняли 5-минутную ногоую ИФН с 50% МВСС, уровень которой контролировали по шкале ногого динамометра. По протоколу исследования параметры центральной гемодинамики регистрировались в конце 1-, 3-, 5-й минуты нагрузки, а также в конце 1-, 3-, 5-й и 10-й минуты реституции. Величину ударного объема сердца (УО) определяли по данным тетраполярной грудной реографии по методу W.C.Kubicek в модификации Ю.Т.Пушкаря и соавт. [4]. По общепринятым формулам рассчитывали минутный объем кровообращения (МОК), ударный и сердечный индексы (УИ и СИ), общее периферическое сопротивление сосудов (ОПС) и индекс функционирования сердца — ИФС [4, 5]. В контрольных точках исследования также проводили измерение систолического (САД) и диастолического (ДАД) АД ртутным сфигмоманометром по методу Н.С.Короткова. Среднее гемодинамическое АД (АД_{ср}) рассчитывали по формуле ХиКема. На исходном этапе исследования группы больных с почечно-паренхиматозными АГ имели более высокие значения АД покоя. Поэтому реакцию гемодинамики в группах больных с ХГН, ПН_{хр} и ЭГ оценивали не только в целом по группам, но и отдельно для групп мягкой умеренной (АГ—II) и тяжелой АГ (АГ—III) в соответствии с критериями JNC-VI и Комитета экспертов ВОЗ по АГ [15, 23]. Ниже приведено распределение больных в группах в зависимости от тяжести АГ, из которого видно, что в группах больных с АГ с заболеваниями почек чаще по сравнению с группой ЭГ встречаются больные с тяжелой АГ (табл. 1).

42 больным с ХГН, 36 больным с ПН_{хр} и 274 больным с ЭГ были выполнены эхокардиографическое (ЭхоКГ) и доплер-ЭхоКГ исследования, которые проводили на эхокардиографе Toshiba-SSH 60A (Япония) по методике Американской Ассоциации эхокардиографии [12, 13]. По данным ЭхоКГ, оценивали конечно-диастолический объем ЛЖ (КДО) и его индекс (ИКДО), а также объем и индекс объема левого

Таблица 1

Распределение больных по тяжести гипертензии

Больные	АГ	
	I-II (%)	III (%)
ХГН	7 (15,9)	37 (84,1)
ПН _{хр}	13 (35,1)	24 (64,9)
ЭГ	213 (71)	87 (29)

предсердия (ИО_{лп}) [21], массу миокарда ЛЖ (ММ_{лж}) и ее индекс (ИММ_{лж}) [11], относительную толщину стенок миокарда (ОТС) ЛЖ [10]. В качестве эхокардиографических критериев ГЛЖ использовали величину ИММ_{лж} ≥ 134 г/м² у мужчин и ≥ 110 г/м² у женщин [8]. При распределении больных в группах, в соответствии с данными критериями, ГЛЖ чаще выявлялась в группе ХГН, как в группе с наиболее высокими уровнями АД покоя. Распределение больных в группах ХГН, ПН_{хр} и ЭГ в зависимости от наличия или отсутствия ГЛЖ представлено ниже (табл. 2).

Таблица 2

Распределение больных по наличию ГЛЖ

Больные	С ГЛЖ (%)	Без ГЛЖ (%)
ХГН	22 (52,4)	20 (47,6)
ПН _{хр}	14 (38,9)	22 (61,1)
ЭГ	77 (28,1)	197 (71,9)

В обследованных нами группах больных с АГ при ХГН, ПН_{хр} не наблюдалось статистически достоверных различий по частоте выявления ГЛЖ.

Среди индексов диастолической функции (ДФ) ЛЖ оценивали продолжительность изоволюмической релаксации (ФИР), максимальные скорости раннего диастолического наполнения (Е) и предсердного наполнения (А), их отношение (Е/А). Реакцию гемодинамики на ИФН у больных с АГ мы также рассматривали в зависимости от исходного состояния диастолического наполнения ЛЖ. В зависимости от характера диастолического наполнения ЛЖ выделяли следующие варианты диастолической дисфункции (ДД) ЛЖ: при соотношении Е/А ≤ 1 — «гипертрофический» тип наполнения ЛЖ (ТДД-II), при соотношении Е/А > 1 — «нормальный» и «псевдонормальный» типы наполнения ЛЖ (ТДД-I) [2]. Ниже приведем распределение больных с АГ в группах наблюдения в зависимости от ТДД, которое достоверно не различалось во всех трех группах наблюдения, хотя «гипертрофический» тип ДД наблюдался нами чаще у больных с ХГН (табл. 3).

Таблица 3

Распределение больных по ТДД

Больные	ТДД	
	I (%)	II (%)
ХГН	23 (54,8)	19 (45,2)
ПН _{хр}	25 (69,4)	11 (30,6)
ЭГ	183 (67,5)	88 (32,5)

Мы также изучали характер гемодинамического ответа больных с АГ на ИФН при ХГН, ПН_{хр} и ЭГ в зависимости от пола больных.

Для выявления различий между параметрами центральной гемодинамики между тремя группами АГ (при ХГН, ПН_{хр} и ЭГ) до выполнения ИФН, на этапах ИФН и в периоде релаксации был применен метод дисперсионного анализа ANOVA [6]. При оценке достоверности отличий в парах АГ—ЗЛ, а также при сравнении изменений параметров гемодинамики на этапах ИФН по сравнению с их уровнем до пробы использована величина t-критерия для парных и непарных наблюдений. Для выявления детерминант реакции АД на ИФН, а также характера влияния реакции АД на уровень ММ_{лж} и характер индексов ремоделирования ЛЖ проводился парный корреляционный анализ. Вычисления производили с помощью стандартных пакетов «Statistica v. 4.3» и «Exel 5.a».

РЕЗУЛЬТАТЫ

Среди больных с АГ наибольшие значения ММ_{лж} имели больные с ХГН в сравнении с больными с ПН_{хр} и ЭГ, а абсолютные значения ММ_{лж} в группах составили, соответственно, $251,0 \pm 83,5$ г, $220,0 \pm 68,8$ г и $224,0 \pm 55,1$ г ($p=0,044$). Больные с почечно-паренхиматозными АГ по сравнению с больными с ЭГ характеризовались достоверно более высокими значениями КДО ЛЖ и ИО_{лп}, но менее выраженными нарушениями спектра диастолического наполнения ЛЖ, а также меньшим по сравнению с больными с ЭГ замедлением активной релаксации и большими величинами волны Е диастолического наполнения ЛЖ, которые обусловлены как гемодинамическими, так и патофизиологическими особенностями становления и прогрессирования АГ при заболеваниях почек.

Особенности внутрисердечной гемодинамики, выявленные нами в группах больных с АГ при ЭхоКГ-исследовании, определяли и характер гемодинамического ответа на ИФН. Переносимость пробы у больных была хорошей, только у одного больного с ПН_{хр} с тяжелой АГ на 4-й минуте ИФН возникли сильная головная боль и головокружение, сопровождавшиеся подъемом АД до 290/165 мм рт. ст. и появлени-

ем одышки (проба была прекращена досрочно), в одном случае у больного с ЭГ мы наблюдали короткий пароксизм суправентрикулярной тахикардии (купировался самостоятельно), других осложнений пробы с ножной ИФН нами выявлено не было. Тем не менее, больные с почечно-паренхиматозными АГ показали достоверное снижение толерантности к ИФН во время выполнения пробы, об этом говорят более низкие показатели нагрузки, выполняемой больным с АГ при ХГН и ПН_{хр} по сравнению с больными с ЭГ: $41,0 \pm 7,2$ кг, $39,9 \pm 9,5$ кг и $47,5 \pm 7,6$ кг ($p < 0,001$). Аналогичные закономерности в отношении толерантности к ИФН у больных с ХГН и ПН_{хр} прослеживаются при анализе проб с ИФН у больных с АГ в зависимости от тяжести АГ, наличия ДД ЛЖ, ГЛЖ и пола.

Гемодинамические эффекты выполненной ножной ИФН по полным группам больных с ХГН, ПН_{хр} и ЭГ, а также в зависимости от исходного состояния гемодинамики и с учетом половых особенностей представлены в табл. 4–6.

ОБСУЖДЕНИЕ

Реакция гемодинамики на ИФН у больных с АГ носила выраженный гипертензивный характер, что проявлялось во всех группах наблюдения независимо от почечного или эссенциального генеза АГ. В то же время больные с АГ при ХГН и ПН_{хр} имели не только более тяжелую АГ в покое, но и характеризовались более значительным по сравнению с больными с ЭГ приростом АД_{ср} при ИФН, составившим, соответственно, $22,5 \pm 9,5$ мм рт. ст. ($17,1 \pm 7,1\%$, $p < 0,001$), $24,2 \pm 12,8$ мм рт. ст. ($18,8 \pm 9,9\%$, $p < 0,001$) и $16,4 \pm 11,4$ мм рт. ст. ($14,2 \pm 10,2\%$, $p < 0,001$), $p_{anova} < 0,001$, в то время как у ЗЛ прирост АД_{ср} составил всего $12,3 \pm 8,8$ мм рт. ст. ($14,2 \pm 10,4\%$, $p < 0,001$). Подобная динамика также прослеживалась у больных с мягко-умеренной и тяжелой АГ, а также у больных с АГ с ДД ЛЖ I и II типа, при ГЛЖ и при ее отсутствии. Наиболее высокие абсолютные значения АД_{ср} на максимуме ИФН наблюдались нами у больных с ХГН, ПН_{хр} и ЭГ с исходно тяжелой АГ и признаками ГЛЖ, но при этом не зависели от пола больных. У больных с АГ почечного генеза также не наблюдалось отличий реакции АД_{ср} на ИФН и от ТДД ЛЖ в противоположность больным с ЭГ, у которых при ТДД-II по сравнению с пациентами с ТДД-I наблюдался более выраженный рост АД_{ср}. Вероятно, это может быть объяснено различием механизмов, обуславливающих рост АД и развитие ДД у больных с ХГН и ПН_{хр}, в то время как у больных с ЭГ эти механизмы имеют общие точки сопряжения, например, нарушение обмена Ca^{2+} в сосудистой стенке и миокарде ЛЖ. Больные с почечно-парен-

химатозными АГ в сравнении с больными с ЭГ характеризовались и более замедленным восстановлением АД (при ХГН и ПН_{хр} оно наблюдалось к 10-й минуте отдыха, а у больных с ЭГ — уже к 3-й минуте релаксации и совпадало с аналогичной реакцией в группе ЗЛ). Проведение корреляционного анализа в группах больных с АГ и ЗЛ (табл. 7) показывает, что у больных с ХГН и ЭГ увеличение посленагрузки (САД и ДАД) является фактором, ответственным как за уровень ММ_{лж}, так и за характер ремоделирования ЛЖ, т. е. способствует формированию его концентрических вариантов.

Неоднозначной была и реакция ЧСС и УИ у больных с почечно-паренхиматозными АГ и больных с ЭГ, хотя на исходном этапе исследования (лежа в покое) группы больных с АГ характеризовались сопоставимыми параметрами УИ и ЧСС. Тем не менее, при меньшем уровне нагрузки больные с ХГН и ПН_{хр} характеризовались по сравнению с больными с ЭГ более выраженным ростом ЧСС, составившим: $12,8 \pm 7,5$ уд/мин ($18,8 \pm 11,4\%$, $p < 0,001$), $13,8 \pm 9,2$ уд/мин ($19,5 \pm 12,9\%$, $p < 0,001$) и $7,9 \pm 8,3$ уд/мин ($11,6 \pm 12,2\%$, $p < 0,001$), $p_{anova} < 0,001$. В группе ЗЛ этот прирост составляет $9,2 \pm 9,5$ уд/мин ($13,3 \pm 14,2\%$, $p < 0,001$). Такое превосходство в реакции ЧСС у больных с АГ почечного генеза сохранялось при всех сопоставляемых исходных состояниях гемодинамики и не зависело от пола больных, а при ХГН и ЭГ также не зависело от тяжести АГ, наличия ДД ЛЖ и ГЛЖ. У больных с ПН_{хр} реакция ЧСС была более выраженной у больных с тяжелой АГ, у больных с ГЛЖ и ТДД-I. В периоде релаксации только в группе больных с ХГН отмечалось замедление восстановления ЧСС к 5–10-й минуте отдыха, в то время как у больных с ПН_{хр} и ЭГ оно наблюдалось к 1-й минуте отдыха и было сопоставимо с аналогичным у ЗЛ. У больных с ХГН восстановление ЧСС было наиболее замедленно при тяжелой АГ, «гипертрофическом» типе ДД ЛЖ и в случае наличия ГЛЖ, а у больных с ПН_{хр} — только при тяжелой АГ.

Больные с АГ при ХГН и ПН_{хр} характеризуются по сравнению с больными с ЭГ более значимым ростом УИ на ИФН, составившим: $10,7 \pm 6,9$ мл/м² ($29,4 \pm 18,8\%$, $p < 0,001$), $8,5 \pm 7,0$ мл/м² ($22,2 \pm 18,1\%$, $p < 0,001$) и $4,9 \pm 9,2$ мл/м² ($13,2 \pm 23,5\%$, $p < 0,001$), $p = 0,006$. У ЗЛ прирост УИ на максимуме ИФН составляет $8,1 \pm 7,4$ мл/м² ($19,9 \pm 18,8\%$), $p < 0,001$. Такая особенность реакции УИ у больных с АГ почечного генеза может быть связана отчасти с большим КДО ЛЖ, нежели у больных с ЭГ, что является в покое по данным ЭхоКГ-исследования: $70,2 \pm 16,3$ мл/м², $63,5 \pm 10,8$ мл/м² и $60,3 \pm 11,4$ мл/м² ($p < 0,001$). Ввиду этих предпо-

Таблица 4

Изменения ряда индексов центральной гемодинамики у больных с ХГН на максимуме дозированной ночной ИФН ($\bar{X} \pm SD$)

Показатели	ХНГ (n=44)	ЗЛ (n=54)	АГ I-II (n=7)	АГ III (n=37)	АГ ТДД-I (n=23)	АГ ТДД-II (n=19)	АГ без ГЛЖ (n=20)	АГ с ГЛЖ (n=22)	АГ _м (n=23)	АГ _х (n=21)
АД _{ср} , мм рт. ст.	До	89,5±17,0	105,0±17,0	139,0±14,3	137,0±20,5	132,0±16,0	127,0±18,5	141,0±16,2	132,0±20,9	134,0±17,6
	P _{а/б}	*	#/*	*	*/-	*	*/*	*	*/-	*
	5'н	156,0±22,9	123,0±13,5*	162,0±18,7*	157,0±25,5*	157,0±18,3*	148,0±19,6*	165,0±21,6*	157,0±25,8*	154,0±19,6*
УИ, мл/м ²	P _{а/б}	*	*/*	*	*/-	*	*/*	*	*/-	*
	До	37,1±6,8	34,9±8,5	37,6±6,7	38,5±7,6	35,8±5,8	35,9±7,1	38,5±6,6	36,1±7,9	38,2±5,3
	P _{а/б}	#	-/-	#	-/-	^	^/-	-	#/-	-
ЧСС, уд/мин	5'н	47,9±10,0*	50,1±15,2^	47,5±9,4*	48,7±10,1*	47,1±10,4*	45,7±10,2*	50,0±9,9*	46,6±12,1*	49,2±7,0*
	P _{а/б}	-	-/-	-	-/-	-	-/-	-	-/-	-
	До	70,4±9,3	68,1±10,7	70,7±9,4	71,3±10,3	68,8±8,3	71,7±9,4	68,8±9,5	70,9±10,1	69,9±8,6
СИ, л/м ²	P _{а/б}	-	-/-	-	-/-	-	-/-	-	-/-	-
	5'н	83,2±10,9*	77,8±9,9#	83,6±10,8*	83,9±12,0*	80,6±8,1*	83,7±8,1*	81,2±12,3*	84,2±11,4*	82,2±10,6*
	P _{а/б}	-	-/-	-	-/-	-	-/-	-	-/-	-
ОПС, дин·с·см ⁻⁵	До	2,61±0,58	2,43±0,90	2,65±0,55	2,75±0,69	2,45±0,41	2,59±0,62	2,64±0,58	2,55±0,62	2,68±0,55
	P _{а/б}	#	-/-	#	-/-	*	^/-	^	#/-	-
	5'н	3,99±1,02*	3,98±1,48^	3,97±0,98*	4,10±1,06*	3,79±1,01*	3,83±0,91*	4,08±1,15*	3,95±1,24*	4,04±0,75*
ИФС, мм рт. ст./г	P _{а/б}	-	-/-	-	-/-	-	-/-	-	-/-	-
	До	2360±592	2060±970	2410±521	2390±648	2350±561	2270±636	2460±572	2290±678	2430±487
	P _{а/б}	*	-/-	*	^/-	*	^/-	*	^/-	*
ИФс, мм рт. ст./г	5'н	1830±504*	1530±801^	1900±429*	1870±548*	1840±460*	1800±516*	1900±500*	1810±597*	1850±394*
	P _{а/б}	*	-/-	*	*/*	*	*/*	*	*/*	*
	До	53,0±19,7	44,7±17,3	54,3±20,1	55,6±23,4	49,8±13,9	61,7±23,8	45,0±10,1	45,9±12,0	61,4±23,8
ИФс, мм рт. ст./г	P _{а/б}	-	-/-	-	-/-	-	-/#	#	-/-	-
	5'н	73,3±23,1*	59,1±17,4*	75,6±23,4*	76,3±27,1*	69,5±17,2*	83,7±24,3*	63,7±17,5*	65,7±18,6*	82,4±25,1*
	P _{а/б}	-	-/-	-	-/-	-	-/#	-	-/-	-

Примечание. В табл. 4-6 условные обозначения приведены в разделе «Материал и методы»; уровни достоверности: * - p<0,005; ^ - p<0,05; # - p<0,01; * - p<0,01.

В табл. 4-6 достоверность отличий в паре 5'н — до приведена после соответствующего индекса на 5'н. В табл. 4-6: P_{а/б} — достоверность отличий;а — в паре АГ — ЗЛ; б — дополнительно в парных группах АГ: АГ I-II—АГ III; ТДД-I—ТДД-II; с ГЛЖ — без ГЛЖ; АГ_м — АГ_х.

Таблица 5

Изменения ряда индексов центральной гемодинамики у больных с ПН_{хр} на максимальное дозированной ножной ИФН ($\bar{X} \pm SD$)

Показатели	ПН _{хр} (n=37)	ЗЛ (n=54)	АГ I-II (n=13)	АГ III (n=24)	АГ ТДД-I (n=25)	АГ ТДД-II (n=11)	АГ без ГЛЖ (n=22)	АГ с ГЛЖ (n=14)	АГ _н (n=12)	АГ _х (n=25)
АД _{ср} , мм рт. ст.	до	89,5±8,5	114,0±8,4	135,0±12,1	129,0±16,2	127,0±11,3	123,0±13,5	138±11,9	126,0±12,0	129,0±16,2
	Р _{а/б}	*	*/	*	*/	*	*/#	*	*/	*
	5'н	152,0±22,7*	135,0±13,9*	162,0±20,7*	154,0±25,3*	149,0±17,5*	144,0±22,3*	168,0±15,3*	150,0±18,5*	154,0±24,7*
УИ, мл/м ²	Р _{а/б}	*	*/	*	*/	*	*/#	*	*/	*
	до	41,8±8,2	42,0±7,6	37,3±9,7	39,4±10,2	37,5±7,0	38,0±7,8	40,1±11,4	39,0±7,5	38,9±10,0
	Р _{а/б}	-	-/-	-	-/-	-	-/-	-	-/-	-
ЧСС, уд/мин	5'н	46,4±11,1*	53,7±10,1*	42,3±9,5*	47,1±11,8*	45,1±10,2#	46,7±11,3	46,2±11,5#	46,8±11,5^	46,2±11,1*
	Р _{а/б}	-	-/#	#	-/-	-	-/-	-	-/-	-
	до	72,0±9,1	74,7±8,9	70,6±9,0	72,8±9,5	70,2±8,5	73,7±8,1	69,4±10,5	75,4±7,8	70,4±9,3
СИ, л/м ²	Р _{а/б}	-	-/-	-	-/-	-	-/-	-	-/-	-
	5'н	86,1±12,0*	85,9±12,9*	86,3±11,8*	88,7±13,1*	79,5±5,8*	86,4±10,2*	84,9±15,1*	87,9±9,3*	85,3±13,3*
	Р _{а/б}	-	-/-	-	-	-	-/-	-	-/-	-
СИ, л/м ²	до	2,81±0,77	3,16±0,82	2,62±0,69	2,87±0,83	2,64±0,64	2,82±0,80	2,77±0,77	2,97±0,80	2,73±0,76
	Р _{а/б}	-	-/-	^	-/-	-	-/-	-	-/-	-
	5'н	4,03±1,05*	4,64±1,14*	3,65±1,00*	4,27±1,11*	3,59±0,84*	4,09±0,92*	3,94±1,29*	4,15±1,30#	3,97±0,91*
ОПС, дин·с·см ⁻⁵	Р _{а/б}	-	-/-	-	-/-	-	-/-	-	-/-	-
	до	2170±704	1710±479	2430±683	2150±690	2290±752	2090±651	2370±767	1840±518	2340±733
	Р _{а/б}	*	^/#	*	*/	#	*/	*	#/^	*
ИФС, мм рт. ст./г	5'н	1830±653*	1390±471#	2090±609*	1780±648*	1980±691#	1710±588*	2070±730#	1590±499^	1950±695*
	Р _{а/б}	*	-/#	*	*/	#	*/	#	^/-	*
	до	58,9±17,4	61,6±18,2	57,5±17,2	59,1±18,1	58,4±16,4	66,2±15,7	47,4±13,6	46,3±10,4	64,4±17,1
мм рт. ст./г	Р _{а/б}	-	-/-	-	-/-	-	#/*	-	-/#	-
	5'н	85,6±28,7*	82,6±28,3*	87,1±29,4*	88,3±30,9*	79,6±23,6*	94,0±29,6*	71,3±21,1*	62,4±11,6*	96,2±28,0*
	Р _{а/б}	^	-/-	^	^/-	-	^/-	-	-/-	-

Таблица 6

Изменения ряда индексов центральной гемодинамики у больных с ЭГ на максимуме дозированной ножной ИФН ($\bar{X} \pm SD$)

Показатели	ЭГ (n=300)	ЗЛ (n=54)	АГ I-II (n=213)	АГ III (n=85)	АГ ТДД-I (n=183)	АГ ТДД-II (n=88)	АГ без ГЛЖ (n=197)	АГ с ГЛЖ (n=77)	АГ _м (n=216)	АГ _ж (n=84)
АД _{ср} , мм рт. ст.	до	89,5±8,5	112,0±9,8	131,0±15,0	97,8±12,9	102,0±12,2	114,0±12,5	125,0±16,4	116,0±14,2	119,0±14,5
	р а/б/в		-/*/*	#/*	*/#/#	*/	*//*	*/	*//*	*/
	5 н	102,±9,6	126,0±12,9*	152,0±18,6*	111,0±15,4*	116,0±17,2*	130,0±16,8*	144,0±19,6*	133,0±18,2*	134,0±19,8*
УИ, мл/м ²	до	41,8±8,2	42,0±10,1	40,5±10,6	42,6±11,0	40,0±8,5	41,4±10,5	42,7±10,0	41,6±9,8	41,5±11,3
	р а/б/в		-/-/-	-/-	*/-/*	-/-	*/-/*	-/-	*/-/*	-/-
	5 н	49,9±11,3*	46,6±13,0*	46,1±12,8*	47,2±13,6*	45,6±12,1*	45,4±12,7*	49,6±13,7*	45,6±12,3*	48,8±14,1*
ЧСС, уд/мин	до	72,3±10,4	71,6±11,3	72,9±9,5	70,8±10,4	73,2±10,6	72,2±11,2	70,5±9,1	72,1±11,4	71,8±9,2
	р а/б/в		-/-/-	-/-	-/-/-	-/-	-/-/-	-/-	-/-/-	-/-
	5 н	81,4±12,7*	78,8±11,4*	82,4±12,7*	78,5±10,8*	81,6±13,0*	80,0±12,0*	79,2±11,4*	80,3±12,4*	78,8±10,5*
СИ, л/м ²	до	3,01±0,70	2,99±0,82	2,92±0,77	3,01±0,88	2,90±0,66	2,98±0,86	2,99±0,71	2,99±0,81	2,95±0,80
	р а/б/в		-/-/-	*/-	-/-/-	#/-	-/-/-	*/-	-/-/-	-/-
	5 н	4,04±1,02*	3,66±1,12*	3,78±1,13*	3,69±1,15*	3,70±1,12	3,62±1,10*	3,91±1,19*	3,64±1,09*	3,84±1,19*
ОПС, дин·с·см ⁻⁵	до	1390±322	1670±505	2000±594	1730±575	1820±501	1710±561	1880±518	1690±527	1930±578
	р а/б/в		-/*/*	*/	*/-/*	*/	*//*	*/	*//*	*/
	5 н	1190±333*	1560±506*	1840±644#	1620±584*	1680±520#	1610±563*	1710±560#	1610±557#	1690±573*
ИФС, мм рт. ст./г	до	54,8±14,1	51,3±14,9	52,4±15,7	51,9±15,0	49,7±13,6	54,3±15,4	44,7±11,9	48,9±14,7	58,6±14,0
	р а/б/в		-/-/-	-/-	-/-/-	-/*	#/-/*	-/*	-/-/*	*/-
	5 н	72,2±23,9*	64,1±18,2*	70,0±22,5*	65,5±18,5*	64,9±20,2*	68,6±20,1*	59,0±17,0*	63,0±19,8*	73,4±17,6*
	до									
	р а/б/в		*//*	#/-	*/-/*	*/-	*/-/*	-/*	-/*	*/-
	5 н									

Примечание. р а/б/с — достоверность отличий: а — между группами больных с ЭГ-ХГН-ПН_{хр}(ановы); б — в паре больные АГ—ЗЛ; в — в парных группах больных с АГ: АГ I-II—АГ III; ТДД-I—ТДД-II, с ГЛЖ — без ГЛЖ; АГ_м—АГ_ж.

Таблица 7

Результаты корреляционного анализа между уровнями посленагрузки и индексами ремоделирования ЛЖ в покое и на максимуме ИФН в группах больных с АГ

Показатели	Больные	САД 5'	ΔСАД 5'	% САД 5'	ДАД 5'	ΔДАД 5'	% ДАД 5'
ИММ _{лж}	ХГН	0,458	0,303	—	0,395	0,332	—
	ПН _{хр}	0,383	—	—	0,411	0,336	0,283
	ЭГ	0,801	0,563	0,432	0,714	—	—
	ЗЛ	—	—0,381	—0,374	—	—	—
ОТС	ХГН	0,461	0,315	—	0,358	—	—
	ПН _{хр}	—	—	—	—	—	—
	ЭГ	0,762	0,596	0,480	0,693	0,493	0,384
	ЗЛ	—	—	—0,318	—	—	—

Примечание. В табл. 7–9: $0,271 \leq r < 0,349$, $p < 0,05$; $0,349 \leq r < 0,434$, $p < 0,01$; $r \geq 0,434$, $p < 0,001$; — — отсутствие достоверно значимой связи.

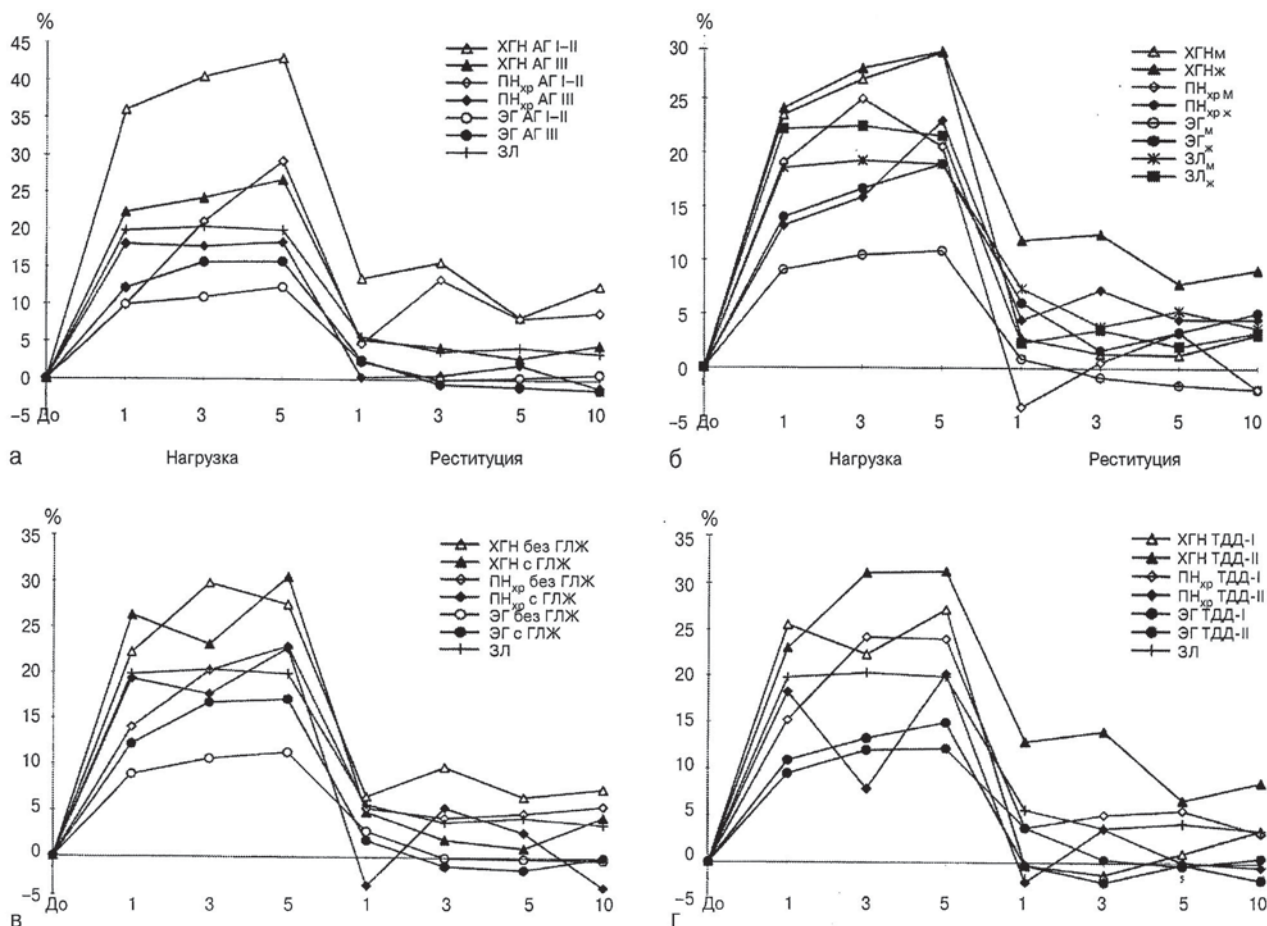
сылок механизм Франка—Старлинга, ответственный за адаптацию сердца больного в условиях повышенной посленагрузки при АГ и ответственный за обеспечение должного УО в покое, более значимо участвует в обеспечении гемодинамической реакции у больных с ХГН и ПН_{хр}. Тем не менее, эффективность данного адаптационного механизма снижается в определенных ситуациях, а именно — в случае развития у больных с ХГН и ПН_{хр} тяжелой АГ (рисунк, а), когда при выполнении ИФН по мере утяжеления АГ в этих группах больных прирост УИ снижается. Особенности реакции УИ на ИФН, выявляемые у больных с АГ в полных выборках больных, сохраняются и при рассмотрении реакции гемодинамики в зависимости от исходного состояния параметров внутрисердечной гемодинамики (см. рисунок, в, г), но существенно не зависят от пола больных (см. рисунок, б) за исключением варианта ЭГ, когда мужчины проявляют более слабую гемодинамическую реакцию, нежели женщины, хотя значения КДО ЛЖ у них больше. В периоде реституции больные с ХГН не дают к 10-й минуте отдыха полного восстановления УИ (в наибольшей степени это выражено у больных с мягкой-умеренной АГ, «гипертрофическом» типе ДД ЛЖ и варианте ГЛЖ), в то время как у больных с ЭГ и ПН_{хр} нормализация УИ наблюдается уже к 1–3-й минуте отдыха.

В соответствии с рекомендациями Ф.З.Меерсона [5], при оценке реакции гемодинамики на ИФН мы также учитывали характер сбалансированности гемодинамического ответа по сопоставлению изменения индексов УО и ЧСС. В качестве критерия была использована величина 10% разницы изменений индексов УО и ЧСС. Существенного различия по сбалансированности реакции гемодинамики на ИФН в целом по группам

больных с АГ мы не выявили (табл. 8). Больные с АГ мужчины и женщины при ХГН и ПН_{хр} в сравнении с больными с ЭГ имеют более адекватный характер гемодинамического ответа, поскольку у них в качестве основных реакций преобладают преимущественный рост УО или пропорциональное увеличение УО и ЧСС и реже, чем при ЭГ, наблюдается вариант с преимущественной реакцией ЧСС (кроме варианта ХГН с АГ_ж) — энергетически наименее оправданный для сердца тип реакции гемодинамики. Аналогичные особенности гемодинамических реакций прослеживаются в случаях тяжелой АГ, «гипертрофического» типа ДД ЛЖ и ГЛЖ.

Своеобразная реакция УО и ЧСС в группах больных с ХГН и ПН_{хр} по сравнению с больными с ЭГ обусловила и особенности реакции СИ, которая в два раза превышала аналогичную при ЭГ и составила: $1,38 \pm 0,75$ л/м² ($53,9 \pm 28,3\%$, $p < 0,001$), $1,27 \pm 0,66$ л/м² ($47,6 \pm 23,7\%$, $p < 0,001$) в сравнении с $0,72 \pm 0,85$ л/м² ($26,6 \pm 31\%$, $p < 0,001$), $p_{anova} < 0,001$, в то время как у ЗЛ прирост СИ составил только $1,04 \pm 0,89$ л/м² ($37,0 \pm 33,5\%$, $p < 0,001$). Аналогичная реакция СИ повторялась у больных с АГ почечного генеза при всех исходных вариантах гемодинамики, наиболее выражено в случае ХГН. У больных с ХГН и ПН_{хр} в отличие от пациентов с ЭГ реакция СИ ослабевала с увеличением тяжести АГ, а у больных с ПН_{хр} — и при развитии «гипертрофического» типа ДД ЛЖ. У больных с ЭГ и ХГН наличие ГЛЖ обуславливало, хотя и недостоверно, но более выраженную реакцию СИ. Больные с АГ почечного генеза по сравнению с больными с ЭГ, кроме того, характеризовались замедлением реституции СИ, вплоть до 10-й минуты отдыха при ХГН и несколько меньше — до 5–10-й минуты при ПН_{хр}, в то время как в группах больных с ЭГ нормализация СИ наблюдалась, как и у ЗЛ, уже к 3-й минуте отдыха.

Существенно отметить тот факт, что уровень и степень прироста АД_{ср} на максимуме ИФН не зависят от величины УО ЛЖ при ЭГ и ХГН в отличие от ЗЛ, в то время как между относительным и абсолютным приростом АД_{ср} (ростом посленагрузки) и увеличением минутного объема крови (сердечного выброса) напротив прослеживается положительная корреляционная связь (табл. 9). Следовательно, прирост посленагрузки в группах с АГ различного генеза связан с увеличением сердечного выброса. В то же время детерминанты, обуславливающие величину УО ЛЖ на максимуме ИФН в



Реакция ударного индекса на этапах дозированной ножной ИФН.

а — в группах больных с хроническим гломерулонефритом (ХГН) и хроническим пиелонефритом (ПН_{хр}), эссенциальной гипертензией (ЭГ) и в группе здоровых лиц (ЗЛ); б — в группах мужчин и женщин; в — в зависимости от наличия или отсутствия ГЛЖ; г — в зависимости от характера диастолической дисфункции ЛЖ.

группах с АГ с различной этиологией последней, существенно отличаются. Так, у больных с ХГН и в группе ЗЛ — это величина объема левого предсердия ($r_{50}=0,296$, $p<0,05$) и, соответственно, ($r_{50}=0,384$, $p<0,01$), у больных с ПН_{хр} — величина КДО ЛЖ ($r_{50}=0,318$, $p<0,05$), и только в группе с ЭГ такой детерминантой является величина Е ($r_{50}=0,318$, $p<0,05$) — максимальная скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ. Представленный корреляционный анализ позволяет понять, почему больные с ХГН и ПН_{хр} имеют более высокие значения УИ на максимуме нагрузки и характеризуются большей величиной прироста сердечного выброса. Это происходит именно потому, что больные с ХГН и ПН_{хр} имеют по сравнению с больными с ЭГ, по данным ЭхоКГ и доплер-ЭхоКГ, достоверно более высокие значения объемов левых отделов сердца и менее выраженные снижения величины Е раннего диастолического наполнения ЛЖ.

Реакция ОПС, отражающая соотношение реакций АД_{ср} и сердечного выброса, в большей степени зависела от реакции последнего. В связи с этим у больных с ХГН и ПН_{хр} при опере-

жающем росте сердечного выброса имело место большее снижение ОПС во время ИФН, нежели у больных с ЭГ, соответственно, на: -528 ± 321 $\text{дин}\cdot\text{с}\cdot\text{см}^{-5}$ ($-21,9\pm 12,2\%$, $p<0,001$), -372 ± 325 $\text{дин}\cdot\text{с}\cdot\text{см}^{-5}$ ($-16,6\pm 13,4\%$, $p<0,001$) по сравнению с -123 ± 435 $\text{дин}\cdot\text{с}\cdot\text{см}^{-5}$ ($-4,9\pm 23,5\%$, $p<0,001$), $p_{\text{anova}}<0,001$, в то время как у ЗЛ это снижение составило -193 ± 274 $\text{дин}\cdot\text{с}\cdot\text{см}^{-5}$ ($-12,7\pm 18,3\%$, $p<0,001$). У больных с ПН_{хр} реакция ОПС была более выраженной у больных с «гипертрофическим» типом ДД ЛЖ, а у больных с ХГН и ЭГ — существенно не зависела от исходного состояния гемодинамики и пола больных. Отличительной особенностью реакции ОПС у больных с АГ почечного генеза по сравнению с больными с ЭГ было не только большее снижение ОПС во время ИФН и замедление восстановления ОПС в периоде реституции, но и отсутствие феномена рикошета — увеличения ОПС выше исходного уровня, проявляющегося на первых минутах реституции. Это обусловлено у данных категорий больных опережающим снижением посленагрузки при замедленной реституции сердечного выброса.

Таблица 8

Распределение вариантов реакций гемодинамики на ИФН в зависимости от этиологии АГ и исходного состояния внутрисердечной гемодинамики и пола больных

Больные с АГ	Все	АГ I-II	АГ III	ТДД-I	ТДД-II	С ГЛЖ	Без ГЛЖ	АГ _м	АГ _ж
Характер реакции	Больные с ХГН								
$\Delta\text{УО}\%>\Delta\text{ЧСС}\%$	18	25	13	25	14	14	25	26	10
$\Delta\text{УО}\%=\Delta\text{ЧСС}\%$	34	30	35	30	32	32	30	26	43
$\Delta\text{УО}\%<\Delta\text{ЧСС}\%$	48	45	52	45	55	55	45	48	48
$\chi^2(p)$		4,7 (0,96)		4,2 (0,12)		4,2 (0,12)		11,3 (0,004)	
	Больные с ПН _{хр}								
$\Delta\text{УО}\%>\Delta\text{ЧСС}\%$	28	26	31	29	21	31	23	25	29
$\Delta\text{УО}\%=\Delta\text{ЧСС}\%$	31	30	31	24	43	31	32	42	25
$\Delta\text{УО}\%<\Delta\text{ЧСС}\%$	42	43	38	48	36	28	45	33	46
$\chi^2(p)$		0,76 (0,68)		8,4 (0,015)		1,8 (0,41)		6,7 (0,03)	
ХГН-ПН _{хр} $\chi^2(p)$	2,7 (0,26)	0,1 (0,97)	9,8 (0,01)	1,1 (0,59)	7,0 (0,03)	14,6 (0,001)	0,15 (0,93)	6,6 (0,04)	14,1 (0,001)
	Больные с ЭГ								
$\Delta\text{УО}\%>\Delta\text{ЧСС}\%$	30	33	22	32	26	22	34	36	15
$\Delta\text{УО}\%=\Delta\text{ЧСС}\%$	39	39	39	39	40	39	39	36	46
$\Delta\text{УО}\%<\Delta\text{ЧСС}\%$	31	28	39	30	34	39	28	28	38
$\chi^2(p)$		4,0 (0,14)		0,9 (0,64)		4,4 (0,11)		11,4 (0,003)	
ХГН-ПН _{хр} -ЭГ $\chi^2(p)$	7,9 (0,09)	7,4 (0,12)	11,1 (0,03)	9,1 (0,06)	11,7 (0,02)	16,1 (0,003)	8,7 (0,07)	12,3 (0,02)	18,9 (0,001)

Примечание. Δ — величина изменения ЧСС и УО сердца на максимуме (5-й минуте) нагрузки по сравнению с исходным состоянием.

К особенностям реакции ИФС у больных с почечно-паренхиматозными АГ можно отнести тот факт, что она реализуется на максимуме ИФН при достоверно более высоких абсолютных значениях этого параметра. Следовательно, несмотря на более высокие средние значения $\text{ММ}_{\text{лж}}$ в этих группах больных, адаптационные механизмы в виде развития ГЛЖ не в состоянии обеспечить должный уровень компенсаторного распределения возрастающего при ИФН уровня посленагрузки в целом на весь миокард ЛЖ. В этом как раз и заключается одно из проявлений срывов адаптационных механизмов у больных с ХГН и ПН_{хр}. Об этом также говорит более высокий уровень относительного прироста ИФС у больных с ХГН и ПН_{хр} по сравнению с больными с ЭГ и ЗЛ, составивший: $20,3 \pm 9,9$ мм рт. ст./г ($40,7 \pm 18,8\%$, $p < 0,001$), $26,0 \pm 16,5$ мм рт. ст. ($43,9 \pm 24,7\%$, $p < 0,001$) по сравнению с $14,3 \pm 10,9$ мм рт. ст./г ($29,1 \pm 22,8\%$, $p < 0,001$), $p_{\text{anova}} < 0,001$ и $17,4 \pm 14,5$ мм рт. ст./г ($30,8 \pm 25,0\%$, $p < 0,001$). Следует отметить, что реакция ИФС несколько менее выражена при ХГН и

ЭГ у больных с мягкой АГ, но не зависит у этих больных от пола и от исходного состояния других параметров гемодинамики. В то же время

Таблица 9

Зависимость реакции среднего АД ($\text{АД}_{\text{ср}}$) от величины ударного объема (УО) ЛЖ и минутного объема крови (МОК) и их прироста на максимуме ИФН в группах больных с АГ различного генеза

Показатели	Больные	УО	$\Delta\text{УО } 5'$	$\% \text{УО } 5'$	МОК $5'$	$\Delta\text{МОК } 5'$	$\% \text{МОК } 5'$
$\text{АД}_{\text{ср}} 5'$	ХГН	—	—	—	—	—	—
	ПН _{хр}	-0,300	—	—	—	—	—
	ЭГ	—	—	—	—	0,377	0,392
	ЗЛ	0,495	0,354	—	0,495	0,384	0,308
$\Delta\text{АД}_{\text{ср}} 5'$	ХГН	—	—	—	—	—	—
	ПН _{хр}	—	—	—	—	0,356	0,444
	ЭГ	—	—	—	—	0,547	0,553
	ЗЛ	—	0,460	0,449	—	0,507	0,505
$\% \text{АД}_{\text{ср}} 5'$	ХГН	—	—	—	—	0,289	0,296
	ПН _{хр}	—	—	—	—	0,421	0,477
	ЭГ	—	—	—	—	0,554	0,551
	ЗЛ	—	0,430	0,433	—	0,469	0,478

Примечание. Δ — абсолютная величина изменения параметра на 5-й минуте ИФН; $\%$ — относительная величина изменения параметра на 5-й минуте ИФН, $5'$ — 5-я минута ножной ИФН.

больные с ПН_{хр} отличаются от больных с ХГН и ЭГ тем, что у них реакция ИФС существенно зависит от пола и в 2 раза выше в подгруппе женщин по сравнению с подгруппой мужчин. Больные с ХГН характеризуются также более выраженным замедлением восстановления ИФС — только к 10-й минуте реституции, в то время как у больных с ПН_{хр} это наблюдается раньше — к 3-10-й минуте реституции, а у больных с ЭГ и в группе ЗЛ — к 3-й минуте реституции.

Таким образом, характер гемодинамического ответа на ИФН зависит от этиологии АГ, пола больных и исходного состояния параметров внутрисердечной гемодинамики.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Почечно-паренхиматозные АГ по сравнению с ЭГ характеризуются более тяжелой АГ покоя и более выраженной гипертензивной реакцией АД на дозированную ножную ИФН, снижением толерантности к изометрической физической нагрузке, но более сбалансированным между приростом УО и ЧСС типом реакции гемодинамики на ножную ИФН с 50% МВСС.

Больные с АГ почечного генеза и прежде всего больные с ХГН, по сравнению с ЭГ и ЗЛ, при выполнении ножной дозированной ИФН имеют более выраженную реакцию таких индексов центральной гемодинамики, как ЧСС, УИ, СИ, ОПС и ИФС, так и замедление их восстановления в периоде реституции.

Характер гипертензивной реакции у больных с ХГН и ЭГ определяет уровень развития ГЛЖ и направленность ремоделирования ЛЖ в сторону его концентрических вариантов. Детерминантами гемодинамического ответа при выполнении ножной ИФН у больных с ХГН и ПН_{хр} являются диастолические объемы полостей левых отделов сердца, а у больных с ЭГ — также и величина раннего диастолического наполнения, что и определяет особенности гемодинамического ответа у больных с почечно-паренхиматозными АГ.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Арьев А.Л., Боровой С.Г. Перспективы использования комбинированных функциональных нагрузочных проб в нефрологии и практике медико-социальной экспертизы // Сборник трудов III ежегодного Санкт-Петербургского нефрологического семинара. 26 мая—3 июня 1995 г. Санкт-Петербург, Россия.—СПб.: ТНА, 1995.—С. 90—92.
2. Гельфгат Е.Б., Беленков Ю.Н., Атьков О.Ю. и др. Изменения гемодинамики при изометрической нагрузке у здоровых людей // Кардиология.—1984.—№ 3.—С. 52—56.
3. Ежова Л.Г., Шатковский Н.П., Левицкая Т.Б. и др. Миокардиальные аспекты нефрогенной гипертензии и лечение ее каптоприлом // Тер. арх.—1988.—Т. 60, № 6.—С. 70—74.
4. Инструментальные методы исследования сердечно-сосудистой системы: Справочник / Ред. Т.С.Виноградова.—М.: Медицина, 1986.—416 с.
5. Меерсон Ф.З. Адаптация, деадаптация и недостаточность сердца.—М.: Медицина, 1977.—344 с.
6. Поллард Дж. Справочник по вычислительным методам статистики: Пер. с англ. В.С.Задорнова / Ред. и предисл. Е.М.Четыркин.—М., 1982.—344 с.
7. Сидоренко Г.И. Перспективы функциональной диагностики при артериальной гипертензии // Кардиология.—1998.—Т. 38.—С. 4—11.
8. Abergel E., Tase M., Bohlader J. Which definition for echocardiographic left ventricular hypertrophy? // Am. J. Cardiol.—1995.—Vol. 75.—P. 489—503.
9. Belardinelli R., Georgiou D., Cianci G., Purcaro A. Effects of exercise training on left ventricular filling at rest and during exercise in patients with ischemic cardiomyopathy and severe left ventricular systolic dysfunction // Am. Heart. J.—1996.—Vol. 132.—P. 61—70.
10. Devereux R.B., Lutas E.M., Casale P.N. et al. Standardization of M-mode echocardiographic left ventricular anatomic measurements // J. Am. Coll. Cardiol.—1984.—Vol. 4.—P. 1222—1230.
11. Devereux R.B., Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man: anatomic validation of the method // Circulation.—1977.—Vol. 55.—P. 613—618.
12. Feigenbaum H. Echocardiography.—Philadelphia, Lea & Febiger.—1994.—5th ed.—695 p.
13. Hatle L., Angelsen B. Doppler Ultrasound in Cardiology. Physical principles and clinical application.—Philadelphia, 1985.—P. 74—253.
14. Iriart M., Murga N., Sagastagoitia D. et al. Congestive heart failure from left ventricular diastolic dysfunction in systemic hypertension // Am. J. Cardiol.—1993.—Vol. 71.—P. 308—312.
15. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC-VI) // Arch. Intern. Med.—1997.—Vol. 157.—P. 2413—2446.
16. Legget M.E., Kuusisto J., Healy N.L. et al. Gender differences in left ventricular function at rest and with exercise in asymptomatic aortic stenosis // Am. Heart. J.—1996.—Vol. 131.—P. 94—100.
17. Lund-Johansen P. Blood pressure and heart rate responses during physical stress in hypertension: modifications by drug treatment // Eur. Heart J. Supplements.—1999.—Vol. 1 (Suppl B).—P. B10—B17.
18. Merz C.N.B., Moriel M., Rozanski A. et al. Gender-related differences in exercise ventricular function among healthy subjects and patients // Am. Heart. J.—1996.—Vol. 131.—P. 704—709.
19. Raine 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.
20. Sabatini T., Faggiano P., Rusconi C. et al. The study of pulmonary venous flow by transthoracic pulsed Doppler echocardiography in hypertensive patients // Eur. Heart. J.—1995.—Vol. 16 (Suppl.).—P. 370.
21. Teicicholz L.E., Kreulen T., Herman M.V., Gorlin R. Problems in echocardiographic volume determination // Am. J. Cardiol.—1976.—Vol. 37.—P. 7—11.
22. United States renal data system 1992 data report // Am. J. Kidney Dis.—1992.—Vol. 5 (Suppl. 2).—P. 1—50.
23. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. Guidelines Subcommittee // J. of Hypertension.—1999.—Vol. 17.—P. 151—183.

Поступила в редакцию 14.06.2000 г.

© Коллектив авторов, 2000
УДК 616.61-07:616.126-002-022

В.Т.Комаров, И.П.Татарченко, Р.П.Савченко, Л.В.Кузнецова, П.А.Прокаева

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК ПРИ ИНФЕКЦИОННОМ ЭНДОКАРДИТЕ

V.T.Komarov, I.P.Taterchenko, R.P.Savchenko, L.V.Kuznetsova, P.A.Prokaeva

CLINICAL-LABORATORY CHARACTERISTICS OF LESIONS OF THE KIDNEYS IN INFECTIVE ENDOCARDITIS

Отделения ревматологии, нефрологии и клинической лабораторной диагностики Пензенской областной больницы им. Бурденко, кафедры терапии № 1 и клинической лабораторной диагностики Пензенского института усовершенствования врачей, Россия

РЕФЕРАТ

Целью исследования явилась клиничко-лабораторная оценка поражения почек при инфекционном эндокардите (ИЭ). Поражение почек прослежено у 49,5% больных 40-летнего возраста с вторичным ИЭ, чаще у мужчин, из них: диффузный гломерулонефрит (ДГН) — 16%, очаговый гломерулонефрит (ОГН) — 23,6%, почечные эмболии — 9,4%, амилоидоз почек — 0,5%. ОГН и ДГН наблюдались на 4–6-м месяце от начала заболевания, почечные эмболии чаще являлись проявлением острого ИЭ и возникали на 2–4-м месяце болезни. В группе больных с ДГН наблюдались разнообразные иммунокомплексные поражения. Такие больные нередко поступали в отделение с «почечными масками» болезни. Наиболее частая причина смерти этих больных — хроническая почечная недостаточность. ОГН является сравнительно доброкачественным поражением почек при ИЭ. Однако клиничко-лабораторные проявления свидетельствуют о достаточно выраженном септическом синдроме, высокая летальность не позволяет назвать эту группу больных относительно благополучной. Почечные эмболии ассоциировались с обнаружением вегетаций на ЭхоГК, характеризовались высокой летальностью и сочетались с множественными эмболиями внутренних органов. Таким образом, поражение почек при ИЭ предопределяет неблагоприятный прогноз заболевания. Лечебные мероприятия при ИЭ с поражением почек должны быть направлены на устранение вегетаций на клапанах сердца и борьбу с иммунокомплексным воспалением.

Ключевые слова: инфекционный эндокардит, диффузный гломерулонефрит, очаговый гломерулонефрит, почечные эмболии, хроническая почечная недостаточность.

ABSTRACT

The aim of the work was to make a clinical-laboratory evaluation of lesions of the kidneys in infective endocarditis. The lesion of the kidney was diagnosed in 49,5% of the patients at the age of forty suffering from repeated infective endocarditis, most of them being men. Among them 16% were subjects suffering from diffuse glomerulonephritis, 23,6% were patients affected by focal glomerulonephritis, 9,4 — had kidney embolism and 0,5% — had amyloidosis of the kidney. The acute form of glomerulonephritis and diffuse glomerulonephritis were observed at the 4th-6th months from the onset of the disease. Kidney embolism was as a rule a manifestation of the acute form of endocarditis and appeared within the 2nd-4th months of the disease. Patients suffering from diffuse glomerulonephritis had various immunocomplex problems. Such patients were admitted to the hospital with characteristic symptoms of the kidney disease. In most cases chronic renal failure was the cause of death. The acute form of glomerulonephritis is a comparatively benign lesion of the kidney in infective endocarditis. But the clinical-laboratory manifestations indicate an obvious septic syndrome and high lethality does not allow this group of patients to be considered as favorable. Renal embolism was associated with the ultrasonically confirmed vegetation and was characterized by high lethality and multiple embolism of the internal organs. So, the lesions of the kidneys in infective endocarditis predetermined an unfavorable prognosis of the disease. Treatment for the symptoms of the kidney lesions in infective endocarditis must be performed to prevent vegetation on the heart valves and immunocomplex inflammation.

Key words: infective endocarditis, diffuse glomerulonephritis, focal glomerulonephritis, renal embolism, chronic renal failure.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время поражение почек при инфекционном эндокардите (ИЭ) имеет большое клиничко-прогностическое значение, причем нередко является первым проявлением ИЭ

и наблюдается в 50–80% случаев [10]. Считается, что поражение почек при ИЭ является неблагоприятным фактором течения заболевания. При ИЭ довольно часто наблюдаются эмболии почечных сосудов с развитием инфарктов по-

чек. Однако нередко поражение почек реализуется иммунными механизмами с развитием иммунокомплексного гломерулонефрита, как диффузного (ДГН), так и очагового (ОГН). Гистологически ДГН характеризуется чаще всего картиной мезангиокапиллярного нефрита [10]. ДГН наблюдается в 15,1–44,6% случаев, причем при вторичном ИЭ — в 20%, первичном ИЭ — в 2 раза чаще [3, 6, 10]. ДГН находят в 2 раза чаще, чем ОГН, однако клинически гломерулонефрит диагностируется в 5 раз реже, чем на секции [8]. ДГН развивается обычно спустя 6 мес от начала заболевания и больше характеризует подострый вариант ИЭ, при котором отмечаются другие иммунокомплексные поражения [1, 5]. Нередко ДГН при ИЭ осложняется хронической почечной недостаточностью (ХПН) [13], которая в 1,7% является причиной смерти больных с ИЭ [4]. Типичными проявлениями ДГН при ИЭ являются протеинурия у всех больных, макрогематурия — у 9,7%, микрогематурия — у 16,8% [4], цилиндрурия — у 96,8% пациентов [5]. Нефротический синдром при ДГН развивается в 14–30% случаев [10], причем в 3,5% сопровождается артериальной гипертензией, частота возникновения и выраженность которой, несомненно, выше при первичном ИЭ, и прогноз гораздо хуже при раннем повышении артериального давления. При ИЭ большой давности в 3–5% случаев развивается амилоидоз почек, проявляющийся массивной протеинурией с исходом в ХПН [3]. У больных с ИЭ могут также наблюдаться лекарственные нефропатии, вызванные антибактериальной терапией и применением нестероидных противовоспалительных средств [12]. Таким образом, разнообразные поражения почек при ИЭ затрудняют диагностику и обуславливают поиск новых путей терапии ИЭ.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Целью настоящего исследования явилась клиничко-лабораторная оценка поражения почек при ИЭ. Обследованы 212 больных с ИЭ (122 мужчин и 90 женщин, средний возраст — $43,2 \pm 5,4$ года), лечившихся в отделении ревматологии областной больницы им. Бурденко за 15-летний период, из них: с первичным — 89, вторичным — 123. По течению заболевания, в соответствии с классификацией А.А.Демина и соавт. [3] и М.А.Гуревича [2], пациентов разделили на группы: с острым ИЭ (срок заболевания до 6 нед) — 54, с подострым ИЭ (от 6 нед до 6 мес) — 108, с затяжным ИЭ (с тенденцией к хронизации процесса) [2] — 50 больных. Фоном развития вторичного ИЭ служили ревматизм, врожденные пороки сердца, двусторчатый аортальный клапан, ИБС, гипертрофиче-

ская кардиомиопатия. Диагноз ИЭ устанавливался в соответствии с критериями D.Dugas и соавт. [9]. Определенный ИЭ диагностирован у 64%, возможный ИЭ — у 36% больных. Лабораторные исследования включали определение количества циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) методом преципитации в растворе 3,5% полиэтиленгликоля с молекулярной массой 6000 дальтон, ревматоидного фактора (РФ) методом латекс-теста, криопротеинов (КП) методом преципитации, активности системы комплемента — гемолитическим методом по 50% гемолизу. Показатели клеточного звена иммунитета — уровень Т- и В-лимфоцитов определяли методом розеткообразования с эритроцитами барана и мыши, показатели гуморального звена иммунитета — уровень IgA, IgM, G методом радиальной иммунной диффузии в агаре. Молекулы средней массы (МСМ) оценивали методом ультрафиолетовой спектрофотометрии депротенинизированного супернатанта при длине волны ультрафиолетового спектра 254 нм по М.И.Габриэлян и В.И.Липатовой (1984). Пациенты с ИЭ с поражением почек были разделены на 3 группы: 1-ю группу составили 34 пациента с ДГН, 2-ю — 50 больных с ОГН, 3-ю — 20 человек с почечной эмболией. Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц в возрасте от 18 до 25 лет. Статистическую обработку полученных материалов проводили методом вариационной статистики, достоверность различия определяли с помощью t-критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Поражение почек при ИЭ прослежено у 105 больных (49,5%), из них: ДГН — у 34 (16%), ОГН — у 50 (23,6%), почечные эмболии — у 20 (9,4%), амилоидоз почек — у 1 (0,5%). Проанализированы клиничко-лабораторные особенности поражения почек в трех группах больных с ИЭ.

ДГН при ИЭ диагностирован у 34 больных (22 мужчин и 12 женщин, средний возраст $40,7 \pm 4,5$ года), преимущественно с вторичным ИЭ, у $2/3$ больных подострого и затяжного течения, умерли 8 больных (23,5%) от ХПН, разрыва микотических аневризм, хронической сердечной недостаточности (ХСН). У 11 больных выявлена ХПН (32,3%), четверо из них умерли. Следует отметить, что у 10 пациентов наблюдались «почечные маски» заболевания (нефритический и нефротический синдромы), что затрудняло диагностику ИЭ, они поступали в другие отделения с диагнозами хронического ДГН, хронического пиелонефрита, геморрагической лихорадки с почечным синдромом. ДГН проявлялся у всех пациентов протеинурией, у

$2/3$ больных — гематурией, у 55 больных наблюдался нефротический синдром, у 8 ДГН сопровождался артериальной гипертонией. У 4 пациентов с ИЭ развился быстро прогрессирующий ДГН, сопровождающийся тяжелым нефротическим синдромом и ранним развитием ХПН. При УЗИ-исследовании у таких больных наблюдалось двустороннее увеличение размеров почек. Приводим пример ИЭ с ДГН.

Больной М-н, 35 лет, поступил в мае 1991 г. в отделение нефрологии областной больницы. Жалобы: на общую слабость, носовые кровотечения, головные боли, повышение температуры тела до 38°C . Из анамнеза: с 12-летнего возраста страдает ревматизмом. Ухудшение состояния в течение 1,5 мес, появилась одышка, повысилась температура тела до 38°C , появились геморрагические высыпания на коже. При обследовании в ЦРБ выявлена протеинурия, направлен в нефрологическое отделение областной больницы с диагнозом острый гломерулонефрит. Объективно: на коже голеней и предплечий геморрагические высыпания, везикулезная энантема неба, носовые кровотечения. Отеки голеней и стоп, одутловатость лица, температура тела — 38°C . В легких — везикулярное дыхание, тоны сердца приглушены, на основании и в зоне Боткина выслушиваются систолический и протодиастолический шумы, ритм правильный, ЧСС 108 уд/мин, АД 140/60 мм рт. ст., печень не увеличена. Данные обследования: в общем анализе крови — анемия 62 г/л, увеличение СОЭ до 50 мм/ч; в общем анализе мочи — плотность 1020, белок 1,2 г/л, эр. 2–3 п/з, цил. 5–6 п/з; на ЭхоКГ — на створках аортального клапана — вегетации, признаки аортальной регургитации III степени; в крови: СРБ—+, серомукоид — 0,77 ед., сиаловая кислота — 5,8 ед., креатинин — 356 моль/л, ЦИК — 192 опт. ед., увеличение IgM, РФ—+, КП—+. В крови высеян зеленивший стрептококк. Осмотрен ревматологом, диагностирован вторичный ИЭ подострого течения II степени активности на фоне ревматизма, аортального порока сердца с преобладанием недостаточности. Переведен в отделение ревматологии. Назначено лечение: оксацилином, брулоницином в сочетании с гепарином 5000 ЕД×4 раза п/к, УФО аутокрови, иммуноглобулином человеческим, курантилом 50 мг×3 раза/сут, преднизолоном 10 мг/сут. Больной выписан домой с улучшением.

Таким образом, превалирование в клинике ИЭ ДГН не позволило рано поставить диагноз подострого ИЭ.

В клинической картине данной группы больных преобладали лихорадка (85,2%), иммунокомплексные поражения: полисерозит (плеврит и перикардит) — у 47% больных, поражение суставов — у 44,1%, миокардит — у 41,2%, геморрагический васкулит — у 32,3%. Септические проявления включали в себя: пневмонию (17,6%), спленомегалию (29,4%), гепатит (29,4%), частота эмболий во внутренние органы составила 23,5%. Лабораторные исследования свидетельствовали о значительных иммунных изменениях: увеличение ЦИК от 120 до 460 опт. ед., IgA, M, G, обнаружение у $1/2$ больных РФ и КП, снижение уровня комплемента, Т- и В-лимфоцитов, у части больных выявлены антитела к ДНК. В то же время в данной груп-

пе больных не прослежено увеличения количества лейкоцитов, уровень МСМ ($0,31 \pm 0,02$ опт. ед.) не отличался от группы больных с ОГН, отмечена анемия и значительно увеличенная СОЭ от 27 до 62 мм/ч. В ряде случаев проводился дифференциальный диагноз с множественной миеломой с поражением почек, выполнялись стерильная пункция и трепанобиопсия.

ОГН при ИЭ выявлен у 50 больных (29 мужчин и 21 женщина, средний возраст $41,0 \pm 5,3$ года), преимущественно с вторичным ИЭ, у $3/4$ больных с подострым и затяжным течением. Умерли 12 больных (24%): от ХСН — 7, мозговых эмболий — 3, эмболии легких — 2. ОГН проявлялся обратимым мочевым синдромом с умеренной протеинурией и микрогематурией при сохраненной функции почек, включая данные пробы Реберга и радиоизотопной ренограммы. В клинической картине у больных с ОГН преобладали лихорадка (92%), пневмония (26%), гепатит (32%), спленомегалия (16%), частота тромбоэмболических осложнений составила 30%. Висцеральные поражения наблюдались значительно реже, чем при ДГН (миокардит — 28%, поражение суставов — 34%, полисерозит — 32%, геморрагический васкулит — 20%). При лабораторном исследовании отмечены увеличенные СОЭ, увеличение МСМ, уровня ЦИК, IgM, снижение В-лимфоцитов.

Почечные эмболии при ИЭ отмечены у 20 больных (14 мужчин и 6 женщин, средний возраст $45 \pm 4,2$ года) в равной мере с первичным и вторичным ИЭ преимущественно острого и подострого течения. Умерли 15 больных (75%): от ХСН — 5, мозговых эмболий — 2, эмболий легких — 3, инфекционно-токсического шока — 5. Почечные эмболии, как правило, проявлялись сильными болями в поясничной области, подреберьях, животе, макрогематурией, нередко с повышением АД. При УЗИ-почек и компьютерной томографии выявлялись инфаркты почек, у 15 больных почечные эмболии подтверждены патоморфологически. Практически у всех больных при ЭхоКГ-исследовании найдены вегетации, преимущественно на створках митрального клапана. Клинико-лабораторные проявления у данной группы больных отличались особой тяжестью и в 95% случаев сочетались с другими эмболиями (легких, селезенки, мозга, конечностей). Септический синдром включал в себя лихорадку (80%), пневмонию (35%), спленомегалию (60%), гепатит (50%), микротромбоангиопатии (пятна Лукина, узелки Ослера, подногтевые геморрагии — 25%). Достаточно выраженными были и висцеральные поражения (миокардит — 35%, полисерозит — 40%, поражение суставов — 15%). Из лабораторных проявлений в данной группе больных наблюдались:

лейкоцитоз, значительное увеличение МСМ от 0,28 до 0,51 опт. ед., ЦИК, IgM, G. Нами консультирована больная с ИЭ с поражением почек, нелеченная в течение длительного времени, у которой при патоморфологическом исследовании диагностирован амилоидоз почек. Представляем случай амилоидоза почек при ИЭ.

Больная У-ва, 76 лет, поступила в инфекционную больницу в июне 1999 г. Жалобы: на повышение температуры тела до 39 °С, уменьшение диуреза, головные боли, появление желтушности кожи. Из анамнеза: 2 мес тому назад появилась лихорадка, а в течение 6 мес отмечалась общая слабость, к врачам не обращалась. Нарастала одышка, постепенно уменьшался диурез, появились нарушения координации движений. Последние 2 нед появилась иктеричность кожи, ознобы, усилились головные боли, неоднократно теряла сознание. Участковым врачом направлена машиной скорой помощи в инфекционную больницу с диагнозом лептоспироз. Объективно: состояние тяжелое, кожа иктеричная, сухая, единичные геморагии на голених. Иктеричность склер, акроцианоз, отеки голеней и стоп. В легких везикулярное дыхание, ЧД 24/мин. Тоны сердца приглушены, на верхушке и в зоне Боткина — систолический шум, мерцательная аритмия, ЧСС 100 уд/мин, АД 100/50 мм рт. ст. Печень на 6 см ниже правой реберной дуги, селезенка на 5 см ниже левой реберной дуги. Данные обследования: в крови — анемия 84 г/л, увеличенная СОЭ до 47 мм/ч, л 16,4 с палочкоядерным сдвигом; в моче — протеинурия 3,5 г/л, цил. 5–6 п/з. В сыворотке крови: серомукоид 0,46 ед., СРБ—+, билирубин 24,6 ммоль/л, креатинин 264 ммоль/л. При УЗИ внутренних органов выявлены гепато- и спленомегалия, увеличение размеров почек. Проведены серологические реакции и были исключены сыпной и брюшной тиф, иерсиниоз, лептоспироз. Наличие шума в сердце аускультативно было расценено как ИБС, атеросклеротический кардиосклероз, УЗИ сердца не проводилось. Высказано мнение о сепсисе с полиорганными осложнениями. Несмотря на проводимую терапию антибиотиками, гепарином, УФО-крови, дезинтоксикационными средствами больная через 10 дней скончалась в отделении реанимации. При патологоанатомическом исследовании обнаружено: под эндокардом левого желудочка и в левом предсердии — рыхлые фиксированные тромботические массы. На задней створке митрального клапана — полиобразный вырост размерами 1,3×1,2 см красно-серого цвета на широком основании, на разрезе выроста — красно-серые тромботические массы. На разрезе стенки сердца через тромботические наложения выделен гнойник, содержащий 15 мл серого гноя. Миокард дряблый, тусклый без очаговых изменений. Селезенка массой 520 г, резко уплотнена, поверхность разреза «сальная», без соскоба и макроскопически различного рисунка строения. В селезенке отмечается клиновидный бледно-серый участок, острием обращенный в ворота селезенки. Почки увеличены, на разрезе — «сального вида». В головном мозге отмечается субкортикальный очаг размягчения затылочной доли левого полушария головного мозга. При гистологическом исследовании найдено: в головном мозге сосуды полнокровны с диапедезными кровоизлияниями, очаг ишемического некроза, в сердце — выраженный интерстициальный отек миокарда, в области фиброзного кольца митрального клапана и на задней створке — деструктивное гнойное пропитывание. В почках отмечены склероз стромы и резко выраженный амилоидоз обеих почек.

Таким образом, особенности клинической картины у пожилой женщины не позволили

при жизни установить диагноз ИЭ с амилоидозом почек.

ОБСУЖДЕНИЕ

Итак, примерно у половины больных (чаще мужчин с вторичным ИЭ) выявлено поражение почек, причем наиболее часто ОГН, затем по частоте следует ДГН и почечные эмболии, последние в равной степени встречаются при первичном и вторичном ИЭ. Как показали проведенные исследования, ОГН и ДГН чаще наблюдались при подостром и затяжном вариантах ИЭ на 4–6-м месяце от начала заболевания, в то время как почечные эмболии являлись проявлением острого и реже подострого ИЭ и возникали на 2–4-м месяце болезни. Проявления почечной патологии практически однотипны: протеинурия, гематурия, нередко нефротический синдром с артериальной гипертензией. Однако, как свидетельствует проведенный анализ выделенных нами 3 групп больных, клинико-лабораторные проявления их и исходы заболевания совершенно различны и требуют дифференцированной терапии. Как видно из табл. 1 и литературных данных, группа больных с ДГН — ИЭ с иммунопатологическим синдромом. Это подтверждают проведенные иммунологические исследования. Наиболее частая причина смерти таких больных — ХПН и разрыв микотических аневризм и, следовательно, требуются, наряду с традиционной антибактериальной терапией, также лечение глюкокортикостероидами, антиагрегантами, использование плазмафереза. Антибактериальная терапия при ИЭ с поражением почек предполагает исключение нефротоксичных антибиотиков, при ХПН — уменьшение доз и кратности их введения. Целью глюкокортикостероидной терапии является подавление

Таблица 1

Сравнительная оценка клинических проявлений у больных с поражением почек при инфекционном эндокардите

Клинические проявления	ДГН, % (n=34)	ОГН, % (n=50)	Группа больных с почечными эмболиями, % (n=20)
Лихорадка	85,2	92	80
Другие тромбоемболические осложнения	23,5	30	95
Миокардит	41,2	28	35
Полисерозит	47	32	40
Суставной синдром	44,1	34	15
Поражение кожи	32,2	20	25
Пневмония	17,6	26	35
Гепатит	29,4	32	50
Спленомегалия	29,4	16	60

Таблица 2

**Сравнительная оценка лабораторных показателей
при инфекционном эндокардите с поражением почек ($\bar{X} \pm m$)**

Лабораторные показатели	Контрольная группа (n=20)	ДГН (n=34)	ОГН (n=50)	Почечные эмболии (n=20)
Количество лейкоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	4,9 $\pm$ 0,7	8,0 $\pm$ 2,4	8,7 $\pm$ 3,5	11,1 $\pm$ 4,2*
СОЭ, мм/ч	До 16	38,5 $\pm$ 5,1*	31,9 $\pm$ 3,3*	24,8 $\pm$ 4,2*
МСМ, опт. ед.	0,24 $\pm$ 0,02	0,31 $\pm$ 0,02*	0,31 $\pm$ 0,03*	0,38 $\pm$ 0,03*
ЦИК, опт. ед.	65,5 $\pm$ 6,2	167,0 $\pm$ 7,7*	130,3 $\pm$ 5,4*	132,6 $\pm$ 7,7*
IgA, мг%	190,0 $\pm$ 7,0	203,2 $\pm$ 9,6	194,3 $\pm$ 6,8	178,3 $\pm$ 8,4
IgM, мг%	82,0 $\pm$ 4,6	132,3 $\pm$ 7,2*	130,6 $\pm$ 4,6*	131,3 $\pm$ 7,3*
IgG, мг%	1000,0 $\pm$ 16,0	1023,5 $\pm$ 15,3*	952,2 $\pm$ 14,4	1014,2 $\pm$ 10,5
Т-лимфоциты, %	57,8 $\pm$ 1,3	44,5 $\pm$ 1,4*	48,7 $\pm$ 2,3	47,8 $\pm$ 3,5
В-лимфоциты, %	22,7 $\pm$ 1,1	17,9 $\pm$ 3,4	14,9 $\pm$ 3,2*	17,2 $\pm$ 3,3
Комплемент, %	52,6 $\pm$ 1,4	44,0 $\pm$ 2,3*	48,5 $\pm$ 3,2	45,8 $\pm$ 4,3

* Достоверность различий по отношению к контрольной группе ($p < 0,05$).

воспаления, иммунокомплексных и аутоиммунных реакций при ИЭ. Показаниями к назначению глюкокортикостероидов следует считать: преодоление рефрактерности к различным вариантам антибактериальной терапии при иммунокомплексных поражениях, ИЭ с иммунопатологическим синдромом (гломерулонефрит, миокардит, полиартрит, геморрагический васкулит), персистенция в крови высокого уровня ЦИК и органонеспецифических антител.

ОГН — сравнительно доброкачественное поражение почек при ИЭ. Однако клинико-лабораторные проявления данной группы больных свидетельствуют о достаточно выраженном септическом синдроме (лихорадка, увеличение МСМ, ЦИК) и серьезных висцеральных поражениях. Достаточно высокая летальность не позволяет назвать эту группу больных относительно благополучной. По-видимому, следует обратить особое внимание на пациентов с ИЭ с ОГН, продолжить поиск новых подходов к лечению ИЭ.

Группа больных с почечными эмболиями — самая неблагоприятная из-за высокой летальности за счет многочисленных эмболий во внутренние органы и застойной сердечной недостаточности. На ЭхоКГ чаще всего обнаруживались вегетации и другие деструктивные изменения створок клапанов (перфорации и разрывы). Такие пациенты должны быть направлены для оперативного лечения к кардиохирургу. Показания к хирургическому лечению ИЭ в настоящее время определены: прогрессирующая сердечная недостаточность, рефрактерная к кардиальной терапии, повторные тромбоэмболические осложнения, грибковый ИЭ, септический синдром с неконтролируемой системной инфекцией более 6 нед, связанный с неэффективной антибактериальной терапией, клинически и ЭхоКГ — подтвержденные деструктивные поражения клапанов сердца (перфорации, отрывы, разрывы), ранний протезный эндокардит и абсцессы клапанного кольца и эндокарда. Другой аспект проблемы ИЭ в данной группе больных — лечение тяжелого септического процесса, проявляющегося клинически и, особенно, при лабораторном исследовании, как видно это из табл. 2. Наличие выраженных кожных и сосудистых поражений должны нацеливать на назначение активной адекватной антибактериальной терапии в сочетании с антикоагулянтами и

антиагрегантами, которые способствуют уменьшению частоты тромбоэмболий, коррекции нарушений в системе гемостаза, подавлению инфекции в связи с проникновением антикоагулянтов вглубь инфицированных тромбов и глубокого воздействия антибиотиков на клапанные вегетации [7, 9].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, поражение почек предопределяет во всех трех группах больных (ДГН, ОГН, почечные эмболии) неблагоприятный прогноз заболевания. Определены факторы неблагоприятного прогноза в выделенных группах больных: с ДГН — вторичная форма ИЭ подострого и затяжного течения, иммунокомплексные поражения с персистенцией в крови высокого уровня ЦИК, развитие ХПН и иммунных артериитов, с ОГН — септический синдром с лихорадкой и висцеральными поражениями при ИЭ острого и подострого течения, с эмболиями почек — обнаружение вегетаций и деструкций клапанов при ЭхоКГ-исследовании, множественные висцеральные эмболии. Лечебные мероприятия при ИЭ должны быть направлены на устранение вегетаций на клапанах и борьбу с иммунокомплексным воспалением.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Буткевич О.М., Виноградова Т.Л. Клинические синдромы поражения почек при современном течении инфекционного эндокардита // Тер. арх. — 1986. — № 8. — С. 48–53.
2. Гуревич М.А. Инфекционный эндокардит // Рос. мед. журн. — 1997. — № 2. — С. 52–57.
3. Демин А.А., Демин Ал.А. Бактериальный эндокардит. — М.: Медицина, 1978. — С. 165–172.

4. Демин А.А., Дробышева В.П. Поражение почек при инфекционном эндокардите // Тер. арх.—1991.—№ 9.—С. 121–125.

5. Дядык А.И., Василенко И.В., Цыба И.Н., Шпилева Н.И. Гломерулонефрит при инфекционном эндокардите // Ревматология.—1989.—№ 3.—С. 29–35.

6. Дядык А.И., Цыба И.Н., Василенко И.В., Шпилева Н.И. Клинико-морфологическая характеристика гломерулонефрита при инфекционном эндокардите // Врач. дело.—1995.—№ 3–4.—С. 88–91.

7. Мильто А.С. Нарушение системы гемостаза при инфекционном эндокардите: Автореф. дис. канд. ... мед. наук.—М., 1997.

8. Серов В.В., Буткевич О.М., Чумаков А.М., Виноградова Т.Л. Клинико-морфологический анализ септического эндокардита // Арх. пат.—1982.—№ 3.—С. 27.

9. Сумароков А.В., Урбанович Е.Г., Данилогорская Ю.А.

О месте противовоспалительной и антикоагулянтной терапии при подостром септическом эндокардите // Тер. арх.—1998.—№ 9.—С. 49–52.

10. Тареева И.Е. Руководство по нефрологии.—М., 1995.—Т. 2.—С. 275–280.

11. Durack T.D., Lukes A.S., Bright D.K. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilisation of specific echocardiographic findings: Duke Endocarditis Service // Am. J. Med.—1994.—Vol. 96.—P. 200–209.

12. Gahi K., Mugge A., Nonnast-Daniel W. Infective endocarditis: changing clinical features in a changing time // European Heart J.—1987.—Vol. 8 (Suppl).—P. 277–282.

13. Nonnast-Daniel B., Ehrich J. Renal involvement in infective endocarditis // European Heart J.—1987.—Vol. 8 (Suppl).—P. 283–286.

Поступила в редакцию 29.05.2000 г.

© Коллектив авторов, 2000
УДК 616.633.96:616.379-008.64

С.И.Рябов, И.К.Клемина, И.А.Ракитянская, В.А.Добронравов

ПРОТЕИНУРИЯ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ: ВСЕ ЛИ СЛУЧАИ ОБУСЛОВЛЕННЫ ДИАБЕТИЧЕСКИМ ГЛОМЕРУЛОСКЛЕРОЗОМ?

S.I.Ryabov, I.K.Klemina, I.A.Rakityanskaya, V.A.Dobronravov

PROTEINURIA IN DIABETES MELLITUS: ARE ALL THE CASES DUE TO DIABETIC GLOMERULOSCLEROSIS?

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

РЕФЕРАТ

Проведен анализ 46 случаев морфологического исследования почечной ткани больных с сахарным диабетом (СД) и протеинурией. У 27 пациентов был инсулинзависимый СД (ИЗСД), у 19 — инсулиннезависимый СД (ИНЗСД). Типичная морфологическая картина нодулярного или диффузного диабетического гломерулосклероза (ДГ) выявлена в 71,7%. В 13% случаев обнаружены недиабетическая нефропатия (НДН) без признаков ДГ — сосудистый нефросклероз, артериологиперплазия, гломерулонефрит (ГН). У 15,3% больных ДГ сочетался с другой почечной патологией. Таким образом, суммарная распространенность ДГ и недиабетических изменений среди протеинурических больных с СД составила, соответственно, 87% и 28,3%. Суммарная распространенность НДН была несколько выше среди больных с ИНЗСД по сравнению с инсулинзависимым его типом — соответственно, 36,8% и 22,2%, но эти различия не достигали статистической значимости.

Ключевые слова: сахарный диабет, протеинурия, диабетический гломерулосклероз, недиабетические нефропатии, распространенность.

ABSTRACT

An analysis of 46 cases of morphological investigations of the renal tissue of patients with diabetes mellitus and proteinuria has shown that 27 patients had insulin-dependent diabetes mellitus and 19 patients had non-insulin-dependent diabetes mellitus. The typical morphological picture of nodular or diffuse diabetic glomerulosclerosis (DG) was revealed in 71,7%. In 13% of cases nondiabetic nephropathy without symptoms of DG was found such as vascular nephrosclerosis, arteriolo-hyalinosis, glomerulonephritis. In 15,3% of the patients DG was combined with another renal pathology. Thus, the overall occurrence of DG and nondiabetic alterations among proteinuria patients with diabetes mellitus was 87% and 28,3% correspondingly. The overall incidence of nondiabetic nephropathy was somewhat higher among patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus as compared with its insulin-dependent type: 36,8% and 22,2% correspondingly, but these differences were not statistically significant.

Key words: diabetes mellitus, proteinuria, diabetic glomerulosclerosis, non-diabetic lesions, occurrence.

ВВЕДЕНИЕ

В большинстве случаев развитие альбуминурии у пациентов с СД связывают с развитием ДГ, проявляющего себя в виде типичных изменений клубочков, канальцев и интерстиция, сосудов [11, 12, 16]. Почечные изменения при СД могут быть достаточно гетерогенны, что связано как с особенностями морфологической картины при ДГ, так и с развитием изменений почечной ткани, обусловленных изменениями сосудов почек [5, 15, 19]. Кроме того, в литературе достаточно широко обсуждается возможность развития на фоне СД и других, помимо ДГ, недиабетических нефропатий (НДН) и, в частности, гломерулонефрита [4, 19]. Принимая во внимание вышеизложенное, в качестве основной задачи исследования мы определили уточнение

распространенности типичных изменений почечной ткани, присущих СД, а также иных форм поражения почек у больных с СД.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

С 1981 по 2000 г. в нашей клинике у 46 больных с СД с протеинурией было проведено морфологическое исследование ткани почек, полученной в результате прижизненной биопсии. Пациентов с ИЗСД было 27 человек, с ИНЗСД — 19. Средняя продолжительность диабета составила, соответственно, $17,6 \pm 1,5$ лет и $9,3 \pm 2,1$ года ($p=0,01$). У всех пациентов регистрировали стойкую протеинурию от 0,5 до 12 г/сут. В группе с ИЗСД протеинурия, в среднем, составила $1,48 \pm 0,34$ г/сут, в группе с ИНЗСД — $4,52 \pm 1,08$ г/сут ($p=0,004$). Средние значения

сывороточной концентрации креатинина составили $0,109 \pm 0,005$ ммоль/л, без существенных различий между типами СД.

Морфологические методы включали световую микроскопию ткани почек, полученной в результате прижизненной биопсии, с использованием стандартных окрасок препарата — гематоксилином и эозином, конгокрасным, по Ван-Гизону, трихромальной, PAS, серебрения по Джонсу—Маури, по Вейгерту. При необходимости, в случае сомнений в диагнозе, после светооптического исследования препарата использовали электронную и иммунофлюоресцентную микроскопию.

Различия в группах определяли с помощью двустороннего t-критерия и точного двустороннего критерия Фишера. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В подавляющем большинстве случаев (71,7%) при микроскопическом исследовании почечных биоптатов были выявлены изменения, типичные для диабетического гломерулосклероза, нодулярные или диффузные. В 13% случаев обнаружены недиабетическая патология без признаков ДГ — сосудистый нефросклероз, артериологипертензия, гломерулонефрит (ГН). У 15,3% больных ДГ сочетался с другой почечной патологией. Таким образом, суммарная распространенность ДГ и недиабетических изменений среди протеинурических больных с СД составила, соответственно, 87% и 28,3%. ДГ определяли в 92,6% случаев у больных с ИЗСД и в 78,9% случаев — с ИНЗСД ($p=0,21$). У 2 больных с ИЗСД и у 3 больных с ИНЗСД выявлена морфологическая картина ГН (9,1%). В 2 случаях было определено сочетание ГН с ДГ (1—ИЗСД, 1—ИНЗСД), и в 3 случаях определены изолированные и характерные для ГН изменения почечной ткани (1—ИЗСД, 2—ИНЗСД) (таблица).

**Морфологические диагнозы
у больных с СД с протеинурией**

Группы больных	ИЗСД, n (%)	ИНЗСД, n (%)	ИЗСД+ИНЗСД, n (%)
ДГС	21 (77,8)	12 (63,2)	33 (71,7)
ДГС+пиелонефрит	2 (7,4)	2 (10,6)	4 (8,7)
ДГС+гломерулонефрит	2 (7,4)	1 (5,2)	3 (6,4)
Нефросклероз	1 (3,7)	1 (5,2)	2 (4,3)
Гломерулонефрит	1 (3,7)	2 (10,6)	3 (6,4)
Артериологипертензия	0 (0)	1 (5,2)	1 (2,2)
Всего	27	19	46

Примечание. Все различия между группами недостоверны.

Следует отметить, что у трех из пяти больных с подтвержденным биопсией почки ГН этот диагноз был поставлен на этапе клинического обследования на основании типичной клинико-лабораторной картины системной красной волчанки (2 пациента — люпус-нефрит) и развития острого нефритического синдрома с острой почечной недостаточностью (1 больной — мезангиально-пролиферативный ГН с экстракапиллярным компонентом). Только в двух случаях диагноз ГН был морфологической находкой (мезангиально-пролиферативный ГН и мембранозный ГН у больных с ИНЗСД).

Типичная морфологическая картина хронического пиелонефрита (во всех случаях в сочетании с ДГ) была определена только у 4 больных (8,7% от всех случаев). Суммарная распространенность недиабетических нефропатий была несколько выше среди больных с ИНЗСД по сравнению с инсулинзависимым его типом — соответственно, 36,8% и 22,2%, но эти различия не достигали статистической значимости.

ОБСУЖДЕНИЕ

Давно известно, что у некоторой части больных с СД, особенно с инсулиннезависимым его типом, протеинурия и другие почечные симптомы могут быть связаны с недиабетическим поражением почек [3, 13]. Вопрос о распространенности же этих изменений остается открытым, что связано с весьма противоречивыми данными, полученными различными исследователями. Так, встречаемость недиабетических болезней почек при ИНЗСД варьирует от 60–75,5% до 6–12%, по данным прижизненного морфологического исследования [8, 9, 12, 15]. Более тщательный анализ приведенных данных показывает, что существенный разброс данных связан, во-первых, с количеством анализируемых случаев. Во-вторых, имеет значение и то, что большинство представленных исследований не являются сплошными, в каждом из них присутствовали те или иные показания для проведения биопсии почки. В случае морфологического исследования, проведенного у госпитализированных больных, частота встречаемости недиабетических изменений существенно выше, чем у длительно наблюдавшихся амбулаторно [14]. Так, например, наиболее часто встречающийся вариант гломерулонефрита — IgA-нефропатия [4, 10] — может быть обнаружена в 27,3% при проведении биопсии почки в клинических условиях и менее чем в 0,1% — при проведении сплошного посмертного исследования более чем 200 случаев ИНЗСД [18]. В исследованной нами группе больных этот вариант гломерулонефрита был обнаружен только в 1 случае.

Распространенность недиабетических нефропатий среди обоих типов СД, определенная в на-

шем исследовании, полностью совпала с данными, полученными K. Hironaka и соавт., J.L. Taft и соавт. [7, 16]. Недавно опубликованные и наиболее представительные данные (200 биопсий у больных с СД) показали, что НДН встречается у 18% от всех больных с СД [19]. Данные по частоте НДН при ИНЗСД аналогичны результатам V. Gambara и соавт. [6] — 37,7% — и занимают промежуточное положение среди цитированных работ. Также существенно не отличаются и полученные нами данные о частоте развития НДН на фоне уже существующего ДГ от результатов других исследований — 9,1% [12], 14,3% [7], 28% [16].

Спектр недиабетических нефропатий достаточно широк и представлен вариантами первичного и вторичного гломерулонефрита, амилоидозом, ишемическими и тубулоинтерстициальными изменениями [16]. Среди последних хронический пиелонефрит, как морфологическая находка, встречался достаточно редко. В подтверждение этих данных нами морфологическая картина хронического пиелонефрита была определена менее чем у десятой части больных с СД. Из этого следует, что данные о распространенности этой патологии среди пациентов с СД, достигающей 20–40% [1, 2], являются значительно завышенными.

Примечательно, что значительная доля недиабетических поражений почек, особенно гломерулонефрита, была выявлена в группах больных с СД с высокой распространенностью нефротического синдрома или высокой протеинурией (76,5 и 67,7%) [8, 9, 17]. Возможно, именно этим объясняются большая доля недиабетических изменений среди пациентов с ИНЗСД по сравнению с ИЗСД, поскольку у первых суточная протеинурия была значимо выше.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в подавляющем большинстве случаев среди больных с СД с протеинурией при прижизненном морфологическом исследовании почечной ткани был выявлен ДГ. Однако полученные нами данные подтвердили результаты ранее опубликованных работ о гетерогенности гистологических изменений почечной ткани у больных с СД. В практической работе следует учитывать возможность присутствия иной почечной патологии самостоятельно или в сочетании с ДГ как причин протеинурии. Очевидно, что сочетание ДГ и другой почечной патологии может существенно повлиять на прогноз ДН и тактику ведения таких пациентов. По мнению авторов, изложенное требует наблюдения нефрологом протеинурических пациентов с СД, особенно с инсулиннезависимым его типом, для определения объема специальной диагностики и, в

частности, необходимости проведения диагностической биопсии почки.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Абрамова Э.Р., Борисов И.А., Гордеев А.В. и др. Поражение почек у больных сахарным диабетом пожилого возраста // Тер. арх.—1998.—Т. 70.—С. 18–20.
2. Шулюк Б.И. Вторичные нефропатии.—Л.: Медицина, 1987.
3. Amoah E., Glinkman J.L., Malchoff C.D. et al. Clinical identification of non-diabetic renal disease in diabetic patients with type 1 and type 2 disease presenting with renal dysfunction // Am. J. Nephrol.—1988.—Vol. 8.—P. 204–211.
4. Cordonnier D. Glomerular involvement in type 2 diabetes — is it all diabetic glomerulosclerosis? // Nephrol. Dial. transplant.—1996.—Vol. 11.—P. 936–938.
5. Fioretto P., Mauer M., Brocco E. et al. Heterogeneity of diabetic lesions in non proteinuric type 2 (NIDDM) diabetic patients // J. Amer. Soc. Nephrol.—1995.—Vol. 6.—P. 448 (abstract).
6. Gambara V., Mecca G., Remuzzi G., Bertani T. Heterogeneous nature of renal lesions in type II diabetes // J. Am. Soc. Nephrol.—1993.—Vol. 3.—P. 1458–1466.
7. Hironaka K., Makino H., Ikeda S. et al. Nondiabetic renal disease complicating diabetic nephropathy // J. Diabet. Complications.—1991.—Vol. 5.—P. 148–149.
8. Koselj M.K., Rott T., Koseli M. et al. Renal disease in patient with NIDDM // Nephrol. Dial. Transplant.—1996.—Vol. 11.—A120 (abstract).
9. Lee E.Y., Chung C.H., Choi S.O. Non-diabetic renal disease in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus // Yonsei Med. J.—1999.—Vol. 40.—P. 321–325.
10. Mak S.K., Gwi E., Chan K.W. et al. Clinical predictors of non-diabetic renal disease in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus // Nephrol. Dial. Transplant.—1997.—Vol. 12.—P. 2588–2591.
11. Mauer S.M., Bilous R.W., Ellis E. et al. Some lessons from the studies of renal biopsies in patients with insulin-dependent diabetes mellitus // HNO.—1988.—Vol. 2.—P. 197–202.
12. Olsen S., Mogensen C.E. How often is NIDDM complicated with non-diabetic renal disease? An analysis of renal biopsies and the literature // Diabetologia—1996.—Vol. 39.—P. 1638–1645.
13. Parving H.H., Gall M.A., Scott P. et al. Prevalence and causes of albuminuria in non-insulin-dependent diabetic patients // Kidney Int.—1992.—Vol. 45.—P. 758–762.
14. Piccoli G.B., Funaro L., Giraudo G. et al. Renal biopsy in diabetic patients: the selection effect // Nephrol. Dial. Transplant.—1996.—Vol. 11.—A122 (abstract).
15. Schwartz M.M., Lewis E.J., Leonard-Martin T. et al. Renal pathology patterns in type II diabetes mellitus: relationship with retinopathy // Nephrol. Dial. Transplant.—1998.—Vol. 13.—P. 547–552.
16. Taft J.L., Billson V.R., Nankervis A. et al. A clinical-histological study of individuals with diabetes mellitus and proteinuria // Diabet. Med.—1990.—Vol. 7.—P. 215–221.
17. Wagner A., Ballarin J., Rigla M. et al. Prevalence of non diabetic nephropathy in a cohort of type 2 (noninsulin-dependent) diabetic patients with proteinuria // Nephrol. Dial. Transplant.—1996.—Vol. 11.—A126 (abstract).
18. Waldherr R., Ilkenhans C., Ritz E. How frequent is glomerulonephritis in diabetes mellitus type II? // Clin. Nephrol.—1992.—Vol. 37.—P. 271–273.
19. Wirta O., Helin H., Mustonen J. et al. Renal findings and glomerular pathology in diabetic subjects // Nephrol.—2000.—Vol. 84.—P. 236–242.

Поступила в редакцию 20.09.2000 г.

© А.В.Николаева, Л.Т.Пименов. 2000
УДК 616.61-002-07:616.441-008.64

А.В.Николаева, Л.Т.Пименов

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ С ДЕКОМПЕНСИРОВАННЫМ ГИПОТИРЕОЗОМ И ЕГО СОЧЕТАНИИ С ХРОНИЧЕСКИМ ПИЕЛОНЕФРИТОМ

A.V.Nikolaeva, L.T.Pimenov

COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF THE CLINICO-FUNCTIONAL STATE OF THE KIDNEY IN PATIENTS WITH DECOMPENSATED HYPOTHYROIDISM AND ITS COMBINATION WITH PYELONEPHRITIS

Кафедра внутренних болезней с курсом поликлинической терапии Ижевской государственной медицинской академии, Удмуртия, Россия

РЕФЕРАТ

Исследовали характер и выраженность почечных дисфункций при декомпенсации гипотиреоза, а также при сочетании гипотиреоза и хронического пиелонефрита у 38 больных с первичным гипотиреозом. Общеклиническое комплексное обследование включало исследование анализов крови и мочи, определение креатинина крови, холестерина, β -липопротеидов, триглицеридов, липопротеидов высокой и низкой плотности, пробы Зимницкого, скорости клубочковой фильтрации, гормонов щитовидной железы и тиреотропина, определение β_2 -микроглобулина, микроальбумина мочи, почечного функционального резерва с мясной нагрузкой. Почечные дисфункции при декомпенсированном гипотиреозе без сопутствующей почечной патологии характеризуются нормальными показателями концентрационной способности почек, снижением скорости клубочковой фильтрации, повышением внутривенного давления и увеличением концентрации β_2 -микроглобулина крови. Альбинурия и снижение функционального почечного резерва позволяют предположить формирование гломерулопатии, связанной с физико-химическими процессами в эндотелии почечных клубочков на фоне гиперлипидемии. При сочетании первичного гипотиреоза с хроническим пиелонефритом определяются более выраженная гиперлипидемия и явное снижение способности почек к концентрированию мочи.

Ключевые слова: гипотиреоз, нефропатия, альбинурия, почечный функциональный резерв, хронический пиелонефрит, гиперлипидемия.

ABSTRACT

The character and severity of renal dysfunction were investigated in 38 patients with primary hypothyroidism as well as in association of hypothyroidism with chronic pyelonephritis. The clinical examination included blood and urine analyses, determination of serum creatinine, total cholesterol, β -lipoproteins, triglycerides, high and low density lipoproteins, the performing of Zimnitsky test, renal loading test with the animal protein, investigation of glomerular filtration rate, thyroid hormone state, β_2 -microglobuline concentration. The renal dysfunction in decompensation of hypothyroidism without concomitant kidney disturbances was characterized by normal parameters of the concentrational kidney function, reduction of glomerular filtration rate, increased intraglomerular pressure and β_2 -microglobuline concentration. Albuminuria and lower functional renal reserve allow to suggest the formation of glomerulopathy associated with physico-chemical processes in the renal glomeruli endothelium against the background of hyperlipidemia. In a combination of primary hypothyroidism with chronic pyelonephrosis more marked hyperlipidemia is determined as well as an evidently decreased ability of the kidneys to concentrate urine.

Key words: hypothyroidism, nephropathy, renal functional reserve, albuminuria, hyperlipidemia, chronic pyelonephritis.

ВВЕДЕНИЕ

Первичный гипотиреоз — часто встречающийся синдром, которым страдают 0,5–2% женщин и около 0,2% мужчин [1, 2, 10]. Дефицит тироксина приводит к тяжелой и разнообразной патологии всего организма [1, 3, 10].

Тироксин имеет большую физиологическую значимость, в том числе и как важный «почечный регулятор» [3, 4, 10]. Однако сведения о характере и механизмах возникновения почечных дисфункций, их клинической значимости у больных с гипотиреозом недостаточны и проти-

воречивы. Все это приводит к частой и необоснованной диагностике хронического пиелонефрита у пациентов с гипотиреозом.

По мнению некоторых авторов [3, 4], существует так называемая гипотиреоидная тубулопатия, включающая нарушения осморегулирующей, ионорегулирующей и кислотовыделительной функций почек. У больных с гипотиреозом обнаружено также снижение почечного кровотока и скорости клубочковой фильтрации [3, 4], а заместительная гормональная терапия улучшает почечную гемодинамику [3]. В последнее время много внимания уделяется неиммунным механизмам прогрессирования различных нефропатий [5–9]. Одним из них является гиперлиппротеинемия [6, 7]. Этот факт приобретает особое значение в плане комплексного исследования состояния почек у больных с гипотиреозом, характерной особенностью клиники которого является нередко резистентная к заместительной терапии гиперлипидемия. Целью нашего исследования явилось установление, изучение характера и выраженности почечных дисфункций при декомпенсации гипотиреоза, а также состояния липидного обмена, и сравнение этих характеристик при сочетании гипотиреоза и пиелонефрита.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 38 женщин в возрасте от 31 до 69 лет, страдающих первичным гипотиреозом в фазе декомпенсации.

Первую группу (1-я группа) составили 24 женщины, страдающие гипотиреозом в фазе декомпенсации. У 17 (70,8 %) обследованных был послеоперационный гипотиреоз (оперированы по поводу диффузно-узловатого зоба, аутоиммунного тиреоидита, тиреотоксикоза, рака щитовидной железы), у 2 (8,2 %) больных имел место врожденный гипотиреоз и у 5 (20,8 %) — гипотиреоз развился в результате аутоиммунного тиреоидита. Длительность заболевания составила от 3 до 22 лет. В группу обследования не были включены лица, страдающие хроническими паренхиматозными и интерстициальными заболеваниями почек. Последнее устанавливали путем расспроса и анализа медицинской документации. Вторую группу (2-я группа) составили 14 пациенток, страдающих гипотиреозом в фазе декомпенсации в сочетании с документально подтвержденным хроническим пиелонефритом. У 10 (71,4 %) обследованных был послеоперационный гипотиреоз (оперированы по поводу диффузно-узловатого зоба, аутоиммунного тиреоидита, тиреотоксикоза, рака щитовидной железы) и у 4 (28,6 %) — гипотиреоз развился в результате аутоиммунного тиреоидита. Длительность заболевания составила от 3 до 20 лет.

Всем больным было проведено комплексное обследование, которое включало общеклинические анализы крови и мочи, определение креатинина и мочевины крови, холестерина, β -липопротеидов, триглицеридов, липопротеидов высокой плотности. Липопротеиды низкой плотности (ЛПНП) высчитывали по формуле Фридвальда: $\text{ЛПНП} = \text{общий холестерин} - \text{ЛПВП} - 0,45 \times \text{триглицериды}$ (ммоль/л). Также проводились проба Зимницкого, определение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по клиренсу эндогенного креатинина в условиях 24-часового сбора мочи, ультразвуковое исследование почек, определение гормонов щитовидной железы и тиреотропина, определение β_2 -микроглобулина в крови радиоиммунологическим методом.

Определение микроальбумина мочи проводили с помощью коммерческих наборов «Орион диагностика» (Финляндия). Анализ функционального почечного резерва (ПФР) проводился с мясной нагрузкой из расчета 5 г/кг массы по методике [5].

Контрольную группу составили 20 практически здоровых женщин в возрасте от 40 до 50 лет.

Результаты исследования обработаны статистически с использованием критерия Стьюдента для парных сравнений, линейного корреляционного анализа. Значение вероятности ошибки менее 0,05 считалось показателем статистической достоверности.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Гормональный профиль у больных с декомпенсацией гипотиреоза показал достоверное ($p < 0,05$) снижение по сравнению с контрольной группой ($2,21 \pm 0,1$ нмоль/л) уровня трийодтиронина в 1-й и 2-й группе ($1,64 \pm 0,15$ нмоль/л и $1,63 \pm 0,15$ нмоль/л, соответственно). Также достоверно снижался уровень общего тироксина в 1-й и 2-й группе ($66,6 \pm 12,4$ нмоль/л и $51,02 \pm 9,76$, соответственно) по сравнению со здоровыми ($121,9 \pm 12,7$ нмоль/л). Также в обеих группах декомпенсированных больных отмечалось повышение уровня тиреотропного гормона ($30,9 \pm 2,67$ мЕД/л и $27,3 \pm 3,94$ мЕД/л, соответственно).

В 1-й группе в общем анализе мочи патологического мочевого осадка не обнаружено ни у одной из больных. Тогда как во 2-й группе у 11 (78,5 $\pm$ 11%) обнаруживалась лейкоцитурия. У 7 (50 $\pm$ 14 %) больных выявлялась значительная бактериурия.

Средний уровень креатинина ($97,97 \pm 5,56$ мкмоль/л) у пациентов в фазе декомпенсации 1-й группы не превышал уровень креатинина у больных 2-й группы ($82,7 \pm 4,05$ мкмоль/л) и был значимо выше

уровня креатинина в контрольной группе — $75,19 \pm 2,26$ мкмоль/л, не выходя за пределы нормальных значений показателя (таблица).

Средний уровень холестерина и β -липопротеидов ($6,5 \pm 0,29$ ммоль/л и $7,1 \pm 0,33$ ммоль/л, соответственно) в 1-й группе и во 2-й группе ($6,08 \pm 0,28$ г/л и $6,62 \pm 0,85$ г/л, соответственно) декомпенсированного гипотиреоза достоверно ($p < 0,001$) превышал данные определения холестерина и β -липопротеидов в контрольной группе ($4,5 \pm 0,2$ ммоль/л и $3,68 \pm 0,184$ г/л, соответственно). Причем во 2-й группе уровень холестерина был значимо ($p < 0,05$) выше уровня холестерина в 1-й группе.

Значительных различий в концентрации триглицеридов и липопротеидов высокой плотности у обеих групп декомпенсированных больных по сравнению с контрольной группой не обнаружено (см. таблицу).

Выявлено достоверное и значительное повышение липопротеидов низкой плотности: в обеих группах декомпенсированных больных ($4,79 \pm 0,34$ ммоль/л и $5,4 \pm 0,5$ ммоль/л) относительно контрольной группы ($2,97 \pm 0,18$ ммоль/л, $p < 0,001$)

Максимальная относительная плотность мочи (ОПМ_{max}) у больных 1-й группы составила, в среднем, $1022,5 \pm 1,12$ (колебания от 1015 до 1028), что достоверно не отличалось от подобных значений в контрольной группе (см. таблицу). Во 2-й группе обнаружено значительное снижение ОПМ_{max} до $1018,2 \pm 1,58$ по

сравнению с 1-й группой и здоровыми лицами (см. таблицу).

ОПМ_{min} составила в 1-й группе $1009,8 \pm 1,3$ (колебания от 1000 до 1018), во 2-й группе ОПМ_{min} была $1007,2 \pm 1,05$, что значимо не отличалось от ОПМ_{min} в контрольной группе. Размах колебаний ОПМ составил в 1-й и 2-й группе $12,38 \pm 1,44$ и $12,7 \pm 1,33$. Различия по сравнению с контрольной группой недостоверны (см. таблицу). Суточный диурез у больных 1-й группы составил $1414 \pm 114,1$ мл (колебания от 750 мл до 2000 мл), во 2-й группе — 1300 ± 129 мл, (колебания от 750 мл до 2000 мл), а в группе здоровых — 1664 ± 120 мл (см. таблицу).

Концентрация β_2 -микроглобулина крови была проанализирована также у всех больных. Средняя концентрация β_2 -микроглобулина в крови у больных 1-й группы составила $3,17 \pm 0,30$ мг/л, во 2-й группе — $2,85 \pm 0,25$ мг/л. Различия со средним показателем в контрольной группе ($1,99 \pm 0,25$ мг/л) являются достоверными ($p < 0,05$). Достоверной разницы между показателями 1-й и 2-й группы нет.

Исследованиями установлено достоверное снижение скорректированной СКФ до $57,5 \pm 4,56$ мл/мин в 1-й группе и до $62,8 \pm 5,68$ мл/мин — во 2-й группе по сравнению со СКФ в группе здоровых лиц ($110,38 \pm 6,64$ мл/мин, см. таблицу).

ПФР был исследован у 11 больных в 1-й группе и у 9 больных во 2-й группе. В 1-й группе у 9 ($81,8 \pm 14\%$) из них показатели оказались ме-

Клинико-функциональное состояние почек и липидный статус ($\bar{X} \pm m$) у больных с изолированным гипотиреозом в фазе декомпенсации и его сочетании с хроническим пиелонефритом

Показатели	Здоровые (n=20)	1-я группа (n= 24)		2-я группа (n=14)	
Холестерин, ммоль/л	$4,5 \pm 0,12$	$6,49 \pm 0,28$	$p_1 < 0,001$	$7,1 \pm 0,33$	$p_2 < 0,001, p_3 < 0,05$
β -липопротеиды, г/л	$3,68 \pm 0,18$	$6,16 \pm 0,29$	$p_1 < 0,001$	$6,62 \pm 0,85$	$p_2 < 0,001$
Триглицериды, ммоль/л	$1,34 \pm 0,06$	$1,86 \pm 0,14$	$p_1 = \text{НД}$	$2,07 \pm 0,2$	$p_2 = \text{НД}$
ЛПВП, ммоль/л	$1,26 \pm 0,07$	$1,31 \pm 0,14$	$p_1 = \text{НД}$	$1,32 \pm 0,22$	$p_2 = \text{НД}$
ЛПНП, ммоль/л	$2,97 \pm 0,18$	$4,74 \pm 0,34$	$p_1 < 0,001$	$5,4 \pm 0,5$	$p_2 < 0,001$
Суточный диурез, мл	1664 ± 120	1414 ± 114	$p_1 = \text{НД}$	1300 ± 129	$p_2 = \text{НД}$
ОПМ _{max}	$1022,5 \pm 1,15$	$1022,4 \pm 1,12$	$p_1 = \text{НД}$	$1018,2 \pm 1,58$	$p_2 < 0,05, p_3 < 0,05$
ОПМ _{min}	$1008 \pm 0,7$	$1009,8 \pm 1,3$	$p_1 = \text{НД}$	$1007,2 \pm 1,65$	$p_2 = \text{НД}$
Размах колебаний	$14,1 \pm 1,75$	$12,7 \pm 1,33$	$p_1 = \text{НД}$	$11,0 \pm 2,59$	$p_2 = \text{НД}$
Креатинин крови, мкмоль/л	$75,19 \pm 2,26$	$96,19 \pm 5,66$	$p_1 < 0,001$	$82,7 \pm 4,05$	$p_2 = \text{НД}$
β_2 -микроглобулин крови, мг/л	$1,99 \pm 0,25$	$3,13 \pm 0,30$	$p_1 < 0,05$	$2,85 \pm 0,25$	$p_2 < 0,05$
Альбуминурия, мкг/сут	$2,56 \pm 0,21$	$58,8 \pm 18,3$	$p_1 < 0,05$	$76,0 \pm 34,8$	$p_2 < 0,05$
СКФ, мл/мин	$110,4 \pm 6,64$	$57,15 \pm 4,57$	$p_1 < 0,05$	$62,8 \pm 5,68$	$p_2 < 0,05$
Почечный функциональный резерв, %	n=20 >10% у 100–5%	n=11 >10% у 27±7% <5% у 73±14%		n=9 >10% у 44±18% <5% у 56±18%	

Примечание. p_1 — достоверность различий 1-й группы с контролем; p_2 — достоверность различий 2-й группы с контролем; p_3 — достоверность различий 1-й и 2-й группы; НД — различия недостоверны.

нее 5% и отрицательные, и лишь у 2 ($18,2 \pm 7\%$) ПФР был более 10%, что является нормальной величиной. Во 2-й группе у 5 пациентов ($56 \pm 18\%$) ПФР был отрицательным, у 4 больных ($44 \pm 18\%$) составил более 10%. В контрольной группе ПФР составил более 10% у всех обследованных (5–100%) (см. таблицу).

Средняя концентрация альбумина в моче у пациентов 1-й группы составляла $58,8 \pm 18,3$ мг/сут, 2-й группы — $76,0 \pm 34,8$ мг/сут, что выше концентрации альбумина в моче здоровых лиц ($2,56 \pm 0,21$ мг/сут) (см. таблицу). Различий между группами нет. Особый интерес представляет тот факт, что во всех случаях альбуминурии длительность заболевания была значительной (от 5 до 17 лет).

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты показали, что в фазе декомпенсации при сочетании гипотиреоза с пиелонефритом выявляется снижение способности почек концентрировать мочу по отношению к данным, полученным у практически здоровых женщин, что не наблюдается у больных с изолированным гипотиреозом. Сочетание гипотиреоза с пиелонефритом характеризуется более выраженной гиперлипидемией, чем изолированный гипотиреоз.

Выявленное повышение концентрации β_2 -микроглобулина в крови при гипотиреозе как при сочетании с пиелонефритом, так и при гипотиреозе без сопутствующей почечной патологии может означать снижение реабсорбции β_2 -микроглобулина эпителиальными клетками канальцев или быть вызвано процессами снижения клубочковой фильтрации при гипотиреозе. При декомпенсации гипотиреоза установлено резкое снижение функциональных возможностей клубочков у подавляющего большинства больных. Обнаруженная в фазу декомпенсации микроальбуминурия, возможно, связана с изменением физико-химического состояния стенки клубочковых капилляров в результате отека и вакуолизации клеток почечного эндотелия [3]. Сочетание гипотиреоза и пиелонефрита не усиливает степени выраженности почечных дисфункций. Полученные данные позволяют предположить, что при гипотиреозе в фазе декомпенсации заболевания имеет место гломерулярная дисфункция почек, что характеризуется увеличением экскреции альбумина с мочой у больных [8].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Почечные дисфункции при декомпенсированном гипотиреозе без сопутствующей почечной патологии характеризуются нормальными показателями концентрационной способности почек, снижением скорости клубочковой фильтрации, повышением внутривенного давления (что проявляется снижением СКФ, ПФР) и увеличением концентрации β_2 -микроглобулина в крови. Альбуминурия и снижение почечного функционального резерва, установленные у больных в фазе декомпенсации гипотиреоза, позволяют предположить формирование гломерулопатии, связанной, вероятно, с физико-химическими процессами в эндотелии почечных клубочков.

2. При сочетании первичного гипотиреоза и хронического пиелонефрита определяется более выраженная гиперлипидемия и явное снижение способности почек к концентрированию мочи.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Аметов А.С., Грановская-Цветкова А.М. Гипотиреоз // Клиническая фармакология и терапия.—1997.—№ 6.—С. 65–68.
2. Герасимов Г.А. Лечение препаратами тироксина больных с заболеваниями щитовидной железы, зарубежный опыт и его использование в России // Пробл. эндокринол.—1996.—№ 1.—С. 80–83.
3. Данн М. Д. Почечная эндокринология.—М.: Медицина, 1987.
4. Захаренко Р.В. Функциональное состояние почек у больных гипотиреозом (клинико-лабораторные исследования): Автореф. дис. ... канд. мед. наук.—Хабаровск, 1992.
5. Мухин Н.А., Дедов И.И., Шестакова М.В. Функциональные почечные резервы у больных сахарным диабетом // Тер. арх.—1990.—№ 2.—С. 107–110.
6. Неверов Н.И., Тареева И.Е., Мирошниченко Н.Г. Антигиперлипидемические воздействия в лечении нефропатий // Тер. арх.—1995.—№ 8.—С. 15–16.
7. Смирнов А.В. Дислипидемия как один из немунных механизмов прогрессирования склеротических процессов в почечной паренхиме // Нефрология.—1997.—Т. 1, № 2.—С. 7–12.
8. Фоменко Г.В., Липицкая И.Я., Туминен Т. Значение микропротеинурии для диагностики поражения почек при гипертонической болезни и вторичных формах артериальной гипертензии // Тер. арх.—1992.—№ 4.—С. 30–33.
9. Chertow G.M., Brenner B.M., Mackenzie, Milford E.L. Non-immunologic predictors of chronic renal allograft failure: Data from the United Network of Organ Sharing // Kidney Int.—1995.—Vol. 48 (suppl. 52).—P. 48S–51S.
10. Orgiazzi J. Hypothyroidism: causes, mechanisms, clinical presentation, diagnosis, treatment // Thyroid International.—1996.—№ 3.—P. 13–15.

Поступила в редакцию 10.11.2000 г.

© А.А.Михеев, Ю.Е.Роговый, 2000
УДК 612.463/464:599.323.4

А.А.Михеев, Ю.Е.Роговый

РОЛЬ ОКСАЛАТНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ У СТАРЫХ КРЫС В УГНЕТЕНИИ АКТИВНОСТИ СУКЦИНАТДЕГИДРОГЕНАЗЫ В КОРКОВОМ ВЕЩЕСТВЕ ПОЧЕК ВО ВЗАИМОСВЯЗИ С ТРАНСПОРТОМ ИОНОВ НАТРИЯ

A.A.Mikheev, Yu.E.Rogovyi

THE ROLE OF OXALATE INTOXICATION IN DEPRESSION OF SUCCINIC DEHYDROGENASE ACTIVITY IN THE RENAL CORTEX OF OLD WHITE RATS IN ASSOCIATION WITH REABSORPTION OF SODIUM IONS

Центральная научно-исследовательская лаборатория Буковинской государственной медицинской академии, г. Черновцы, Украина

РЕФЕРАТ

В опытах на 30 старых белых крысах-самцах показано нефротоксическое действие оксалата калия за счет угнетения фермента цикла Кребса — сукцинатдегидрогеназы в корковом веществе почек, активность которой при этом положительно коррелировала с дистальной, проксимальной реабсорбцией ионов натрия, скоростью клубочковой фильтрации, а дистальная реабсорбция ионов натрия в этих условиях была связана положительной корреляционной зависимостью с экскрецией оксалатов.

Ключевые слова: оксалатная нефропатия, сукцинатдегидрогеназа, реабсорбция ионов натрия, корреляционный анализ.

ABSTRACT

Experiments in 30 old non-line male rats have shown that potassium oxalate has a nephrotoxic influence due to depression of succinic dehydrogenase activity in the renal cortex which positively correlates with distal proximal reabsorption of sodium ions and glomerular filtration rate. Distal reabsorption of potassium ions under these conditions has positive correlation with oxalate excretion.

Key words: oxalate nephropathy, succinic dehydrogenase, reabsorption of sodium ions, correlative analysis.

ВВЕДЕНИЕ

Известно, что щавелевая кислота и ее соли угнетают активность некоторых ферментов анаэробного окисления, которые проявляют максимум своей активности в мозговом веществе почек [13]. Однако в корковом веществе почечной ткани преобладают процессы аэробного окисления субстратов, где выявляет высокую активность фермент цикла Кребса — сукцинатдегидрогеназа, что в конечном результате необходимо для синтеза АТФ, который в основном используется для реабсорбции ионов натрия — преобладающего энергозависимого процесса в почках [4, 8]. Активность дегидрирования янтарной кислоты проявляет максимум в дистальных отделах нефрона, где происходит более энергозависимый транспорт ионов натрия в сравнении с проксимальными канальцами [7]. Кроме того, известно, что оксалаты могут повреждать почечные канальцы после их длительного поступления в организм [3], при этом их транспорт тесно связан с реабсорбцией ионов натрия [14]. Однако проблема

токсического влияния оксалатов на активность сукцинатдегидрогеназы в корковом веществе почек во взаимосвязи с показателями транспорта ионов натрия практически не изучена, что особенно актуально при старении, когда почки очень часто подвержены воздействию этих веществ [2] и при этом имеют место деструктивные изменения нефроцитов [5].

Цель исследования: выяснить влияние оксалатной интоксикации у старых крыс на активность сукцинатдегидрогеназы в корковом веществе почек во взаимосвязи с основным энергозависимым процессом в почках — реабсорбцией ионов натрия.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Эксперименты проведены на 30 старых (1,5 года) белых крысах-самцах массой 0,40–0,45 кг. Оксалат калия в дозе 50 мг/кг вводили per os в течение 28 дней. Животных содержали на гипонатриевой диете при свободном доступе к водопроводной воде.

Функцию почек изучали при индуцированном водном диурезе, для чего животным вводили подогретую (37°C) водопроводную воду в объеме 5% от массы тела внутривенно. Мочу собирали за 2 ч. Эвтаназию крыс проводили методом декапитации под легким эфирным наркозом. В плазме крови и моче определяли концентрации креатинина методом с пикриновой кислотой [6], ионов натрия — методом пламенной фотометрии на ФПЛ-1 [1]. Проксимальную и дистальную реабсорбцию ионов натрия (T^pNa^+ , T^dNa^+) оценивали по формулам:

$$T^pNa^+ = (C_{cr} - V) \cdot PNa^+, \\ T^dNa^+ = (PNa^+ - UNa^+) \cdot V,$$

где PNa^+ , UNa^+ — концентрации ионов натрия в плазме крови и моче соответственно, C_{cr} — клубочковая фильтрация (оценивали по клиренсу эндогенного креатинина), V — диурез [10]. Определяли концентрацию оксалатов в моче [11]. Почки быстро извлекали и замораживали в жидком азоте. В корковом веществе почек оценивали активность сукцинатдегидрогеназы, используя соль 2,3,5-трифенилтетразолия хлорида [12].

Материал обработан статистически при помощи пакета программ «Statgraphics» и «Excel-5.0».

РЕЗУЛЬТАТЫ

Наши исследования не выявили достоверных изменений со стороны диуреза ($4,19 \pm 0,22$ мл/2 ч/100 г в контроле и $4,54 \pm 0,51$ мл/2 ч/100 г в опыте), скорости клубочковой фильтрации ($324,36 \pm 32,31$ мкл/мин/100 г в контроле и $367,34 \pm 51,11$ мкл/мин/100 г в опыте), экскреции оксалатов ($0,64 \pm 0,07$ мг/2 ч/100 г в контроле и $1,04 \pm 0,21$ мг/2 ч/100 г в опыте), проксимальной ($4,09 \pm 0,49$ ммоль/2 ч/100 г в контроле и $4,58 \pm 0,78$ ммоль/2 ч/100 г в опыте), дистальной ($486,9 \pm 29,20$ мкмоль/2 ч/100 г в контроле и $591,6 \pm 68,77$ мкмоль/2 ч/100 г в опыте) реабсорбции ионов натрия при оксалатной интоксикации в сравнении с контролем. Однако длительное введение животным оксалата калия снижало активность сукцинатдегидрогеназы в корковом веществе почек (рис. 1).

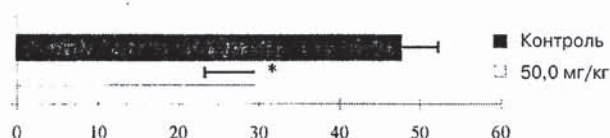


Рис. 1. Активность сукцинатдегидрогеназы [мкг/(ч·мг) белка] в корковом веществе почек старых крыс после введения оксалата калия в дозе 50 мг/кг ($\bar{X} \pm m$). Достоверность различий в сравнении с контролем: * $p < 0,05$.

Проведение корреляционного анализа между показателями функции почек и активностью сукцинатдегидрогеназы коркового вещества у старых интактных животных выявило наличие положительной связи между скоростью клубочковой фильтрации и проксимальной реабсорбцией ионов натрия, между активностью сукцинатдегидрогеназы в корковом веществе почек и дистальным транспортом ионов натрия, положительную корреляционную связь между проксимальной и дистальной реабсорбциями ионов натрия, а также отрицательную связь между этими показателями, стандартизованными по уровню клубочковой фильтрации (табл. 1).

Таблица 1

Матрица достоверных корреляционных связей между активностью сукцинатдегидрогеназы в корковом веществе почек и показателями функции почек у здоровых крыс (n=14)

Показатели	СДГ	C_{cr}	T^pNa^+	T^dNa^+	E_{ox}	T^pNa^+ (100 мкл)
СДГ	—	—	—	0,843 $p < 0,01$	—	—
C_{cr}	—	—	0,985 $p < 0,001$	—	—	—
T^pNa^+	—	—	—	0,728 $p < 0,05$	—	—
T^dNa^+	—	—	—	—	—	—
E_{ox}	—	—	—	—	—	—
T^dNa^+ (100 мкл)	—	—	—	—	—	-0,866 $p < 0,01$

Примечание. Здесь и в табл. 2: СДГ — активность сукцинатдегидрогеназы в корковом веществе почек [мкг/(ч·мг) белка]; C_{cr} — скорость клубочковой фильтрации (мкл/мин/100г); T^pNa^+ — проксимальная реабсорбция ионов натрия (ммоль/2 ч/100 г); T^dNa^+ — дистальная реабсорбция ионов натрия (мкмоль/2 ч/100 г); E_{ox} — экскреция оксалатов (мг/2 ч/100 г); T^pNa^+ (100 мкл) — проксимальная реабсорбция ионов натрия (ммоль/100 мкл C_{cr}); T^dNa^+ (100 мкл) — дистальная реабсорбция ионов натрия (мкмоль/100 мкл C_{cr}).

После введения оксалата калия у старых крыс выявляются корреляционные связи между показателями дистального транспорта ионов натрия и активностью сукцинатдегидрогеназы в корковом веществе почек, проксимальной реабсорбции ионов натрия и активностью сукцинатдегидрогеназы в корковом веществе почек, проксимальной и дистальной реабсорбции ионов натрия, показателями проксимальной и дистальной реабсорбции ионов натрия, стандартизованными по клубочковой фильтрации, клубочковой фильтрацией и активностью сукцинатдегидрогеназы в корковом веществе по-

Таблица 2

Матрица достоверных корреляционных связей между активностью сукцинатдегидрогеназы в корковом веществе почек и показателями функции почек у старых крыс при оксалатной интоксикации (n=16)

Показатели	СДГ	C _{cr}	T ^p Na ⁺	T ^d Na ⁺	E _{ок}	T ^p Na ⁺ (100 мкл)
СДГ	—	0,825 p<0,01	0,848 p<0,01	0,766 p<0,05	—	—
C _{cr}	—	—	0,901 p<0,01	0,764 p<0,05	—	—
T ^p Na ⁺	—	—	—	0,788 p<0,05	—	—
T ^d Na ⁺	—	—	—	—	0,829 p<0,01	—
E _{ок}	—	—	—	—	—	—
T ^d Na ⁺ (100 мкл)	—	—	—	—	—	-0,726 p<0,05

чек, клубочковой фильтрацией и проксимальной реабсорбцией ионов натрия, клубочковой фильтрацией и дистальным транспортом ионов натрия и дистальным транспортом ионов натрия с экскрецией оксалатов (табл. 2).

Связь между проксимальной реабсорбцией ионов натрия и активностью сукцинатдегидрогеназы в корковом веществе почек после введения оксалата калия характеризовалась уравнением линейной регрессии вида: $T^pNa^+ = 0,253 + 0,148 \text{ СДГ}$ (рис. 2, а), а между дистальной реабсорбцией ионов натрия и активностью сукцинатдегидрогеназы в корковом веществе почек — $T^dNa^+ = 247,775 + 11,709 \text{ СДГ}$ (рис. 2, б). Проксимальная реабсорбция ионов натрия и дистальный транспорт ионов натрия были связаны зависимостью: $T^pNa^+ = 0,008 T^dNa^+ - 0,3236$ (рис. 2, в), а после стандартизации по клубочковой фильтрации — $T^pNa^+/100 \text{ мкл } C_{cr} = 12,936 - 1,425 T^dNa^+/100 \text{ мкл } C_{cr}$ (рис. 2, г). Скорость клубочковой фильтрации была связана с активностью сукцинатдегидрогеназы коркового вещества уравнением: $C_{cr} = 92,12 + 9,27 \text{ СДГ}$ (рис. 3, а). Проксимальная реабсорбция ионов натрия и скорость клубочковой фильтрации были связаны линейной регрессией — $T^pNa^+ = 0,014 C_{cr} - 0,482$ (рис. 3, б), а дистальный транспорт ионов натрия зависел от клубочковой фильтрации ($T^dNa^+ = 213,921 + 1,028 C_{cr}$) (рис. 3, в). Взаимосвязь дистального транспорта и экскреции оксалатов выражалась уравнением: $T^dNa^+ = 212,529 + 183,121 E_{ок}$ (рис. 3, г).

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные данные можно оценить следующим образом. Наличие достоверной корреляционной связи у интактных крыс между показателями дистального транспорта ионов натрия и активностью сукцинатдегидрогеназы коркового вещества указывает на зависимость реабсорбции ионов натрия в этом отделе нефрона от процессов аэробного окисления. Позитивная связь проксимальной реабсорбции ионов натрия у этих животных и скорости клубочковой фильтрации свидетельствует о зависимости транспорта этого электролита от фильтрационной загрузки канальца по типу клубочково-канальцевого баланса. Прямо

пропорциональная зависимость проксимальной и дистальной реабсорбции ионов натрия указывает на зависимость этих показателей от фильтрационной загрузки нефрона, а отрицательная корреляция между стандартизованными по клубочковой фильтрации показателями проксимальной и дистальной реабсорбции ио-

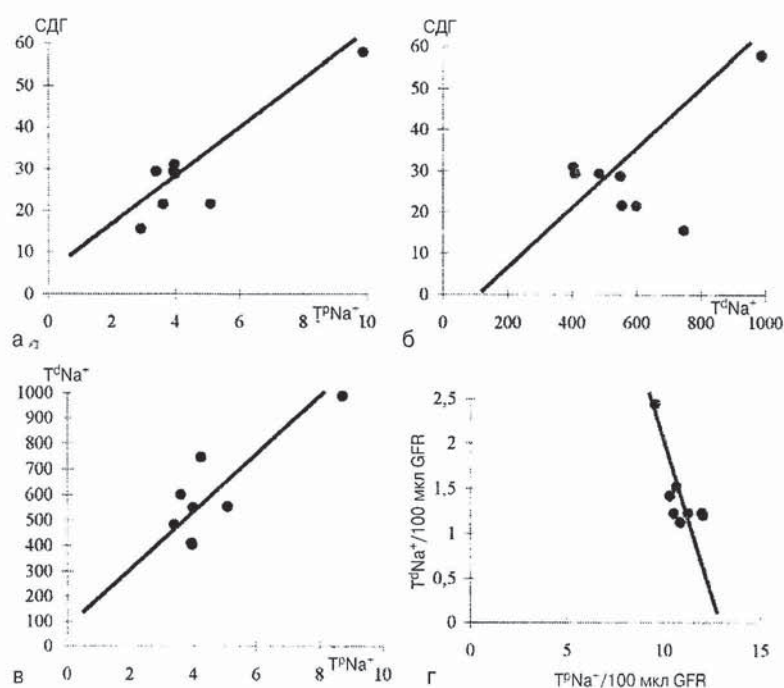


Рис. 2. Регрессионный анализ взаимосвязи энергетического обмена в корковом веществе и функции почек у старых крыс после длительного введения оксалата калия.

а — T^pNa^+ — проксимальная реабсорбция ионов натрия (ммоль/2 ч/100 г); СДГ — активность сукцинатдегидрогеназы в корковом веществе почек (мкг/ч/мг белка); б — T^dNa^+ — дистальный транспорт ионов натрия (ммоль/2 ч/100 г); в — T^pNa^+ — проксимальная реабсорбция ионов натрия (ммоль/2 ч/100 г), T^dNa^+ — дистальный транспорт ионов натрия (ммоль/2 ч/100 г); г — $T^pNa^+/100 \text{ мкл } C_{cr}$ — проксимальная реабсорбция ионов натрия (ммоль/100 мкл C_{cr}), $T^dNa^+/100 \text{ мкл } C_{cr}$ — дистальный транспорт ионов натрия (ммоль/100 мкл C_{cr}); GFR — скорость клубочковой фильтрации.

нов натрия свидетельствует о наличии канальцево-канальцевого баланса.

Снижение активности сукцинатдегидрогеназы в корковом веществе почек объясняется тем, что оксалаты фильтруются в почечных клубочках, секретируются в просвет нефрона на уровне проксимальных канальцев, концентрируются в петле нефрона и выпадают в осадок на уровне дистального канальца с повреждением этих сегментов нефрона выпавшими кристаллами, а также за счет их способности непосредственно проникать в митохондрии и повреждать их. Отсутствие изменений со стороны проксимальной реабсорбции ионов натрия обусловлено, с нашей точки зрения, увеличением долевой участи механизмов пассивной реабсорбции данного катиона в этом отделе нефрона. Отсутствие изменений со стороны дистального транспорта ионов натрия обусловлено повреждением канальцев этого сегмента нефрона выпавшими кристаллами оксалатов, что способствует ограничению тока мочи по нефрону и пассивной реабсорбции этого электролита. При оксалатной интоксикации выявляются те же корреляционные связи, что и у здоровых крыс, которые мы объясняем аналогичным образом. Кроме того, установленная положительная зависимость между активностью сукцинатдегидрогеназы в корковом веществе почек и проксимальной реабсорбцией ионов натрия на фоне оксалатной интоксикации свидетельствует о нарушении энергозависимых процессов реабсорбции в этом отделе нефрона. Прямо пропорциональная зависимость клубочковой фильтрации от активности сукцинатдегидрогеназы в корковом веществе почек указывает на роль этого фермента в обеспечении клубочково-канальцевого баланса при оксалатной интоксикации. Положительная зависимость клубочковой фильтрации с дистальной реабсорбцией ионов натрия свидетельствует о роли этого отдела

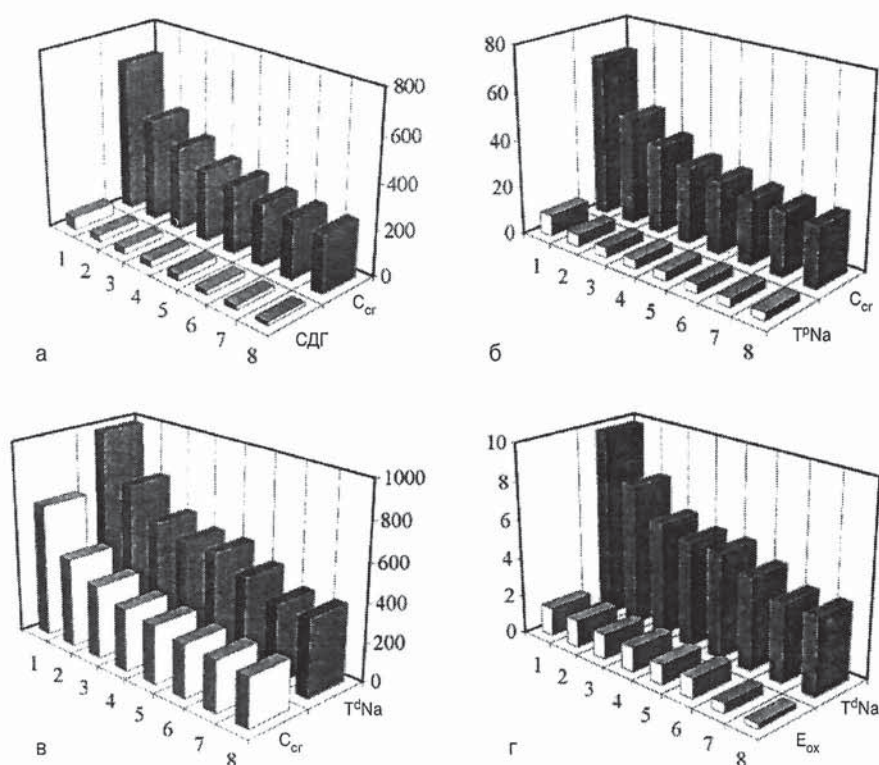


Рис. 3. Регрессионный анализ взаимосвязи показателей функции почек с энергетическим обменом в корковом веществе почек у старых крыс после введения оксалата калия.

а — СДГ — активность сукцинатдегидрогеназы в корковом веществе почек (мкг/ч/мг белка), C_{cr} — скорость клубочковой фильтрации (мл/мин/100 г); б — T^pNa^+ — проксимальная реабсорбция ионов натрия (ммоль/2 ч/100 г), C_{cr} — скорость клубочковой фильтрации (мл/мин/100 г); в — T^dNa^+ — дистальный транспорт ионов натрия (ммоль/2 ч/100 г), C_{cr} — скорость клубочковой фильтрации (мл/мин/100 г); г — E_{ox} — экскреция оксалатов (мг/2 ч/100 г), T^dNa^+ — дистальный транспорт ионов натрия (ммоль/2 ч/100 г × 100).

нефрона в обеспечении клубочково-канальцевого баланса при введении оксалата калия. Позитивная взаимосвязь экскреции оксалатов с мочой и дистальной реабсорбции ионов натрия указывает на тот факт, что чем больше будет оксалатов экскретироваться с мочой, тем меньшее их количество выпадет в осадок на уровне дистальных канальцев и, соответственно, уменьшится вероятность повреждения этого отдела нефрона у старых крыс, что согласуется с данными литературы [9].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на старых белых крысах-самцах показано нефротоксическое действие оксалата калия за счет угнетения фермента цикла Кребса — сукцинатдегидрогеназы, активность которой при этом положительно коррелировала с дистальной, проксимальной реабсорбцией ионов натрия, скоростью клубочковой фильтрации, а дистальная реабсорбция ионов натрия в этих условиях положительно коррелировала с экскрецией оксалатов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Берхин Е.Б., Иванов Ю.И. Методы экспериментального исследования почек и водно-солевого обмена.—Барнаул, 1972.—200 с.
2. Власик Л.И., Михеев А.О. Вплив калію оксалату на функцію нирок у старих щурів за умов водного навантаження // Одеський медичний журн.—1999.—№ 4.—С. 22–24.
3. Власик Л.И., Михеев А.А. Особенности изменений функционального состояния почек молодых крыс при воздействии оксалата калия // Вестник гигиены и эпидемиологии (Донецк).—1998.—Т. 2, № 1.—С. 36–39.
4. Гоженко А.И. Энергетическое обеспечение основных почечных функций и процессов в норме и при повреждении почек: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.—Киев: Черновицк. мед. ин-т, 1987.—38 с.
5. Зуфаров К.А., Гонтмахер В.М. Структурно-функциональная характеристика почек в постнатальном онтогенезе // Онтогенез почки: Сб. науч. тр.—Новосибирск, 1984.—С. 14–24.
6. Мерзон А.К., Титаренко О.Т., Андреева Е.К. Сравнительная оценка методов химической индикации креатинина // Лаб. дело.—1970.—№ 7.—С. 416–418.
7. Наточин Ю.В., Крестинская Т.В. Сукцинатдегидрогеназа в реабсорбирующих натрий сегментах нефрона позвоночных // Физиол. журн. СССР.—1961.—№ 3.—С. 388–392.
8. Наточин Ю.В. Основы физиологии почки.—Л.: Медицина, 1982.—208 с.
9. Патент 20825А (Украина). Способ моделирования нефропатии / Л.И.Власик, А.Л.Кухарчук, В.Н.Магальяс, А.А.Михеев, Н.Г.Проданчук, Ю.Е.Роговый // Оpubл. 27.02.98. Бюл. № 1.—4 с.
10. Рябов С.М., Наточин Ю.В. Функциональная нефрология.—СПб.: Лань, 1997.—304 с.
11. Сивориновский Г.А. К методике количественного определения щавелевой кислоты в моче // Лаб. дело.—1969, № 7.—С. 401–404.
12. Торчинский Ю.М. Об активности дегидразных систем и содержании сульфгидрильных групп в некоторых отделах мозга кошки // Биохимия.—1959.—Т. 24, № 3.—С. 496–502.
13. Хлус К.Н. Биохимические механизмы токсического действия оксалатов // Укр. биохим. журн.—1998.—Т. 70, № 3.—С. 95–102.
14. Yamakawa M., Katou T., Arima K., Yanagawa M., Kamamura J. Potassium oxalate — the factor of the nephrolytiasis // Acta. Urol. Jap.— 1991.—Vol. 37, № 10.—P. 1111–1114.

Поступила в редакцию 17.07.2000 г.

© Коллектив авторов, 2000
УДК 616.61-085.38-073.27.002

Е.А.Стецюк, С.Н.Петров, Б.В.Третьяков

ГЕМОДИАЛИЗНЫЙ МОНИТОРИНГ

Е.А.Stetsyuk, S.N.Petrov, B.V.Tretiakov

HEMODIALYSIS MONITORING

Медицинский центр Центрального банка России, Москва

Ключевые слова: гемодиализ, мониторинг, мочевины, кровоток, диализат, гепаринизация.

Key words: hemodialysis, monitoring, urea, blood flow, dialysate, heparinization.

МОНИТОРИНГ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ ЦИРКУЛЯЦИИ

Кровь, проходя по экстракорпоральному кругу, нуждается в контроле по всему пути своего следования. Начнем с начала, т. е. с артериальной фистульной иглы (рис. 1).

Артериальная фистульная игла отличается от своего венозного аналога наличием дополнительного отверстия в стенке иглы, расположенного напротив игольного среза, что препятствует «присасыванию» иглы к стенке сосуда.

Располагать иглу в фистуле следует следующим образом. Прокол кожи производят, несколько отступая от того места, где игла проникает в фистулу, чтобы создать небольшой подкожный тоннель, что способствует более быстрой остановке кровотечения после диализа и препятствует

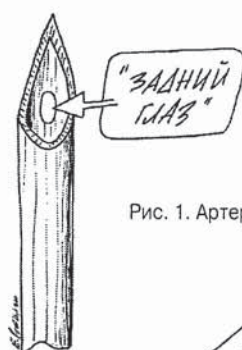


Рис. 1. Артериальная фистульная игла.



Рис. 2. Параметры фистульной иглы.

ет подтеканию между стенкой иглы и кожей во время гемодиализа. Необходимо также тщательно фиксировать иглу за крылья «бабочки» лейкопластырем, дабы она не выскочила из сосуда во время гемодиализа.

Основным параметром фистульной иглы является ее внутренний диаметр, который обычно варьирует от 1,4 до 1,8 мм (рис. 2). Для получения скорости перфузии крови 350–400 мл/мин лучше использовать фистульные иглы с большим внутренним диаметром.

Далее кровь начинает свое движение по артериальной линии и первым встречает на своем пути ответвление на датчик артериального давления, который отделен от прибора гидрофобной мембраной (рис. 3).

Артериальное давление в линии может быть, естественно, не больше, чем артериальное давление больного, и не должно быть ниже, чем минус 200 мм рт. ст. Ниже этого давления начинается травма эритроцитов и происходит коллапс моторного сегмента. Слишком низкое

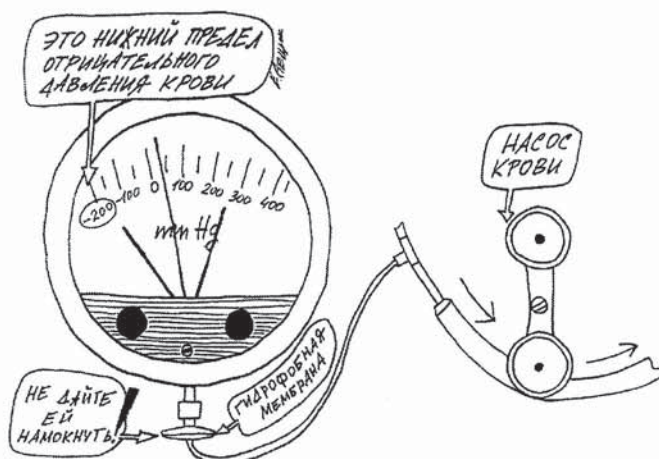


Рис. 3. Мониторинг «артериального» давления.

отрицательное давление в артериальной линии до насоса может быть по следующим причинам:

- неудачное положение фистульной иглы;
- плохо сформированная или неразработанная фистула;
- низкое артериальное давление больного;
- маленький диаметр иглы;
- слишком высокая скорость насоса крови, когда забирается больше крови, чем может дать фистула.

Далее кровь поступает в насосный сегмент артериальной линии, который сделан из эластичного материала и вставляется в роликовый насос. Стандартный внутренний диаметр насосного сегмента обычно составляет 8 мм. У вас могут быть артериальные линии другой марки, где диаметр сегмента иной. Если не обратить на это внимания, то указатель скорости кровотока даст неправильную информацию.

У большинства современных диализных аппаратов имеется переключатель, устанавливаемый на фактический внутренний диаметр насосного сегмента. В кровяных линиях для взрослых внутренний диаметр насосного сегмента составляет 8 мм. Все же нелишне посмотреть на этикетку кровяной линии и убедиться в этом.

Здесь следует добавить, что скорость кровотока зависит не только от правильно установленного диаметра насосного сегмента, но и от его эластичности, которая может быть неодинаковой в различных партиях кровяных линий. Кроме того, степень прижатия роликов к насосному сегменту может со временем изменяться. Поэтому следует раз в полгода не полениться и взять в руки часы с секундомером, отградуированный сосуд и в процессе подготовки диализатора к очередному гемодиализу лично убедиться, что цифры, показывающие скорость кровотока, соответствуют действительности (рис. 4).

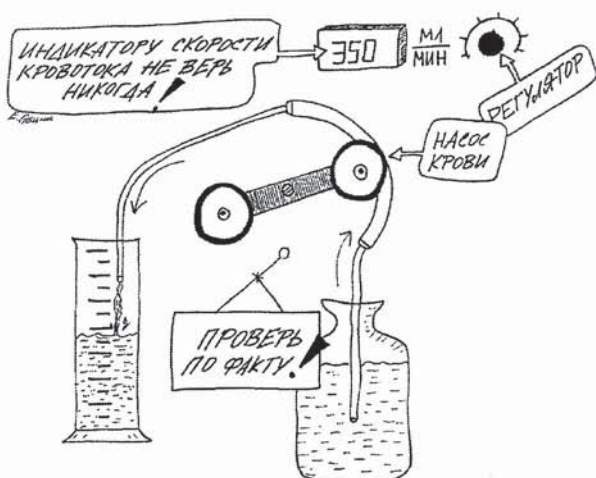


Рис. 4. Проверка фактической скорости насоса крови.

И верно! В 1998 г. один из авторов настоящей статьи, работая в гемодиализном зале отделения гемодиализа ГКБ № 1 им. Пирогова, столкнулся со следующим фактом. Отделение было оснащено мониторами Drake-Willock-480. Индикатор кровотока устанавливали обычно на 200, реже 250 мл/мин и нескольким больным 300 мл/мин, что само по себе немного, учитывая, что гемодиализ более 4 ч не проводили. Привычка все проверять показала, что при установке регулятора на 200 мл/мин фактическая скорость кровотока составляла 310–320 мл/мин, при установке на 250 фактическая скорость перфузии была 380–390 мл/мин, а при 300 и того больше — 490 мл/мин. Вполне пристойный кровоток (рис. 5)! Иногда бывает, что по незнанию все делают правильно! Но и от большого ума можно наломать дров.

Учитывая, что среди больных было очень много пожилых людей и клинически гемодиализ протекал вполне благополучно, возникает сомнение в утверждении, что пожилые пациенты плохо переносят кровоток свыше 250 мл/мин. Действительно, привычка и стереотипы доминируют в практике гемодиализа!

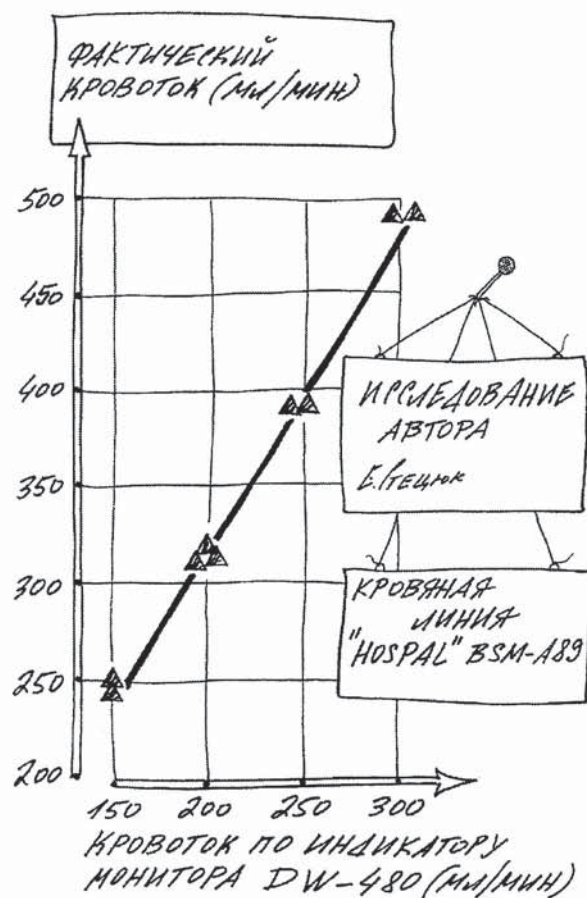


Рис. 5. Сравнительная оценка формального и фактического кровотока монитора Drake-Willock-480.

Ни один самый современный гемодиализный монитор не показывает фактическую скорость перфузии крови. Поэтому индикатору скорости кровотока не верьте сразу никогда. У взрослого больного минимальная скорость кровотока должна быть 250 мл/мин, а лучше 300–400 мл/мин [2].

Проверив реальную скорость кровотока по физраствору и установив «правильно» индикатор монитора, мы получим всего лишь более точную информацию о скорости перфузии крови. Реальная же скорость кровотока будет всегда меньше. Аппарат А4008Н фирмы «Фрезениус» автоматически на дисплее дает поправку к скорости кровотока, исходя из величины отрицательного давления до насосного сегмента (рис. 6).

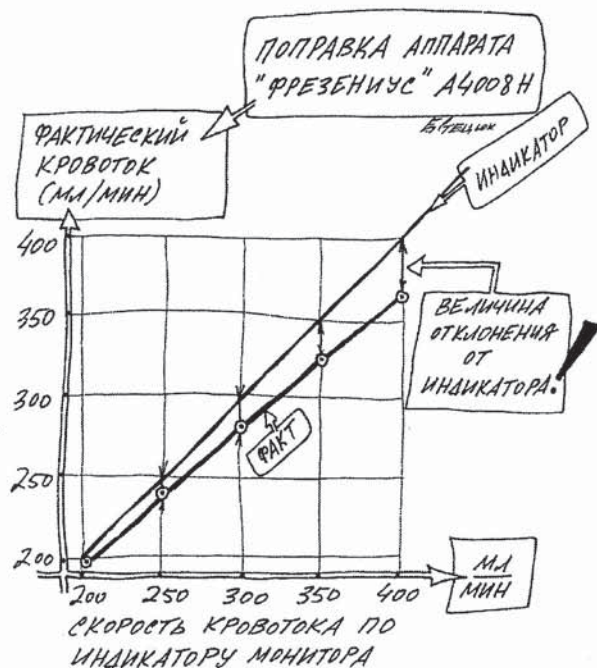


Рис. 6. Индикаторная и фактическая скорость перфузии крови по данным монитора А4008Н.

Очевидно, что чем больше скорость кровотока и чем ниже давление крови до насоса, тем больше реальная скорость перфузии крови отстает от номинальной (рис. 7). Эту зависимость мы представляем по данным монитора «Фрезениус» А4008Н, поэтому не принимайте приведенный результат за истину в последней инстанции, а лишь как принципиальный эффект.

Более того, в ходе гемодиализа насосный сегмент теряет свою эластичность (способность восстанавливать форму после деформации) и по этой причине индикаторная скорость перфузии крови может отставать от фактической скорости (рис. 8).

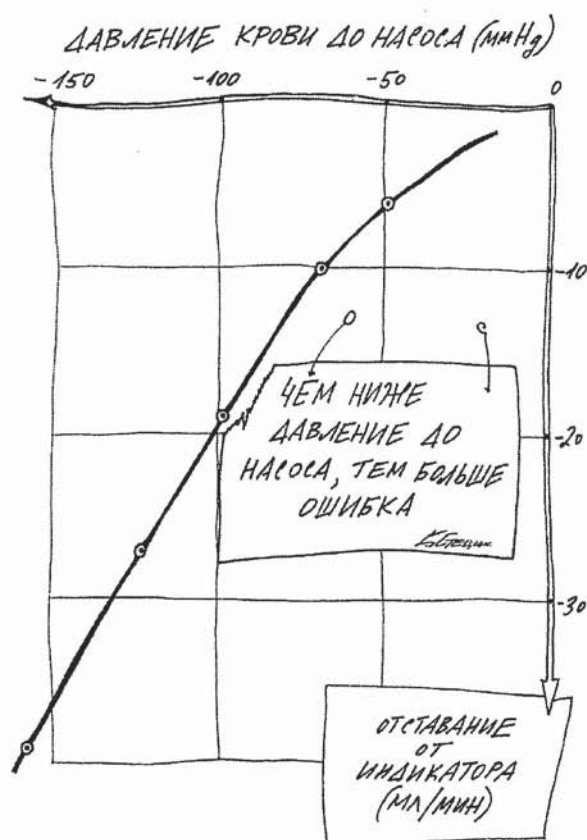


Рис. 7. Величина отставания фактической скорости кровотока от номинальной в зависимости от отрицательного давления в кровяной линии до насоса.

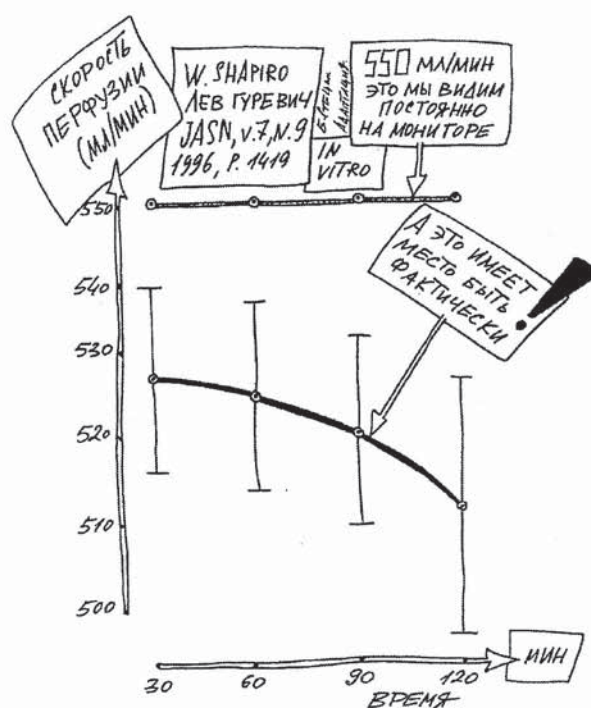


Рис. 8. Нарастание отставания фактической скорости перфузии от индикаторной скорости в эксперименте во времени.

По данным USRDS, за 1996 г. в США средняя скорость перфузии крови во время гемодиализа составляла 361 мл/мин. У подавляющего большинства больных скорость кровотока варьировала от 300 до 400 мл/мин (рис. 9).

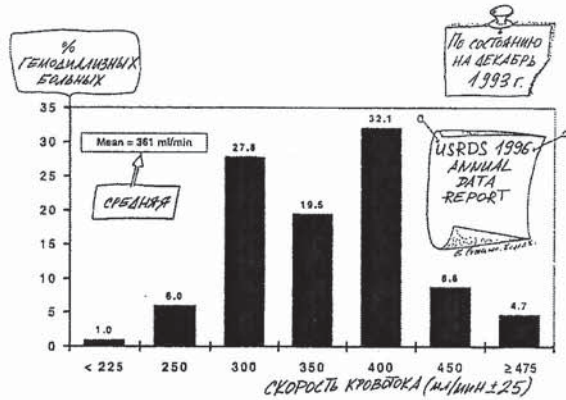


Рис. 9. Распределение больных по скорости кровотока в США по данным USRDS за 1996 г.

После насосного сегмента кровь встречает отведение для инфузии гепарина, которое должно иметь резьбовое соединение с инфузионным гепариновым шприцем. Это означает, что обычный инъекционный шприц, даже емкостью 20 мл, не отвечает требованиям безопасности гемодиализа. Только резьбовой люэр! Если таковых нет, надежней делать гепаринизацию повторными боллусами.

Затем кровь попадает в артериальную воздушную ловушку, которая, к сожалению, бывает не на всех типах линий, как, впрочем, и ответвление на датчик артериального давления.

Как следует из названия, ловушка предназначена для перехвата пузырьков воздуха, которые могут случайно попасть в артериальную линию при подключении больного или при недостаточной герметичности соединения фистульной иглы и кровяной артериальной линии. Современные артериальные ловушки делают так, чтобы вход и выход крови были снизу (рис. 10). Не исключено, что таким образом будут делать и венозные ловушки.

Мы считаем, что артериальная ловушка обязательно должна быть в кровяной линии. И это не перестраховка, а требование безопасности гемодиализа.

Наконец, кровь достигает диализатора. Здесь нелишне повторить, что она и диализат должны идти навстречу друг другу. При параллельном потоке диализ тоже будет происходить, но его эффективность будет ниже на 25–30%.

Из диализатора очищенная кровь попадает в венозную ловушку воздуха (рис. 11), которая имеет несколько более сложную конструкцию, нежели артериальная ловушка.

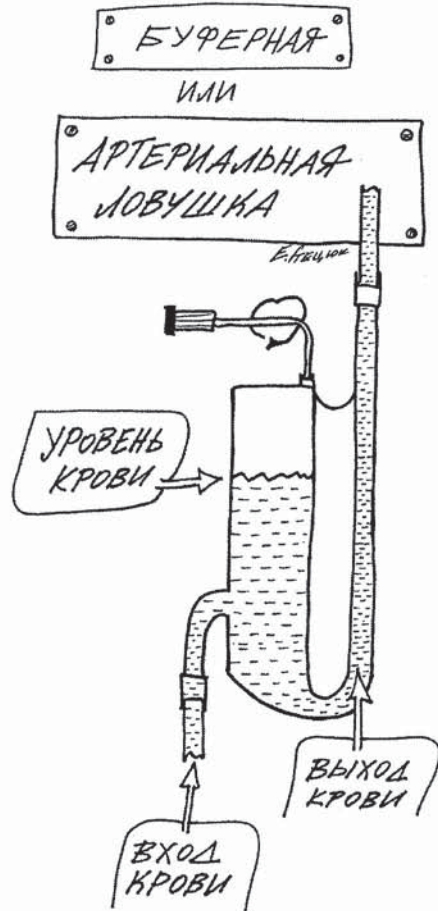


Рис 10. Артериальная или буферная ловушка.

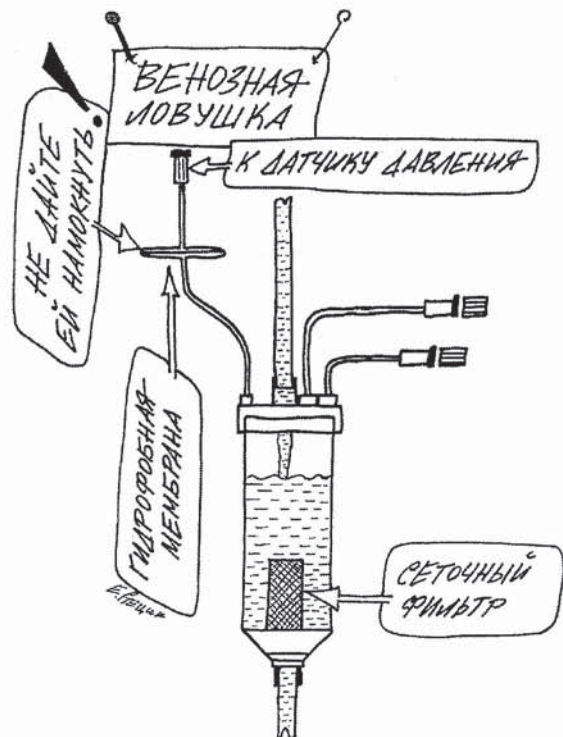


Рис. 11. Венозная ловушка.

Непосредственно от венозной ловушки отходит линия на датчик венозного давления. В норме показатель венозного давления не должен превышать 250 мм рт. ст., хотя при волюметрическом контроле ультрафильтрации венозное давление само по себе не столь важно. Лишь бы не было тромбоза или какого-либо препятствия возврату крови. Впрочем, никаких строгих нормативов относительно предельного давления в венозной ловушке мы не встречали. Но знайте, что если в венозной ловушке давление, например, 300 мм рт. ст., то на участке кровяной линии между насосом крови и диализатором давление больше на 50–60 мм рт. ст. Именно поэтому при избыточном давлении в венозной ловушке может отказать инфузионный гепариновый насос. Ведь его мощность не беспределельна.

Кстати, датчикам давления, если это не ртутный манометр, нельзя верить безоговорочно. Воздушные и электронные манометры надо непременно периодически проверять и калибровать по ртутному манометру или с помощью специальных контрольных приборов.

Избыточное венозное давление может быть по следующим причинам:

- неудачное положение фистульной иглы (игла упирается в стенку фистулы);
- плохо сформированная или неразработанная фистула, например при рассыпном типе вен у пациента;
- маленький диаметр фистульной иглы;
- слишком высокая скорость кровотока;
- начинающийся тромбоз.

Внутри венозной ловушки расположен сеточный фильтр, предотвращающий попадание мелких тромбов в циркуляцию. Венозная ловушка на аппарате расположена между ультразвуковым датчиком, который контролирует наличие в венозной ловушке пузырьков воздуха и низкого уровня крови. Под ловушкой могут находиться оптический датчик уровня и наружный электро-механический зажим, который срабатывает при нарушении каких-либо параметров экстракорпоральной циркуляции. У многих мониторов детекторы уровня рассчитаны на определенный диаметр венозной ловушки, а так как в практической работе приходится пользоваться чаще всего «не родными» кровяными линиями, это создает неудобства. Гораздо удобнее, если детектор уровня и детектор пузырьков воздуха расположен непосредственно на кровяной линии, так как они все имеют стандартный диаметр (рис. 12).

Следует заметить, что как артериальная, так и венозная ловушки должны быть заполнены примерно на $\frac{3}{4}$ своего объема. Слишком низкий уровень может привести к вспениванию крови, попаданию пузырьков воздуха между ультразвуковыми датчиками и остановке диализа.

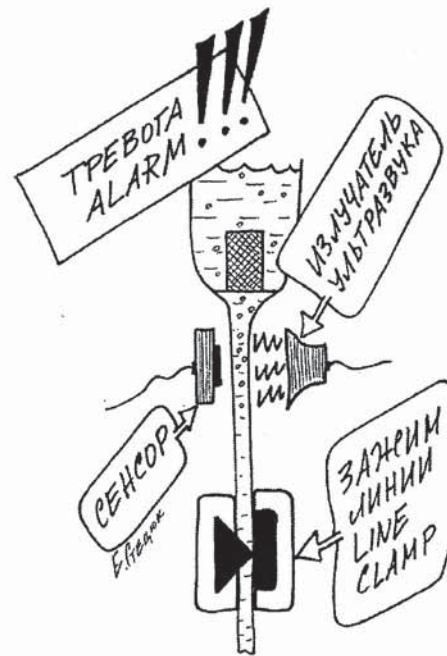


Рис. 12. Детектор воздуха и уровня с зажимом линии.

Слишком высокий уровень в ловушке может вызвать попадание физраствора или крови на гидрофобную мембрану датчика давления, и он будет показывать не истинное давление.

Из венозной ловушки кровь попадает в венозную фистульную иглу ниже по течению, ближе к сердцу.

И вновь несколько замечаний:

- фистульные иглы желательно располагать не менее чем на 5 см друг от друга, чтобы кровь, прошедшая диализатор, вновь не попала в диализатор, что может привести к снижению эффективности диализа (рис. 13);

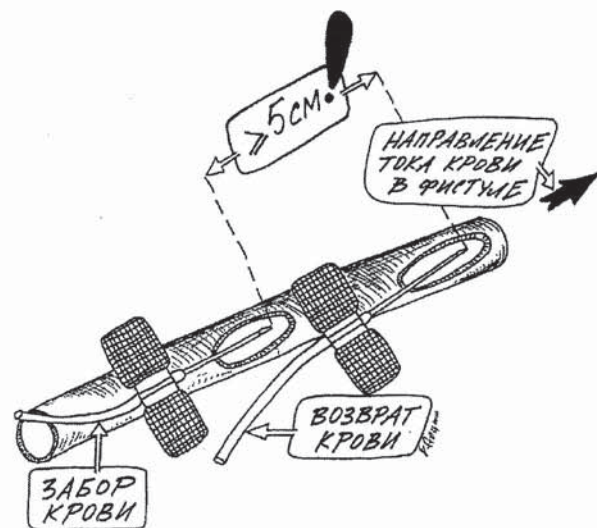


Рис. 13. Расстояние между фистульными иглами.

— артериальную иглу можно направлять по ходу кровотока и против тока крови в фистуле, а венозную — только по току крови;

— скорость кровотока, в принципе, чем больше, тем лучше, учитывая показания датчиков давления, состояние фистулы, самочувствие больного и его индивидуальную переносимость скорости потока крови.

Если положение фистульных игл относительно кровотока перепутать по незнанию или невниманию, ничего страшного не произойдет. Только эффективность гемодиализа значительно снизится, так как уже прошедшая диализатор очищенная кровь вновь попадет в экстракорпоральный круг (рис. 14).

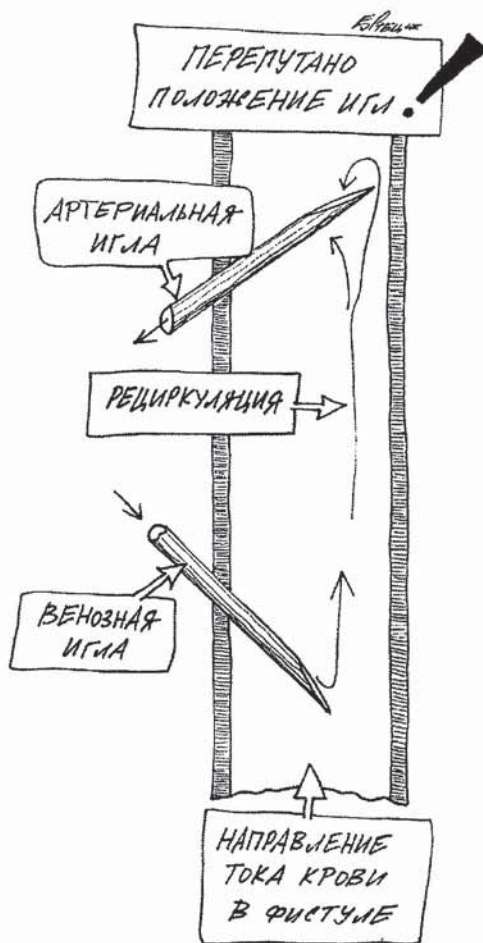


Рис. 14. Регургитация (рециркуляция) крови при неправильном положении фистульных игл относительно кровотока.

У взрослых больных скорость потока крови менее 250 мл/мин ведет к неоправданному увеличению диализного времени, а более 400 мл/мин — к высокому риску травмы крови, так как, несмотря на кажущуюся идеально гладкой внутреннюю поверхность кровяных линий, для клеток крови поверхность линий далека от качества сосудистой стенки.

МОНИТОРИНГ ДИАЛИЗАТА

Мы решили не утомлять читателя довольно нудным описанием диализной гидравлики. Поэтому остановимся только на тех параметрах, наблюдение за которыми необходимо. Поток диализата при стандартном ацетатном диализе должен быть 500 мл/мин.

Обычно поток диализата показывает флоуметр. Это очень простой прибор, который весьма надежен. Иное дело световой или цифровой индикатор потока. Ему верить как-то непривычно, но проверить его очень просто. Надо взять часы с секундной стрелкой, мерный сосуд и опустить в него сливной шланг из аппарата (рис. 15).

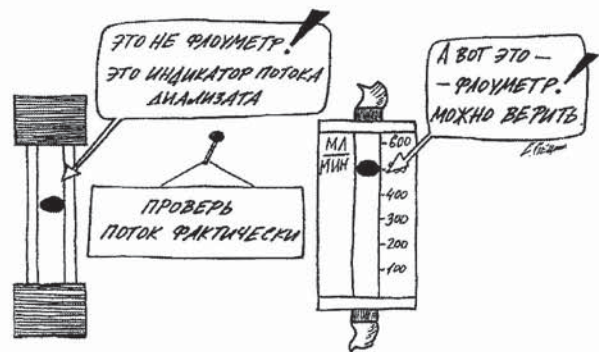


Рис. 15. Индикатор потока диализата и флоуметр.

Напомним, что при стандартном гемодиализе увеличение потока диализата свыше 500 мл/мин практически не увеличивает эффективность диализа, а снижение потока ниже 500 мл/мин существенно снижает клиренс (рис. 16).

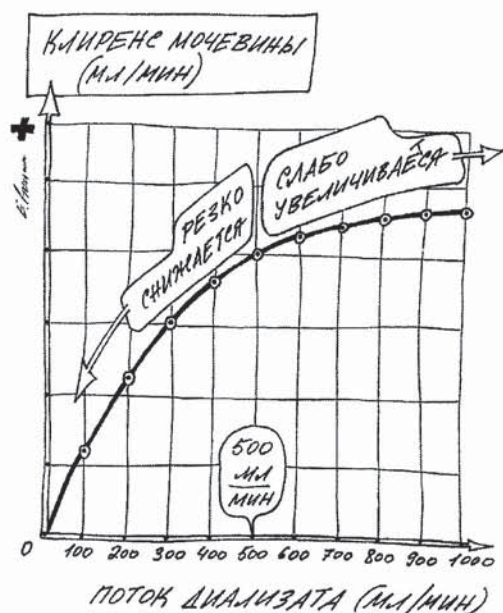


Рис. 16. Влияние потока диализата на клиренс мочевины.

Обратимся к фактам. Довольно мощный диализатор F80 с мембраной полисульфон хай-флакс при скорости перфузии 250 мл/мин дает приращение клиренса всего 4%, если увеличить скорость потока диализата с 500 до 800 мл/мин, т. е. эффекта практически нет. А при скорости перфузии крови 450 мл/мин такое же увеличение потока дает более ощутимый результат, около 10% [3]. Это не много, но и не мало (рис. 17).

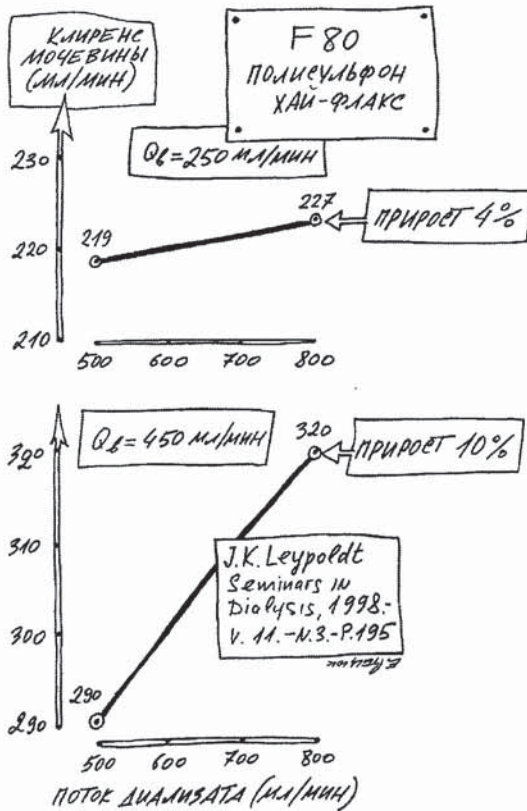


Рис. 17. Влияние изменения потока диализата на клиренс мочевины при различной скорости перфузии крови у диализатора F80.



Рис. 18. «Мониторинг» потока диализата.

В конце рабочего дня бросьте взгляд на канистры с концентратом и убедитесь, что аппарат «выпил» всё положенное. Если в канистре осталось концентрата больше, чем обычно, принимайте меры, так как это может означать, что поток диализата не соответствует норме (рис. 18).

Температура диализата должна быть около 37,0 °C. При более низкой температуре у больного появляются чувство холода, познабливание, дискомфорт. Но это полбеды. Самое главное — избегать перегрева. Его последствия опасны и необратимы: гемолиз и активация свертывания. Термостат искусственной почки должен быть тщательно выверен и откалиброван независимым контрольным прибором. Верхний предел температуры мы рекомендуем установить на 39 °C (рис. 19).

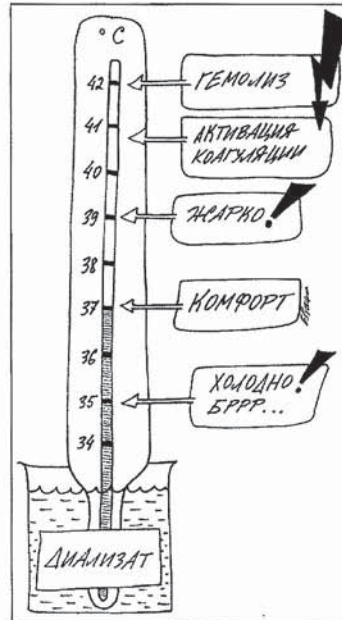


Рис. 19. Эффекты температуры диализата.

Важнейшим параметром мониторинга диализата является кондуктивность. При стандартном ацетатном диализе кондуктивность должна быть на уровне 13,1–13,6 мС/см, что соответствует концентрации натрия в диализате 140–150 ммоль/л.

Мониторинг давления диализата в современных аппаратах, как правило, не осуществляется на передней панели аппарата. Для ясности прежде всего отметим, что в гемодиализе нулевое давление — это нормальное атмосферное давление: 760 мм рт. ст., т. е. это не ноль в физическом смысле.

В искусственной почке должен быть блок волюметрического контроля ультрафильтрации, который автоматически поддерживает давление диализата на уровне, требуемом для ее заданной скорости. Хотя наблюдать за давлением диализата привычно, но без этого можно обойтись.

Наконец, отработанный диализат поступает в детектор утечки крови (рис. 20).

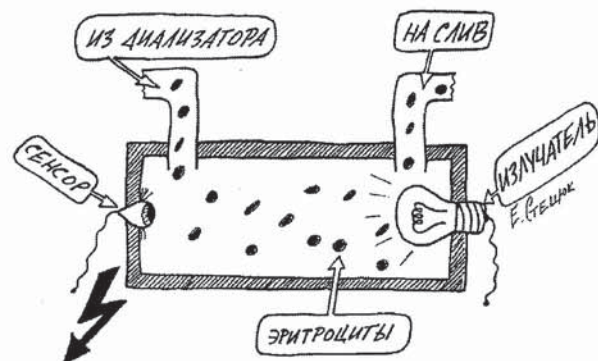


Рис. 20. Принцип работы детектора утечки крови.

Если произошла перфорация мембраны, кровь попадает в диализат. Меняется оптическая среда в детекторе, и он дает световой и звуковой сигнал. Насос крови останавливается, и срабатывает наружный электромеханический зажим. Нередко детектор крови срабатывает просто на грязь. Это очень хорошо, потому что нам нелишне напомнить, что аппарат надо регулярно промывать раствором гипохлорита натрия.

Еще один параметр гемодиализа обычно выводится на переднюю панель монитора — трансмембранное давление (TMP) — сумма давления на мембрану крови и диализата:

$$TMP = P_b - P_d.$$

Трансмембранное давление является фактором ультрафильтрации. Обычно оно варьирует от 0 до 500 мм рт. ст. В современных искусственных почках все необходимые параметры гемодиализа выводятся на экран монитора в графическом или цифровом виде.

Глядя на параметры гемодиализного мониторинга, постараемся не забыть о главном — о пациенте. Именно больной является главным объектом гемодиализного мониторинга, интегральным показателем результата нашей работы.

Если с гемодиализом хоть что-то не так, пациент куksится, вертится в постели, словами это трудно передать. Но если больной во время гемодиализа увлеченно читает, это вернейший признак комфорта гемодиализа.

И еще! Нельзя верить на слово уверениям инженеров, техников и представителям фирм, что аппарат искусственной почки откалиброван по всем параметрам. Только в вашем присутствии техническая служба должна фактически продемонстрировать, что показатели экрана монитора соответствуют данным независимых контрольных приборов по важнейшим параметрам гемодиализа: кондуктивности, температуре, трансмембранному давлению и балансу блока ультрафильтрации. Более того, контрольные приборы всегда должны быть у вас под рукой. Ибо доверяй, но проверяй. Больной должен быть гарантирован от технологических дефектов гемодиализа. Иначе как можно принять правильное клиническое решение?

МОНИТОРИНГ ВРЕМЕНИ ГЕМОДИАЛИЗА И БЕЗДАРНАЯ ПОТЕРЯ ГЕМОДИАЛИЗНОГО ВРЕМЕНИ

Все современные аппараты имеют счетчик заданного времени гемодиализа. С точки зрения получения прописанной дозы гемодиализа, этот элемент мониторинга уже не представляет обычным электронным излишеством. В самом деле, если в ходе гемодиализа произошел кратковременный сбой, это время должно не

учитываться в прескрипции гемодиализа. Иными словами, время гемодиализа должно быть «чистым».

Другое дело, бездарная потеря диализного времени. Например, работник перевозки заходит и громко заявляет, что за таким-то больным пришла машина. Пациент начинает суетиться и просить закончить гемодиализ, боясь что ожидание создаст неудобства шоферу и сопровождающему фельдшеру. Или больной, пришедший на гемодиализ во вторую смену, просовывает голову в дверь диализного зала и спрашивает подключенного к аппарату, когда закончится гемодиализ. Выход один: пациент, которому продолжается гемодиализ, не должен знать о том, что пришла машина или «сменщик».

РЕЦИРКУЛЯЦИЯ

Рециркуляцией в гемодиализе называется заброс выходящей из гемодиализатора очищенной крови обратно в артериальную линию. К сожалению, в практической работе мы недостаточно уделяем внимания этому эффекту, который может существенно снизить эффективность гемодиализа. Механизм рециркуляции, например, при стенозе фистулы показан на рис. 21.

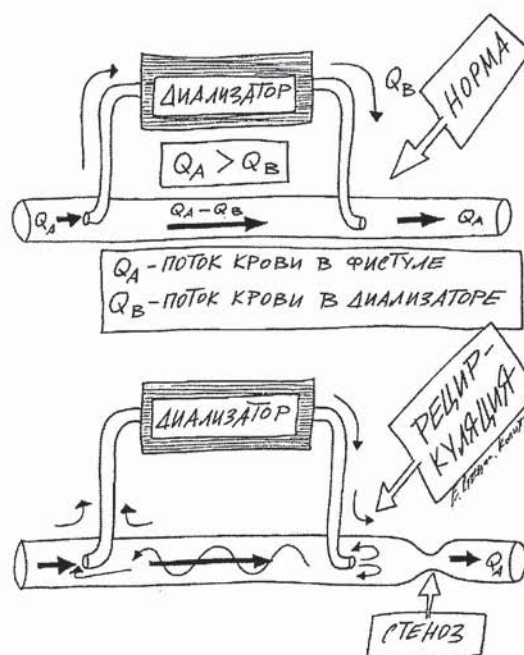


Рис. 21. Механизм рециркуляции при стенозе фистулы.

Причины рециркуляции, как правило, связаны с сосудистым доступом:

- недостаточный артериальный кровоток;
- обратное или слишком близкое расположение игл;
- слишком высокое венозное сопротивление.

Формула расчета рециркуляции:

$$R = \frac{C_S - C_A}{C_S - C_V},$$

где R — рециркуляция в виде дроби или в %; C_S — системный уровень мочевины; C_A — концентрация мочевины в артерии; C_V — концентрация мочевины в вене.

Например, при концентрации азота мочевины в артерии (C_A) 70 мг%, в вене (C_V) 25%, а в циркуляции (C_S) 90 мг%, рециркуляция будет равна:

$$R = \frac{90-70}{90-25} = \frac{20}{65} = 0,31 = 31\%.$$

Попытаемся рассчитать, к чему ведет 25% рециркуляции крови в ходе гемодиализа со скоростью перфузии крови 300 мл/мин и клиренсом мочевины 210 мл/мин. Очевидно, что экстракция мочевины составляет 70% ($\frac{210}{300} = 70\%$).

Так как по условию рециркуляция составляет 25%, то снижение экстракции мочевины составит 17,5% ($0,25 \times 70\% = 17,5\%$).

Примерная потеря клиренса при различной степени рециркуляции в условиях экстракции мочевины 50% и 70% можно приблизительно оценить по графику (рис. 22).

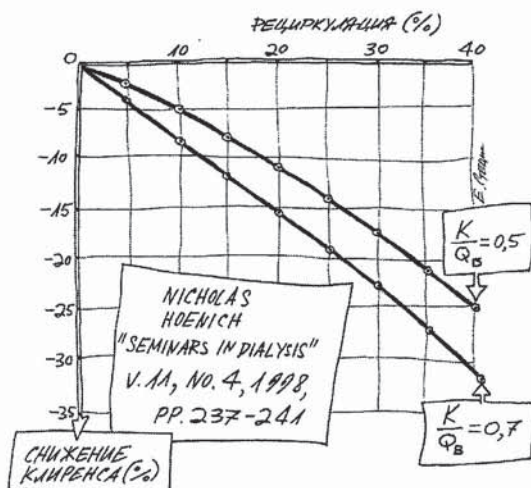


Рис. 22. Потеря клиренса мочевины при различной степени рециркуляции и экстракции мочевины 50% и 70%.

На самом деле, фактическая потеря клиренса будет еще большей [4].

Техника измерения рециркуляции.

1. Начинайте тест примерно через 30 мин после выключения ультрафильтрации.
2. Возьмите кровь синхронно из артерии и вены (имеются в виду кровяные линии).
3. Установите кровоток на 50 мл/мин.
4. Возьмите системный анализ крови на мочевины из артериальной линии не раньше (луч-

ше позже), чем через 30 с после снижения скорости перфузии крови.

МОНИТОРИНГ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

Одним из главных параметров биомониторинга является артериальное давление. Как и сто лет назад его определяют по тонам Короткова и методу Рива-Роччи. В настоящее время методика компьютеризирована. Монитор артериального давления можно использовать как отдельный прибор, но многие фирмы имеют опцию инкорпорации этого монитора в базовый блок с выводом данных на дисплей. Измерять артериальное давление можно сколь угодно часто по заданной программе. Но имейте в виду, если больной на гемодиализе спит, не следует беспокоить его измерением давления. Гемодиализ во время сна — самый благостный. Это сказал великий Г.Лоран [1].

МОНИТОРИНГ ГЕПАРИНИЗАЦИИ

В данном разделе мы опишем гемодиализную антикоагуляцию такой, какой она должна быть у стабильного диализного хроника во время стандартного гемодиализа. Мы знаем, что практически в отношении антикоагуляции имеют место произвол и дозировка гепарина «на глаз». Правильная гепаринизация является неотъемлемой принадлежностью элементарной диализной культуры, которая исключает бессмысленную анемизацию больного вследствие кровоточивости или тромбоза.

Сегодня общепринятой в практике гемодиализа является инфузионная гепаринизация. Для ее осуществления прежде всего требуется артериальная линия с отведением для инфузии гепарина, которая находится после насосного сегмента и имеет резьбовое соединение с инфузионным шприцем.

Для длительной инфузии, нередко под значительным давлением, требуется надежный шприц объемом 20–30 мл с плотным поршнем. В большинстве импортных аппаратов инфузионный блок приспособлен именно для такого шприца. Использовать обычные пластмассовые инъекционные шприцы для инфузионной гепаринизации рискованно, так как в них поршень неплотно прилегает к стенкам цилиндра и может происходить утечка гепарина и крови за поршень. Кроме того, эти шприцы не имеют резьбового соединения с гепариновой линией.

Доза гепарина, конечно, зависит от массы тела больного, но незначительно, поэтому надежней при дозировке гепарина ориентироваться по фактической реакции на введение гепарина. Практически очень удобно для расчета дозы гепарина определить активированное время свертывания цельной крови WBACT (whole blood activated coagulation time) или, для краткости, АСТ.

Для определения АСТ очень подходит прибор АСТАЛЮКЕ. Он позволяет измерить АСТ непосредственно у постели больного, что значительно повышает точность исследования. К прибору приложены одноразовые пластмассовые пробирки, в которых находится активатор свертывания. Для одного определения требуется 0,4 мл цельной крови. Поэтому еще необходимы маленькие шприцы, позволяющие набрать 0,4 мл крови. Пробы для определения АСТ берут из артериального инъекционного входа кровяной линии. Процесс определения крайне прост.

Основой правильной гепаринизации является определение исходного АСТ. Здесь пробу следует взять из фистульной иглы сразу после пункции. Среднее исходное время составляет 140 с.

После пункции фистулы следует ввести в циркуляцию болюсную дозу для общей гепаринизации. Средняя болюсная доза — около 2000 ЕД, хотя она может варьировать от 500 ЕД до 4000 ЕД. Вслед за болюсной дозой желательно в эту же иглу ввести 10 мл физраствора для уверенности, что весь гепарин ушел в циркуляцию. Введение болюсной дозы является обязательным по двум причинам:

- негепаринизированная кровь не должна поступать в экстракорпоральный круг;
- в случае какой-либо заминки с подключением, например неудачная пункция, больной гарантирован от тромбоза.

Через 3–5 мин надо проверить реакцию на болюсную дозу. В это время экстракорпоральная циркуляция может быть начата, и пробу можно взять из артериальной линии, особенно не мешкая. После введения болюсной дозы АСТ должно увеличиться примерно в 2 раза.

Теперь можно начать инфузию, средняя скорость которой 1200 ЕД/ч, хотя она может варьировать от 500 ЕД до 3000 ЕД/ч. В ходе гемодиализа фактическое среднее время АСТ должно быть около 200–250 с. Перед отключением гепарина за 30 мин до конца гемодиализа АСТ в норме не превышает 200 с (рис. 23).

В современных аппаратах допускается программированное введение болюсной дозы не в циркуляцию, а в гепариновую линию при заполнении кровью экстракорпорального круга. Если вы абсолютно уверены, что фистульные иглы стоят хорошо, нет проблем. Болюсная доза уже через минуту попадет в циркуляцию. Для полного спокойствия в таком случае неплохо при отмывании диализатора физраствором добавить гепарин в последнюю бутылку. Но если в надежности пункции уверенности нет, лучше болюс ввести в циркуляцию.

Ориентировочные правила коррекции болюсной дозы и скорости инфузии следующие:

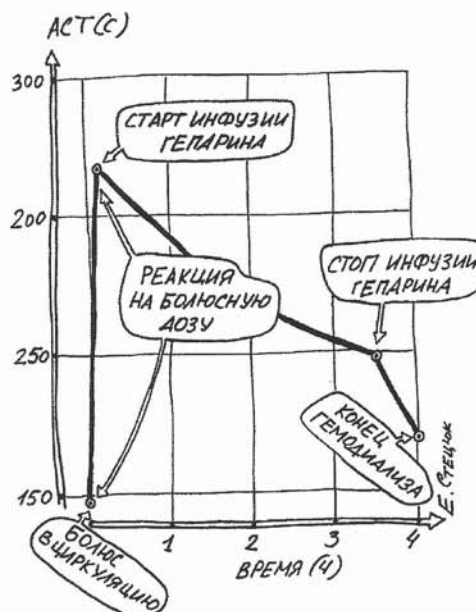


Рис. 23. Инфузионная гепаринизация.

— каждые дополнительные 250 ЕД гепарина в болюсной дозе пролонгируют АСТ на 10 с;

— увеличение или уменьшение скорости инфузии на 250 ЕД/ч пролонгирует или укорачивает АСТ на 20 с;

— при АСТ более 200 с каждые 15 мин без гепарина снижают АСТ на 20 с.

Конечно, реальная жизнь не всегда укладывается в эти правила, и для получения требуемого профиля антикоагуляции элемент творчества необходим. Желательно, чтобы во время гемодиализа АСТ не превышало 300 с. Только первая болюсная доза может быть близкой к этому уровню. Профиль антикоагуляции полезно контролировать один раз в месяц или по показаниям.

Конечно, если нет инфузионных приборов, приходится использовать метод повторных болюсов. Первый внутривенный болюс составляет, в среднем, 4000 ЕД. Его действие продолжается не более 2 ч. Затем вводят повторные болюсы в артериальную линию 2–3 раза в течение гемодиализа (рис. 24).

Принципы коррекции дозы — аналогичные. При всех описанных способах гепаринизации среднее время свертывания в ходе гемодиализа предпочтительно держать на уровне исходного АСТ+80%.

Нормальная антикоагуляция гепарином имеет очень важное значение в стабилизации уровня гемоглобина и эффективности диализа. Если у больного после отключения в диализаторе остается много крови или, наоборот, долго не останавливается кровотечение из места пункции фистулы, всякие разговоры о лечении анемии, коррекции дефицита железа или применении эритропоэтина просто неуместны.

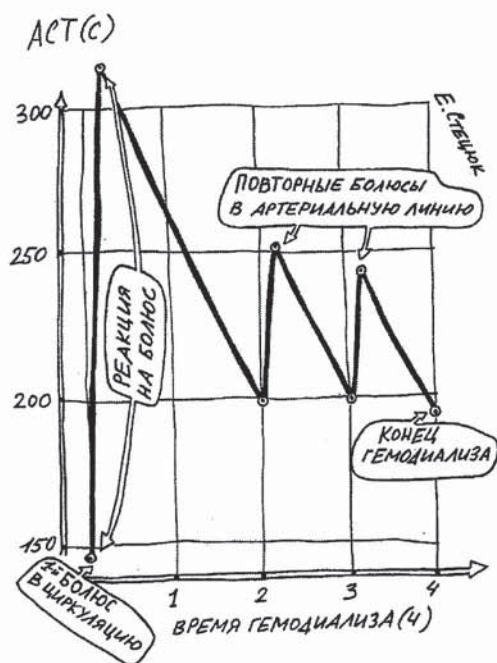


Рис. 24. Гепаринизация повторными болюсами.

И еще! Гепаринизация повторными болюсами явно предпочтительна перед инфузионной, если у вас нет настоящих шприцев для инфузии гепарина и во время инфузионной гепаринизации наблюдается досадная картина подтекания гепарина и крови за поршень шприца.

В одном из руководств по гемодиализу нам попала таблица со средними дозами гепарина, которые используются во время гемодиализа (рис. 25).

А. NISSENSON, R. FINE
"Dialysis therapy",
1993, P. 84.

	Болюс в СРЕДНЕМ	от и до
Болюсная доза (ЕД/4)	1700 ± 300	500-4000
Инфузия (ЕД/4)	1500 ± 300	600-3000

Рис. 25. Средние дозы гепарина для проведения гемодиализа.

Надеюсь, таблица может послужить читателю в качестве ориентира.

АНАЛИТИЧЕСКАЯ ДОЗИРОВКА ГЕПАРИНА

Современные аппараты искусственная почка имеют возможность программировать инфузию гепарина. Чтобы составить программу инфузии, нам необходимы следующие данные:

1) болюсная доза гепарина;

2) скорость инфузии гепарина;

3) время отключения инфузионного насоса перед окончанием гемодиализа.

Весь последующий материал приведен по книге «Replacement of renal function by dialysis», their edition, edited by John F. Maher. В этой книге главы 11 «Practical use of anticoagulation» написали R.V.Lindsay и A.M.Smith. Аналитическая дозировка гепарина описана на стр. 271-272.

Последовательность действий такова:

— Сначала определяем исходный уровень АСТ. Для этого пробу крови берем прямо из иглы для пункции фистулы до начала гемодиализа. Допустим исходное время АСТ составило 140 с. Обозначим этот результат АСТ № 1 (рис. 26).

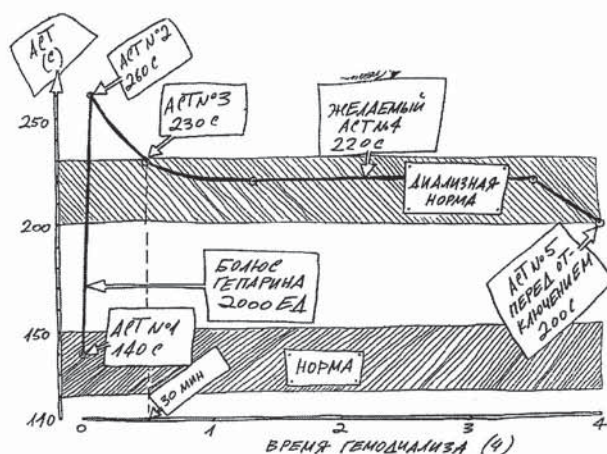


Рис. 26. Пример кинетики АСТ при расчете программы гемодиализной гепаринизации.

— Затем вводим в циркуляцию, например, 2000 ЕД гепарина (это болюс). Тотчас вслед за гепарином по этой же игле вводим 10 мл физраствора, чтобы весь гепарин ушел в циркуляцию.

— Ждем 3-5 мин, чтобы гепарин как следует перемешался, и берем пробу на АСТ. Допустим, реакция на болюс составила 260 с. Обозначим этот результат как АСТ № 2.

— Начинаем циркуляцию в экстракорпоральном круге, но гепариновый насос не включаем. Во время рутинного гемодиализа инфузия начинается сразу после введения болюса. Но в данном случае мы этого не делаем, так как это надо только для расчета дозы.

— Через 30 мин после введения болюса вновь берем кровь на АСТ. Допустим, что через 30 мин АСТ=230 с. Обозначим этот результат АСТ № 3.

— Далее включаем инфузионный шприц с какой-либо средней скоростью и приступаем к расчетам.

Определим (R) ответ на болюсную дозу (response):

$$R = \text{АСТ № 2} - \text{АСТ № 1} = 260 - 140 = 120 \text{ с.}$$

Вычислим (S) чувствительность (sensitivity) к гепарину:

$$S = \frac{R}{\text{Болюс}} = \frac{120}{2000} = 0,06 \frac{\text{с}}{\text{ЕД}}.$$

Теперь есть все данные для точного определения болюсной дозы, ведь 2000 ЕД мы ввели только ради расчета. Предположим, что в ходе гемодиализа время свертывания должно составлять 220 с. Обозначим это желаемое время АСТ № 4:

$$\text{Болюс} = \frac{\text{АСТ № 4} - \text{АСТ № 1}}{S} = \frac{220 - 140}{0,06} = \frac{80}{0,06} = 1333 \text{ ЕД.}$$

Итак, точная болюсная доза у данного больного равна 1333 ЕД.

Далее вычисляем константу элиминации гепарина (K), учитывая, что АСТ № 3 мы получили через 30 мин или 0,5 ч:

$$K = \ln \left[\frac{R}{\text{АСТ № 3} - \text{АСТ № 1}} \right] \times \frac{1}{\text{Время (часы)}} = \\ = \ln \left[\frac{120}{230 - 240} \right] \times \frac{1}{0,5} = \ln \frac{120}{90} \times 2 = 0,288 \times 2 = 0,576.$$

Определяем часовую скорость инфузии гепарина (hourly infusion rate, HIR), ЕД/ч:

$$\text{HIR} = \frac{(\text{АСТ № 4} - \text{АСТ № 1})K}{S} = \frac{(230 - 140) \times 0,576}{0,06} = 768 \text{ ЕД/ч.}$$

Последнее! За сколько времени до конца гемодиализа следует прекратить инфузию гепарина, если мы, к примеру, желаем, чтобы при отключении АСТ составляло 200 с? Обозначим его как АСТ № 5. Обратите внимание, что при калькуляции мы определяем фактически только АСТ № 1, АСТ № 2 и АСТ № 3.

Остальные параметры АСТ № 4 и АСТ № 5 задаются произвольно в соответствии со здравым смыслом. Итак, время t (time) отключения инфузионного шприца от конца гемодиализа в часах вычисляем по формуле:

$$t = \frac{1}{K} \times \ln \left[\frac{\text{АСТ № 4} - \text{АСТ № 1}}{\text{АСТ № 5} - \text{АСТ № 1}} \right] = \frac{1}{0,576} \times \ln \left[\frac{220 - 140}{200 - 140} \right] = \\ = 1,736 \times \ln 1,333 = 1,736 \times 0,288 = 0,499 = 0,5 \text{ (ч).}$$

Расчет получился громоздкий и кропотливый. Но выход есть! Следует приобрести специальный карманный гемодиализный калькулятор Fresenius Brent Medical, Inc., в котором, помимо всего прочего, есть и программа «Heparin Modeling». В этой программе заложены все вышеизложенные формулы. Включим карманный компьютер и введем в программу полученные

нами фактические данные АСТ № 1–3 и желаемые АСТ № 4 и АСТ № 5. Сравним полученные результаты.

Показатель	Вручную	Fresenius Brent
Болюсная доза гепарина, ЕД	1333	1333,3
Скорость инфузии гепарина, ЕД/ч	768	767,2
Время отключения инфузии от конца гемодиализа, ч	0,5	0,5

Полное совпадение! Но, вычислив программу гепаринизации, потрудитесь проверить ее фактически в ходе рутинного гемодиализа.

МИНИМАЛЬНАЯ ГЕПАРИНИЗАЦИЯ

Целью минимальной гепаринизации является снижение дозы гепарина примерно на 50% от идеальной дозы, когда высок риск кровотечения. Когда мы производим рециркуляцию физраствора при подготовке гемодиализатора, то за 2 мин до окончания рециркуляции следует ввести в систему 1000 ЕД гепарина. Затем в венозную канюлю, обратите внимание, венозную канюлю, вводят примерно 50% болюсной дозы и после начала гемодиализа начинают инфузию гепарина со скоростью 50% от идеальной. Заканчивают гепаринизацию, как обычно, за 30 мин до конца предполагаемого времени гемодиализа. Таким образом, удастся снизить общую дозу гепарина, в среднем, до 2750 ЕД/4 ч. Естественно, что при таком подходе риск тромбоза высок, поэтому следует ежечасно контролировать фактическое АСТ, чтобы оно составляло около 200 с.

РЕГИОНАЛЬНАЯ ГЕПАРИНИЗАЦИЯ ПРОТАМИНОМ

Для осуществления этого способа гепаринизации следует приготовить гепарин для инфузии в концентрации 200 ЕД/мл в физрастворе для введения в артериальную линию и протаминсульфат 2 мг/мл в физрастворе для инфузии в венозную линию. Перед началом гемодиализа больному вводят в циркуляцию болюсную дозу гепарина, которая составляет примерно 50% от нормальной болюсной дозы с учетом гепарина в циркулирующем физрастворе. Обычно болюсная доза составляет около 500 ЕД. После начала гемодиализа включают обе инфузионные помпы, которые настроены так, чтобы в ходе сеанса можно было увеличивать или уменьшать скорость инфузии обоих препаратов. Целью региональной гепаринизации протамином является поддержание АСТ в циркуляции на уровне 80–100 с, а в экстракорпоральной циркуляции — 200–250 с.

Обращаем внимание читателя, что после региональной гепаринизации протамином наблюдается сильный эффект ребаунда (высвобождения) гепарина. Дело в том, что после окончания гепаринизации комплекс гепарин/протамин разрушается в ретикулоэндотелиальной системе. В циркуляции через несколько часов может оказаться избыточное количество гепарина, что приведет к выраженному антикоагуляционному эффекту. Он наблюдается через 2, 4 и даже через 10 ч после окончания гемодиализа.

Кроме ребаунда, следует иметь в виду, что в больших дозах протамин сам начинает действовать как антикоагулянт и неизвестно, чем можно его нейтрализовать. Поэтому для поддержания приемлемого АСТ при региональной гепаринизации желательнее снижать дозу гепарина, нежели увеличивать дозу протамина.

Для нейтрализации остатков гепарина после окончания гемодиализа можно вводить протамин, но для определения его дозы титруют кровь больного. Детального описания метода титрования крови протамином нам не встретилось, хотя специально его мы и не искали.

Везде для контроля диализной гепаринизации рекомендуют только один тест, а именно АСТ, который выполняют в диализном зале у постели больного. Поэтому и необходим прибор типа Actalyke.

ГЕМОДИАЛИЗ БЕЗ ГЕПАРИНА

Гемодиализ без гепарина является методом выбора у больных с активным кровотечением, у больных с высоким риском кровоточивости или у больных, которым гепарин противопоказан (например, при тромбоцитопении, индуцированной гепарином). Далее приводим ситуации, когда целесообразно делать гемодиализ без гепарина [5]:

- перикардит;
- недавнее хирургическое вмешательство с кровотечением;
- недавнее хирургическое вмешательство, когда риск кровотечения высок;
- сердечная и сосудистая хирургия;
- глазная хирургия (операции на сетчатке и роговице);
- трансплантация почки;
- операция на мозге;
- коагулопатии;
- тромбоцитопения;
- внутричерепная геморрагия;
- любое активное кровотечение.

Порядок действий.

1. Промывка с гепарином. В 1 л физраствора добавляем 3000 ЕД гепарина и промываем всю

экстракорпоральную систему. Чтобы этот гепарин не попал больному, перед началом гемодиализа отмываем гепаринизированный физраствор из системы обычным физраствором.

2. Высокая скорость кровотока. Для предупреждения раннего свертывания крови устанавливаем максимальную скорость кровотока, как минимум 250–300 мл/мин. Если пациент мал или высока вероятность дизэквилибрия, высокий кровоток, к сожалению, применять опасно и его надо уменьшить.

3. Периодическая промывка физраствором. Каждые 15–30 мин быстро промываем гемодиализатор 100–250 мл физраствора при зажатой артериальной линии. Во время прохождения физраствора внимательно осматриваем кровяные линии, капилляры диализатора, венозную ловушку. Если чисто или есть редкие мелкие тромбы, можно снова начать гемодиализ на 15–30 мин и т. д. Если при контрольной промывке обнаруживаются тромбы в гемодиализаторе или венозной ловушке, кровь возвращаем и заменяем все: и линии, и диализатор. Гемодиализ начинаем как бы снова. Естественно, что инфузированный при контрольном промыве физраствор надо считать и включать в баланс ультрафильтрации. Поэтому для гемодиализа без гепарина удобнее использовать мембрану хай-флакс [Handbook of Dialysis, ed by J.T.Daugirdas and T.S.Ing. 2-е изд., с. 129–131].

Читатель, вероятно, спросит, с каким интервалом делать контрольную промывку, через 15, 20 или 30 мин? Не знаем. Но чем чаще ее делать, тем меньше вероятность тромбоза. Поэтому решайте сами, внимательно смотрите за давлением в венозной ловушке, за трансмембранным давлением и почаще осматривайте венозную ловушку, ибо первые опасные тромбы будут там.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Charra B., Calamard E., Laurent G. Importance of treatment time and blood pressure control in achieving long term survival on dialysis // *Am. J.Nephrol.*—1996.—Vol. 46, № 1.—P. 35–44.
2. Daugirdas J.T., Depner T.A. A nomogram approach to hemodialysis urea modeling // *Am. J.Kidney Dis.*—1994.—Vol. 23, № 1.—P. 33–40.
3. Hoenich N.A., Woffindin C., Cox P.J., et al. Clinical characterization of Docea a new cellulose membrane for hemodialysis // *Clin. Nephrol.*—1997.—Vol. 48, № 4.—P. 253–259.
4. Lonsday R.M. Assessment of access recirculation during haemodialysis // *Curr. Opin. Nephrol.*—1997.—Vol. 6, № 6.—P. 570–574.
5. Otte K.E., Jensen P.B., Svendsen P., et al. Heparin-free hemodialysis improves biocompatibility // *Blood Purification.*—1997.—Vol. 15, № 3.—P. 200–207.

Поступила в редакцию 05.06.2000 г.

© Коллектив авторов, 2000
УДК 616.61(092)Рябов

Заслуженный деятель науки РФ, член-корреспондент РАЕН профессор СЕРГЕЙ ИВАНОВИЧ РЯБОВ

Исполнилось 70 лет главному редактору нашего журнала, одному из ведущих нефрологов России, заведующему кафедрой пропедевтики внутренних болезней, директору Научно-исследовательского института нефрологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова (СПбГМУ), проф. С.И.Рябову.

Всю свою энергию, ум, талант и организаторские способности Сергей Иванович отдал нефрологии после избрания его заведующим кафедрой пропедевтики внутренних болезней СПбГМУ в 1970 г.

Достижения С.И.Рябова в этой области известны всем отечественным и многим зарубежным специалистам.

В 1973 г. Сергеем Ивановичем на базе СПбГМУ создается первое в городе отделение гемодиализа для лечения больных с хронической почечной недостаточностью, ставшее к настоящему времени одним из самых крупных и хорошо оборудованных в стране, соответствующим уровню европейских стандартов. Его неоднократно реорганизовывали, переоснащали и расширяли. Подтверждением качества работы этого диализного центра является большая длительность (до 20 лет) и высокое качество жизни, находящихся там пациентов. В дальнейшем под руководством юбиляра в Санкт-Петербурге открыты еще 6 отделений гемодиализа, и с 1975 г. начинается осуществляться программа трансплантации почек, которая, несмотря на известные всем трудности, успешно продолжается и в настоящее время.

Во многом благодаря только энергии и настойчивости Сергея Ивановича было доведено до успешного завершения строительство нового здания нефрологической клиники университета. Пациенты получили комфортабельные условия для лечения, а врачи, преподаватели и научные сотрудники — для нормальной работы.

В 1973 г. С.И. Рябов становится главным нефрологом Ленинграда, и в городе начинает действовать, не имеющая аналогов в России в то время, единая система нефрологической помощи населению, охватывающая как лечебные учреждения городского подчинения, так и клиники вузов. В ней под методическим руководством главного нефролога объединены нефрологические отделения стационаров, отделения хронического гемодиализа и центр транспланта-



ции почек. Ведущим звеном этой системы является городской консультативный нефрологический центр и межрайонные нефрологические кабинеты в поликлиниках, что практически позволяет вести специализированное диспансерное наблюдение более чем за 50 тыс. петербуржцев с патологией почек. Принципы, разработанные и реализованные юбиляром, легли в основу создания нефрологических служб во многих регионах страны.

Признанием заслуг Сергея Ивановича стало назначение его в 1996 г. директором вновь созданного, единственного в стране, Научно-исследовательского института нефрологии при Санкт-Петербургском государственном медицинском университете им. акад. И.П. Павлова. На основании этих достижений, приказом МЗ РФ на С.И.Рябова были возложены и обязанности главного специалиста по нефрологии Северо-Запада РФ. Под его руководством систематически проводятся региональные конференции, поочередно в областных центрах Северо-Запада.

Результаты многих работ юбиляра вошли в число наиболее крупных достижений отечественной нефрологической науки. Практически все нефрологи страны пользуются классификацией хронической почечной недостаточности, впервые предложенной им еще в 1976 г. Под его руководством выдвинута и подтверждена абсолютно новая концепция патогенеза хрони-

ческого гломерулонефрита, основанная на признании ведущей роли клеточного звена иммунитета в развитии заболевания. Предложены оригинальные подходы к лечению гломерулонефрита и уделено большое внимание вопросам иммуномодулирующей терапии, позволяющей задерживать прогрессирование склероза даже в далеко зашедших случаях изменения почечной ткани. В НИИ нефрологии СПбГМУ впервые организована лаборатория клинической иммунологии и морфологии, что позволило проводить оценку иммунного статуса больного и сопоставлять ее результаты с данными, полученными при исследовании нефробиоптатов (светооптическая, электронная и иммунофлюоресцентная микроскопия), а также с клинико-функциональными показателями.

На основе глубокого изучения патогенеза малокровия при уремии, созданы оригинальные схемы лечения нефрогенной анемии.

В настоящее время под руководством и при участии Сергея Ивановича активно разрабатываются новые подходы к лечебному питанию нефрологических больных, проблемам диагностики и лечения диабетической нефропатии, испытываются возможности «низкокальциевого» и «редкого» гемодиализа.

Наш журнал был организован С.И. Рябовым в 1997 г. Он за короткий срок приобрел популярность и стал постоянным спутником многих специалистов.

Лично Сергеем Ивановичем, под его редакцией или при участии опубликованы более 380 печатных работ, как на родине, так и за рубежом. Среди них такие крупные монографии и руководства по нефрологии, как «Хроническая почечная недостаточность» (Л., Медицина, 1976), «Диагностика болезней почек» (Л., Медицина, 1979), «Болезни почек» (Л., Медицина, 1982), «Почки и система иммунитета» (Л., Наука, 1989), «Нефротический синдром» (СПб., Гиппократ, 1992), «Лечение хронической почечной недостаточности» (СПб., Фолиант, 1997), «Функциональная нефрология» (СПб., Лань, 1997) и др. Многие из этих книг являются

ся настольными для соответствующих специалистов и на них воспитано не одно поколение российских нефрологов.

Мы рады, что С.И. Рябов встретил юбилей в добром здоровье, полон энергии и творческих планов, недавно выпустил в свет крупное руководство по нефрологии,

Очень велик вклад юбиляра в подготовку специалистов высокой квалификации для практической нефрологии, высшей школы и науки. Под его руководством защищены 84 кандидатских и 15 докторских диссертаций. Среди его учеников такие профессора и доктора наук, как Е.С. Рысс, Б.Б. Бондаренко, Г.Д. Шостка, В.Я. Плоткин, И.А. Ракитянская, А.Г. Гадаев, А.Л. Арьев, Б.Г. Лукичев, И.Г. Каюков, А.М. Есаян и др. Несколько бывших докторантов С.И. Рябова возглавляли и возглавляют кафедры медицинских вузов России и стран СНГ. В 1998 г. при кафедре пропедевтики им организован курс нефрологии и диализа факультета последиplomного образования СПбГМУ.

Заслуги Сергея Ивановича получили всеобщее признание. В возрасте 38 лет он стал профессором. В 1988 г. ему присвоено звание заслуженного деятеля науки РСФСР. В 1988 г. он избран Почетным доктором Гданьской медицинской академии (Польша), в 1998 г. — членом-корреспондентом РАЕН. В течение многих лет С.И. Рябов является заместителем председателя правления Научного общества нефрологов России (СССР) и председателем правления Научного общества нефрологов Санкт-Петербурга, президентом Северо-Западной Ассоциации нефрологов и врачей диализа, главным нефрологом Санкт-Петербурга и Северо-Западного региона РФ, на последнем съезде нефрологи России вновь избрали его заместителем председателя правления своего общества.

Мы желаем юбиляру дальнейших успехов в его благородной деятельности врача, ученого и педагога.

*Редколлегия и редакция журнала
«Нефрология»*

КНИГИ ПО НЕФРОЛОГИИ ЗА 1999–2000 гг.

1. Алмазов В.А., Шляхто Е.В. Артериальная гипертензия и почки.—СПб.: Изд-во СПбГМУ, 1999.—295 с.
2. Вазопростан в комплексном лечении больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом: Методические рекомендации. / Сост. Г.Х.Мирсаева и др.—Уфа, 1999.—10 с.
3. Вальд М. и др. Системная энзимотерапия в урологии и нефрологии: Практическое руководство для врачей.—СПб., 1999.—59 с.
4. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом: Методические рекомендации / Сост. Г.Х.Мирсаева, Р.М.Фазлиева.—Уфа, 1999.—19 с.
5. Карташова В.И. Волчаночный нефрит у детей.—М.: Медицина, 1999.—187 с.
6. Ледебо Ингрид. Ацетатный и бикарбонатный диализ: Пер. с англ. С.Лашутина, И.Дьяченко—М.: Веселые картинки, 1999.—220 с.
7. Матвеев С.В., Херодинов Б.И. Лечебная физкультура

при реабилитации детей с вторичным хроническим пиелонефритом: Учебное пособие.—МЗ РФ, СПб.: Гос. педиатр. мед. акад., 1999.—25 с.

8. Рябов С.И. Нефрология: Руководство для врачей.—СПб.: Спец. лит-ра, 2000.—672 с.
9. Строчкова Л.А., Евтюхина А.Н. Методические аспекты комплексной нефросонографии: Учебное пособие.—СПб.: СПбМАПО, 1999.—21 с.
10. Филоненко А.В. Острая почечная недостаточность у детей: краткий конспект лекций.—Мин-во общ. и проф. образования РФ, Чувашск. ун-т, 1999.—32 с.
11. Шейман Джеймс А. Патопизиология почки / Под ред. акад. Ю.В.Наточина: Пер. с англ. З.Певзнера: 2-е изд.—СПб.: Невский диалект, 1999.—205 с.
12. Юшко Е.И. Ранняя диагностика и хирургическое лечение больных гидронефрозом: Методические рекомендации.—МЗ Республики Беларусь, Минск.—40 с.

СПИСОК ДИССЕРТАЦИОННЫХ РАБОТ ПО НЕФРОЛОГИИ И СМЕЖНЫМ ОБЛАСТЯМ ЗА 1999–2000 гг.

1. Донсков А.С. Клиническое значение выявления гиперурикемии, гиперурикозурии и уратного поражения почек у лиц с артериальной гипертензией и повышенной массой тела. М., 1999 (канд.).
2. Игнатъева О.А. Патология внутренних органов при геморрагической лихорадке с почечным синдромом. Саратов, 1999 (канд.).
3. Лаврова О.Н. Клинико-экспериментальное обоснование иммунодепрессивной терапии фокально-сегментарного гломерулосклероза. М., 1999 (канд.).
4. Максудова А.И. Клинико-лабораторная характеристика и факторы прогрессирования дисметаболических нефропатий. Казань, 1999 (канд.).
5. Мельчина И.Л. Комплексное лечение перикардитов у больных с хронической почечной недостаточностью, получающих диализ. Барнаул, 1999 (канд.).
6. Мирсаева Г.Х. Клинико-патогенетическое значение перекисного окисления липидов, уровня простагландинов и внутрисосудистого свертывания крови при геморрагической лихорадке с почечным синдромом. Челябинск, 1999 (канд.).
7. Мищенко Л.А. Ремоделирование сердца, функциональное состояние и особенности электрофизиологии миокарда у больных хроническим гломерулонефритом. Пермь, 1999 (канд.).
8. Наджиб Ваза Абдулхамид Абу-Асба. Клинико-иммунологическая характеристика больных острым гломерулонефритом. СПб., 1999 (канд.).

9. Оконова Е.Б. Влияние блокады ренин-ангиотензиновой системы на протеинурию и темп прогрессирования хронического гломерулонефрита. М., 2000 (канд.).
10. Петрова М.С. Клинико-иммунологические особенности течения подагры и выбор тактики ее лечения. СПб., 1999 (канд.).
11. Райхельсон К.Л. Влияние нутриционного статуса и гастродуоденальной патологии на прогноз и течение терминальной стадии хронической почечной недостаточности при применении активных методов лечения (гемодиализ, перитонеальный диализ, трансплантация почек). СПб., 1999 (канд.).
12. Савельева Т.В. Клинико-функциональное состояние печени у реконвалесцентов геморрагической лихорадки с почечным синдромом. Ижевск, 2000 (канд.).
13. Сигитова О.Н. Клеточно-воспалительные механизмы активности/прогрессирования гломерулонефрита. Казань, 1999 (канд.).
14. Трепольская О.В. Течение и прогноз мезангиально-пролиферативного гломерулонефрита. М., 1999 (канд.).
15. Трофименко И.И. Клинико-лабораторные параллели при хроническом гломерулонефрите. СПб., 1999 (канд.).
16. Шокичев Д.Г. Формирование артериальной гипертензии у молодых лиц с гиперурикозурией и гиперурикемией. М., 2000 (канд.).
17. Янченко Е.Д. Прогностическое значение ранних структурно-функциональных изменений почек у больных вторичным амилоидозом. СПб., 1999 (канд.).

ПРОТОКОЛЫ ЗАСЕДАНИЙ САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКОГО ОБЩЕСТВА НЕФРОЛОГОВ

Заседание от 25 февраля 2000 г.

Председатель: засл. деят. науки РФ проф. С.И.Рябов
Секретарь: канд. мед. наук И.Ю. Панина

Доклад

*Ф.А. Тугушева. Антиоксидантный статус крови
больных хроническим гломерулонефритом.*

Стимуляция процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и истощение факторов антиоксидантной защиты (АОЗ) наблюдаются на самых ранних этапах развития хронического гломерулонефрита (ХГН), усиливаются по мере прогрессирования ХГН и выражены в самой значительной степени при нефротическом синдроме и развитии хронической почечной недостаточности. Нарушения в системе ПОЛ—АОЗ не зависят от морфологической формы ХГН и от типа проводимой традиционной консервативной терапии (цитостатики, стероиды, их сочетание, симптоматическое лечение). Прием пероральных сорбентов (в течение не менее 10 мес) нормализует ПОЛ в эритроцитах на фоне снижения ферментного (активность каталазы и общая пероксидазная активность) и неферментного (токоферол) звеньев антиоксидантного потенциала. Терапия с помощью бикарбонатного гемодиализа нормализует показатели плазмы, но не способна оказать положительного влияния на параметры эритроцитов, что может быть одной из причин сокращения длительности их жизни в кровяном русле. Терапия больных на гемодиализе с помощью триметазидина в дозе 60 мг/день способствует повышению антиоксидантного потенциала эритроцитов, однако препарат неэффективен в случае очень грубых нарушений в системе ПОЛ—АОЗ. Длительное лечение больных на бикарбонатном гемодиализе с помощью рекомбинантного человеческого эритропоэтина (24 мес) нормализует все показатели системы ПОЛ—АОЗ эритроцитов (за исключением уровня малонового диальдегида, в отношении которого также отмечена достоверная положительная динамика). Целенаправленное использование при лечении больных с ХГН препаратов антиоксидантного действия (тиосульфат натрия, токоферол) достоверно снижает ПОЛ как в плазме (диеновые конъюгаты), так и в эритроцитах (малоновый диальдегид), и поддерживает достаточный уровень токоферола в клетках и в плазме. Продемонстрирована связь компонентов антиоксидантного статуса крови с данными традиционных методов лабораторного (клинический и биохимический анализы крови, клинический анализ мочи) и инструментального обследования (ультразвуковое обследование почек). Показана тесная связь показателей системы ПОЛ—АОЗ с параметрами фосфолипидного и липопротеидного спектров крови и доказано, что у больных с ХГН липопероксидации подвергаются в первую очередь липопротеиды низкой и очень низкой плотности. Установлено, что про- и антиоксидантные факторы крови объединены в единую систему, а наиболее прочные и многочисленные связи найдены отдельно среди липидорастворимых и водорастворимых компонентов.

Прения

Проф. Г.Д.Шостка. Представленные данные убедительно демонстрируют важность оценки состояния системы ПОЛ—АОЗ у больных с ХГН, особенно на стадии ХПН и на фоне развертывания нефротического синдрома.

Заключительное слово председателя.

Полученные автором данные очень актуальны и имеют несомненный научный интерес, так как касаются роли компонентов системы ПОЛ—АОЗ в неиммунных механизмах прогрессирования ХГН.

Поступил в редакцию 24.04.2000 г.

Заседание от 27 октября 2000 г.

Председатель: засл. деят. науки РФ проф. С.И.Рябов
Секретарь: канд. мед. наук И.Ю. Панина

Доклад

*Ю.А.Ермаков, И.Г.Каюков, Г.Б.Ковальский,
И.А.Черемисина. Особенности современной структуры
заболевания почек в Санкт-Петербурге.*

За последние 10 лет отмечается рост случаев первичного хронического гломерулонефрита. При этом выявлено нарастание числа вторичных нефропатий, вследствие увеличения заболеваемости туберкулезом и сальмонеллезом.

При анализе данных аутопсии показано, что непосредственной причиной смерти нефрологических больных в подавляющем большинстве случаев являются острый инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения. При этом сохраняется устойчивый рост смертности у нефрологических больных от заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Важно отметить, что число нефрологических больных с терминальной хронической почечной недостаточностью прогрессивно падает. Этот факт можно объяснить нарастанием за последние 10 лет смертности у больных с нефропатиями от сосудистых осложнений на фоне плохо контролируемой артериальной гипертензии.

Кроме того, регистрируется рост смертности больных с заболеваниями почек от острой пневмонии и онкопатологии. Подобный факт, наряду с ростом смертности от инфекционных заболеваний, может косвенно свидетельствовать о серьезных нарушениях иммунного статуса у изучаемых пациентов.

Прения

Проф. В.Я.Плоткин. представленные данные свидетельствуют о необходимости активизации усилий, направленных на профилактику сердечно-сосудистых осложнений у больных с заболеваниями почек. Видимо, пришло время ставить вопрос об организации кардионефрологических отделений.

Заключительное слово председателя.

Представленные данные крайне интересны. Важно отметить, что нефрологические больные в настоящий момент часто «не доживают» до развития терминальной уремии. Этот факт требует от нас усиленного врачебного внимания к лечению и профилактике патологии сердечно-сосудистой системы у таких пациентов.

Поступил в редакцию 14.11.2000 г

Заседание от 24 ноября 2000 г.

Председатель: проф. Б.Г. Лукичев

Секретарь: канд. мед. наук И.Ю. Панина

Доклад**А.Ш.Румянцев. Математическое моделирование в практике гемодиализа.**

На примере больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН), получающих лечение гемодиализом (ГД), обсуждены возможности и перспективы методов математического моделирования. Особое внимание обращено на различные подходы к оценке адекватности процедуры ГД. Проанализированы десять различных способов расчета показателя КТ/V. Выявлено, что наиболее стабильные результаты достигаются при использовании формулы, предложенной J.T.Daugirdas (1993). В связи с тем, что увлечение оценкой адекватности ГД по показателю КТ/V отодвинуло проблему гемодиализного гиперкатаболизма белков, предложена оригинальная формула для расчета интрадиализной скорости деградации протеинов. На основе сопоставления параметров кинетики обмена ^{131}I -альбумина и результатов пищевых дневников, выделены основные факторы ближайшего прогноза развития белково-энергетической недостаточности у гемодиализных пациентов.

Вопросы

Проф. Б.Г. Лукичев. Влияла ли на показатели кинетики альбумина возможная сорбция этого белка на гемодиализной мембране?

Ответ. На основе наших исследований однозначного ответа на этот вопрос дать невозможно. Не нашли мы таких сведений и в доступной литературе. Тем не менее, возможность такого влияния исключить нельзя.

Проф. А.Н.Шишкин. Сильно ли зависит выраженность проявлений белково-энергетической недостаточности от длительности гемодиализной терапии.

Ответ. Длительность лечения ГД является одним из важнейших факторов, усугубляющих проявления недостаточности питания у пациентов с ХПН.

Заключительное слово председателя.

Представленные данные отчетливо продемонстрировали большие возможности использования методов математического моделирования в оценке состояния гемодиализных пациентов с ХПН. Их следует более активно внедрять в клиническую практику, особенно для прогнозирования развития белково-энергетической недостаточности, являющейся одним из важнейших факторов, определяющих уровень летальности у таких больных.

Поступил в редакцию 05.12.2000 г.

СИСТЕМАТИЗИРОВАННЫЙ ПОРЯДКОВЫЙ УКАЗАТЕЛЬ СТАТЕЙ,
ОПУБЛИКОВАННЫХ В т. 4 ЖУРНАЛА «НЕФРОЛОГИЯ» В 2000 г.

I. ПЕРЕДОВЫЕ СТАТЬИ

1. Багров Я.Ю. Спорные вопросы патогенеза и лечения отеков при почечных заболеваниях, № 4, с. 7.
2. Козловская Н.Л., Гуляев С.В., Мирошниченко Н.Г. Шунт-нефрит, № 3, с. 7.
3. Ракитянская И.А., Михайлов А.А., Наджиб Ваза Абу-Асба. Этиологические факторы развития острого пролиферативного гломерулонефрита. № 1, с. 7.
4. Шишкин А.Н. Гломерулонефрит и инфекция. № 2, с. 7.

II. ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

5. Архипов В.В., Куаникалиев Р.К., Майзельс И.Г., Абрамзон М.И. Диагностика, лечение острой почечной недостаточности и экзогенных интоксикаций у детей. Выбор метода эфферентной терапии. № 3, с. 11.
6. Зверев Я.Ф., Брюханов В.М. Диабетогенное действие диуретиков. № 1, с. 17.
7. Команденко М.С., Шостка Г.Д. Основные механизмы развития тубулоинтерстициальных повреждений при болезнях почек. № 1, с. 10.
8. Коношкова Р.Л. Ишемические изменения миокарда у больных с хронической почечной недостаточностью, получающих терапию гемодиализом. № 3, с. 18.
9. Михеева Ю.С. Нарушения ритма у больных с хронической почечной недостаточностью, получающих лечение гемодиализом. № 3, с. 27.
10. Румянцев А.Ш., Гончарова Н.С. Этиология и патогенез пиелонефрита. № 3, с. 40.
11. Сергеева К.М., Смирнова Н.Н. Вторичные нефропатии у детей. Диагностика и принципы лечения. № 2, с. 19.
12. Строкова Л.А. Синдромальная диагностика в нефро-сонографии. № 2, с. 14.

III. ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Клинические исследования

13. Аляви А.Л., Грачев А.В., Мостовщикова И.В., Бухарбаева Д.А. Гемодинамические реакции на дозированную ножную изометрическую физическую нагрузку у больных артериальной гипертензией при хроническом гломерулонефрите и хроническом пиелонефрите по сравнению с больными эссенциальной артериальной гипертензией. № 4, с. 41.
14. Антонова Т.В., Кутманова А.З., Те В.Е. Поражение почек при бруцеллезе. № 4, с. 31.
15. Дадабаева Р.К., Гадаев А.Г., Ибрагимов И.А. Коррекция иммуномодулином нарушений иммунитета у женщин фертильного возраста, больных хроническим пиелонефритом. № 3, с. 58.
16. Ламинов Б.Т., Латипова Н.С., Бухарбаева Д.А. Гонадогипофизарные гормоны крови и их динамика при люпус-нефрите в процессе лечения сандиммуном. № 3, с. 77.
17. Енькина Т.Н., Лукичев Б.Г., Енькин А.А., Гринёв К.М. Влияние шунтового кровотока по артериовенозной фистуле на развитие сердечной недостаточности у больных с хронической почечной недостаточностью, корригированной программным гемодиализом. № 1, с. 48.
18. 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. № 3, с. 67.
19. Жарский С.Л., Жарская И.М., Рожковская Е.Н., Сапежников Г.В., Жукова Н.П., Школьников Т.Г. Состояние почечного кровотока у пациентов, перенесших геморрагическую лихорадку с почечным синдромом. № 2, с. 56.

20. Комаров В.Т., Татарченко И.П., Савченко Р.П., Кузнецова Л.В., Прокаева П.А. Клинико-лабораторная характеристика поражения почек при инфекционном эндокардите. № 4, с. 52.

21. Куликова А.И., Тугушева Ф.А., Митрофанова О.В., Зубина И.М., Козлов В.В. Влияние антиоксидантной терапии на перекисное окисление липидов и фосфолипиды крови больных с хроническим гломерулонефритом. № 1, с. 28.

22. Куликова А.И., Тугушева Ф.А., Митрофанова О.В., Зубина И.М., Козлов В.В. Фосфолипидный спектр и антиоксидантный статус крови больных с хроническим гломерулонефритом с сохранной функцией почек. Сообщение II. № 2, с. 41.

23. Кучер А.Г., Есаян А.М., Никогосян Ю.А., Ермаков Ю.А., Константинова В.А., Куколева Л.Н., Каюков И.Г. Особенности функционирования почек здоровых людей в условиях гиперфльтрации. № 1, с. 53.

24. Лисовая Н.А., Носкин Л.А., Эмануэль В.Л., Комаров Г.Д., Папаян А.В. Дифференциально значимые сдвиги в системе гомеостаза, определяемые с помощью лазерной корреляционной спектроскопии сыворотки крови, в оценке тяжести патологического процесса при заболеваниях почек у детей. Сообщение I. № 4, с. 22.

25. Михеева Ю.С., Астраханцева С.С. Увеличение интервала Q-T, как фактор риска аритмий у больных, получающих лечение хроническим гемодиализом. № 4, с. 35.

26. Николаева А.В., Пименов Л.Т. Сравнительная характеристика клинко-функционального состояния почек у больных с декомпенсированным гипотиреозом и его сочетании с хроническим пиелонефритом. № 4, с. 61.

27. Пименов Л.Т., Васильев М.Ю. Вторичная профилактика почечных дисфункций у реконвалесцентов геморрагической лихорадки с почечным синдромом с использованием минеральной воды «Варзи-Ятчи». № 3, с. 72.

28. Рябов С.И., Клемина И.К., Ракитянская И.А., Добро-правов В.А. Протеинурия при сахарном диабете: все ли случаи обусловлены диабетическим гломерулосклерозом? № 4, с. 58.

29. Рябов С.И., Ракитянская И.А., Кучер А.Г., Абрамова Т.В., Бурова Т.М. Определение in vitro адекватной суточной дозы соевого изолята SUPRO 760 в рационе больных с хронической почечной недостаточностью, находящихся на лечении хроническим гемодиализом. № 2, с. 30.

30. Синяченко О.В., Казаков В.Н., Зяблищева М.В., Белоко-нь А.М., Левада И.Н., Шербаков К.С. Динамическая меж-фазная тензиометрия мочи у больных с хроническим пиелонефритом. № 3, с. 62.

31. Синяченко О.В., Казаков В.Н., Левада И.Н., Файнерман В.Б., Ермолаева М.В., Белоко-нь А.М., Пизон У., Миллер Р. Межфазная тензиометрия и реометрия мочи при хроническом гломерулонефрите. № 2, с. 51.

32. Смирнов А.В. Факторы, определяющие уровень показателей липидного обмена у больных гломерулонефритом без нарушения функции почек и при хронической почечной недостаточности на фоне консервативной терапии. Сообщение I. Клинические факторы, определяющие уровень липидов и апопротеина-В в плазме крови и в составе низкоплотных липопротеидов у больных гломерулонефритом. № 1, с. 34.

33. Ткачук В.Н., Аль-Шукри С.Х., Гвоздарев И.О. Острый гестационный пиелонефрит. № 3, с. 53.

34. Тугушева Ф.А., Митрофанова О.В., Куликова А.И., Зубина И.М., Козлов В.В. Фосфолипидный спектр и антиоксидантный статус крови больных с хроническим гломерулонефритом с сохранной функцией почек. Сообщение I. № 2, с. 34.

35. Шишкин А.Н., Янченко Д.Е., Козлов В.В. Прогностические критерии и выживаемость у больных с вторичным амилоидозом почек. № 4, с. 15.

36. Шутков А.М., Иващенко Т.Н., Куликова Е.С., Кондратьева Н.И. Ремоделирование левого желудочка у больных с хронической почечной недостаточностью без выраженной анемии. № 1, с. 44.

37. Ягмуров О.Д. Функциональная морфология селезенки в условиях развития и прогрессирования хронической почечной недостаточности. № 2, с. 47.

Экспериментальные исследования

38. Амелехина О.Е., Бабаханян Р.В., Сафрай А.Е., Ягмуров О.Д. Структурно-функциональные изменения почек при моделировании отравления ядом гадюки обыкновенной. № 1, с. 63.

39. Береснева О.Н., Барабанова В.В., Каюков И.Г., Парастаева М.М., Чефу С.Г. Влияние фуросемида на сократительную активность воротной вены крыс с экспериментальной хронической почечной недостаточностью. № 2, с. 50.

40. Брюханов В.М., Зверев Я.Ф., Талалаев С.В. Сосудистотканевые реакции почки в условиях экспериментальной патологии. № 3, с. 82.

41. Гоженко А.И., Федорук А.С. Влияние предуктала на развитие и течение экспериментальной острой почечной недостаточности. № 1, с. 67.

42. Михеев А.А., Роговый Ю.Е. Роль оксидативной интоксикации у старых крыс в угнетении активности сукцинатдегидрогеназы в корковом веществе почек во взаимосвязи с транспортом ионов натрия. № 4, с. 65.

43. Ракитянская И.А., Кучер А.Г., Абрамова Т.В. Оценка влияния некоторых аминокислот из состава соевого изолята на функциональное состояние клеток крови, лимфо- и гранулоцитопоза in vitro. № 1, с. 59.

44. Титова В.А., Томилин Н.В., Тимошенко Т.Е., Барабанова В.В. Оценка трансэндотелиальной проницаемости сосудов при экспериментальной хронической почечной недостаточности. № 3, с. 85.

IV. НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ

45. Федорова А.В., Архипов В.В., Назаркин И.С., Зайцев Я.В. Постренальная острая почечная недостаточность как осложнение доброкачественной эпителиальной опухоли яичника у девочки 10 лет. № 1, с. 72.

V. МЕТОДИЧЕСКИЕ СООБЩЕНИЯ

46. 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. № 3, с. 91.

VI. ПРОГРАММА НЕПРЕРЫВНОГО ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ПО НЕФРОЛОГИИ

47. Осипов И.Б., Колесникова И.Ф. Поликистоз почек у детей (классификация, этиопатогенез, клиника, диагностика, лечебная тактика). № 3, с. 97.

48. Стецюк Е.А., Петров С.Н., Третьяков Б.В. Гемодиализный мониторинг. № 4, с. 70.

49. Стецюк Е.А., Петров С.Н., Третьяков Б.В., Носова Т.И. Вода для гемодиализа. № 2, с. 64.

VII. ЮБИЛЕЙ

50. Заслуженный деятель науки РФ, член-корреспондент РАЕН профессор Сергей Иванович Рябов. № 4, с. 83.

VIII. ДИСКУССИЯ И ИНФОРМАЦИЯ

51. Книжки по нефрологии за 1999–2000 гг. № 4, с. 85.

52. Резолюция II съезда нефрологов России. № 1, с. 74.

53. Список диссертационных работ по нефрологии и смежным областям за 1999–2000 гг. № 4, с. 85.

54. Список членов правления российского научного общества нефрологов. № 1, с. 75.

IX. ПИСЬМО В РЕДАКЦИЮ

55. Секачев Ю.А., Зотов А.Ю., Костюченко А.И., Богданова Л.И., Ганус В.А. Ультрафиолетовое облучение крови у больных на длительном программном гемодиализе, осложненном вяло текущим хроническим сепсисом. № 1, с. 77.

X. ПРОТОКОЛЫ ЗАСЕДАНИЙ САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКОГО НАУЧНОГО ОБЩЕСТВА НЕФРОЛОГОВ

56. Заседание от 25.02.2000 г. № 4, с. 86.

57. Заседание от 27.10.2000 г. № 4, с. 86.

58. Заседание от 24.11.2000 г. № 4, с. 87.

СИСТЕМАТИЗИРОВАННЫЙ ПОРЯДКОВЫЙ УКАЗАТЕЛЬ ДОКЛАДОВ В САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКОМ НАУЧНОМ ОБЩЕСТВЕ НЕФРОЛОГОВ В 2000 г.

Доклады

59. Ермаков Ю.А., Каюков И.Г., Ковальский Г.Б., Черемисина И.А. Особенности современной структуры заболеваний почек в Санкт-Петербурге. (Заседание от 27.10.2000 г.). № 4, с. 86.

60. Румянцев А.Ш. Математическое моделирование в практике гемодиализа. (Заседание от 24.11.2000 г.). № 4, с. 87.

61. Тугушева Ф.А. Антиоксидантный статус крови больных хроническим гломерулонефритом. (Заседание от 25.02.2000 г.). № 4, с. 86.

XI. ФРАНЦУЗСКО-РУССКАЯ ШКОЛА-СЕМИНАР ПО НЕФРОЛОГИИ Артериальная гипертензия и почки. Москва, 20–22 октября, 1999 г.

62. Ермоленко В.М. Эритропоэтин и гипертония у больных с преддиализной ХПН. № 1, с. 122.

63. Кутырина И.М. Современные аспекты патогенеза почечной артериальной гипертонии. № 1, с. 112.

64. Лавиль М. Роль артериальной гипертонии в прогрессировании почечной недостаточности, эффективность антигипертензивной терапии. № 1, с. 119.

65. Лондон Ж.М. Регуляция артериального давления и лечение гипертонии у больных с терминальной почечной недостаточностью на программном гемодиализе. № 1, с. 90.

66. Миньон Ф. Артериальная гипертония у лиц пожилого возраста. № 1, с. 92.

67. Муляев Б. Сосудистые нефропатии. № 1, с. 101.

68. Мухин Н.А. Тубулоинтерстициальный нефрит и артериальная гипертония. № 1, с. 109.

69. Николаев А.Ю. Особенности диализной гипертонии. № 1, с. 95.

70. Ниоде П. Артериальная гипертония у детей. № 1, с. 106.

71. Тареева И.Е. Артериальная гипертония и беременность. № 1, с. 86.

72. Шанар Ж. Гипертония, соль и почки. № 1, с. 98.

73. Шанар Ж. Длительное наблюдение за больными, перенесшими острую почечную недостаточность вследствие лечения ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента. № 1, с. 116.

74. Шестакова М.В. Артериальная гипертония и сахарный диабет: принципы лечения. № 1, с. 82.

XII. МАТЕРИАЛЫ VI КОНФЕРЕНЦИИ НЕФРОЛОГОВ СЕВЕРО-ЗАПАДА РОССИИ, 26–27 МАЯ 2000 г.

Основные сообщения

75. Антонова Т.В., Костерева Е.М., Ермаков Ю.А. Клиническое течение вирусных гепатитов В и С у больных с хронической почечной недостаточностью, получающих лечение методом хронического гемодиализа. № 2, с. 88.
76. Добронравов В.А. Диабетическая нефропатия. № 2, с. 81.
77. Есаян А.М. Современные принципы антигипертензивной терапии при заболеваниях почек. № 2, с. 80.
78. Милутинович С. Эффективность эритропоэтина омега (Эпомакс™), в коррекции анемии у диализных пациентов: фармакоэкономическое сравнение с эритропоэтином альфа (Эпрекс). № 2, с. 87.
79. Ракитянская И.А. Острый гломерулонефрит. № 2, с. 76.
80. Рябов С.И. Современные подходы к лечению больных с хронической почечной недостаточностью. № 2, с. 75.
81. Рябов С.И., Спиридонов В.Н., Суглобова Е.Д., Ракитянская И.А., Бурова Т.М., Парастаева М.М., Кузнецова И.М., Лебедева Э.Б., Гавриленков П.В. Варианты коррекции нарушений фосфорно-кальциевого обмена у больных, получающих лечение регулярным гемодиализом. № 2, с. 82.
82. Сергеева К.М. Особенности течения гломерулонефрита у подростков. № 2, с. 79.
83. Шостка Г.Д. Современные подходы к диагностике и лечению нефрогенной анемии. № 2, с. 86.

Краткие сообщения

84. Авилова Е.Н., Кулагин В.В., Коновалов А.И., Кочережникова Л.В. Опыт применения перитонеального диализа у детей младшего возраста при острой почечной недостаточности. № 2, с. 93.
85. Алексеева О.В., Матвеев С.В., Савенкова Н.Д., Тыртова Л.В. Оценка физического развития детей с нефротическим синдромом с минимальными изменениями. № 2, с. 93.
86. Архипов В.В., Куаникалиев Р.К., Мордовин В.В., Береснева Е.А. Мочевина в слюне и в сыворотке крови у детей с хронической почечной недостаточностью — влияние гемодиализа и оценка суммарного коэффициента адекватности диализа (Кт/V). № 2, с. 94.
87. Архипов В.В., Куаникалиев Р.К., Майзель И.Г., Татеосова Л.И., Шавкин А.Л. Острая почечная недостаточность у больного с единственной почкой вследствие позднего пост-гемотрансфузионного осложнения. № 2, с. 94.
88. Арьев А.Л., Гончаренко О.Т., Чистякова Ю.Г. Пример использования белково-эргометрического теста в сочетании с пероральным приемом циметидина для определения функционального почечного резерва. № 2, с. 95.
89. Бажина О.В., Баранов А.А., Цыбулько С.В., Шилкина Н.П., Акимов Л.Н. Антитела к миелопероксидазе у больных с системными васкулитами, системной красной волчанкой и хроническим гломерулонефритом. № 2, с. 95.
90. Баранцевич Е.Р., Васильева И.А., Петрова Н.Н., Махова О.А., Мельникова Е.В. Особенности интеллектуально-мнестических функций у больных, получающих лечение методом перманентного гемодиализа. № 2, с. 96.
91. Беллендир Э.Н., Долгова И.Б. Поражения почек при различных формах и локализациях туберкулеза: обзор проблемы. № 2, с. 96.
92. Бельтюков П.П., Поляков А.Н., Симкина Н.Б. Анти-триптическая активность пептидов мочи — дополнительный показатель селективности протеинурии. № 2, с. 97.
93. Береснева О.Н., Пенчул Н.А. Влияние фуросемида на сердечно-сосудистую систему при экспериментальной ХПН. № 2, с. 97.
94. Борисов Ю.А., Гавриленков П.В., Суглобова Е.Д., Шер-

бак И.Г. Перспективы применения новых технологий для мониторинга электролитного состава диализирующих растворов и плазмы крови больных, получающих лечение хроническим гемодиализом. № 2, с. 97.

95. Бугрова О.В., Кишкина Н.Э., Аксенов И.В., Балтаева Т.А. Состояние внутрисочечной гемодинамики у больных с некоторыми системными ревматическими заболеваниями по данным ультразвукового исследования. № 2, с. 98.
96. Ванчакова Н.П., Смирнов А.В., Рыбакова К.В. Нарушения поведения и негативные эмоции у больных с ХПН, получающих гемодиализ. № 2, с. 98.
97. Гавриленков П.В., Губарь Н.Я., Кузнецова И.М., Спиридонов В.Н., Суглобова Е.Д. Проблемы адекватного определения концентрации ионизированного кальция и рН крови у больных на регулярном гемодиализе. № 2, с. 98.
98. Гадаев А.Г., Рахимова М.Э., Ибрагимов И.А. Эффективность коверкса у женщин фертильного возраста с артериальной гипертензией. № 2, с. 99.
99. Галебская Л.В., Рюмина Е.В., Соловцева И.Л., Титова А.В. Параметры активности комплемента в модели уремического состояния. № 2, с. 99.
100. Ганеев Т.С., Ганеева А.Т. Альтернативные сосудистые доступы у больных с терминальной стадией ХПН на программном гемодиализе. № 2, с. 99.
101. Ганеев Т.С., Мухаметзянов И.Ш., Ганеева А.Т. Применение перитонеального диализа в лечении больных с терминальной хронической почечной недостаточностью. № 2, с. 100.
102. Герасимова О.А., Гринёв К.М. Комплексная диагностика и возможности коррекции ренальных остеодистрофий после трансплантации почки. № 2, с. 100.
103. Герасимова О.А., Енькин А.А., Гринёв К.М., Белякова Г.В., Грах С.И. Ультразвуковая диагностика гиперплазированных парашитовидных желёз у больных на гемодиализе. № 2, с. 101.
104. Гитер П.Л. Семейные формы наследственного нефрита. № 2, с. 101.
105. Голев Г.Д., Хабарова Г.И., Плетнева А.А., Разносчиков В.С., Кисарин А.Н. Хирургическая помощь пациентам регулярного гемодиализа в условиях районного ЛПУ. № 2, с. 102.
106. Григорьева Н.Д., Кучер А.Г. Влияние длительного приема соевого изолята SUPRO 760 на лабораторные показатели у больных, получающих лечение хроническим гемодиализом. № 2, с. 102.
107. Дадабаева Р.К., Гадаев А.Г., Мухамедов И.М., Мухитдинов Р.Ф. Эффективность комплексного применения иммуномодуляторов и зубиотиков в лечении хронического пилелонефрита у женщин фертильного возраста. № 2, с. 102.
108. Дегтерева О.А., Крюкова Н.Ю., Астафьева О.В. Соотношение азотовыделительной функции почек и сонографически определяемых размеров почек у больных с диабетической нефропатией. № 2, с. 103.
109. Долгова И.Б., Беллендир Э.Н. Радионуклидные методы в оценке поражений почек при различных формах и локализациях туберкулеза: обзор проблемы. № 2, с. 103.
110. Драгунов С.В., Добронравов В.А. Исходы лечения гемодиализом в Вологодской области: влияние фактора своевременного начала терапии. № 2, с. 103.
111. Дратцев В.Н., Рыбакова Н.А., Лаунер Л.Б. Клинико-эпидемиологическая характеристика геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС) на территории Вологодской области. № 2, с. 104.
112. Дубинина Н.И. Клиническое значение изолированного мочевого синдрома в гериатрической практике. № 2, с. 105.
113. Дятлова С.В. Влияние некоторых гипотензивных препаратов на уровень мочевой кислоты сыворотки крови у больных с артериальной гипертензией различного генеза. № 2, с. 105.

114. Енькин А.А. Отчёт о работе отделения гемодиализа Ленинградской областной клинической больницы за 1999 г. № 2, с. 106.
115. Енькина Т.Н., Лукичев Б.Г. Патогенез и лечение сердечной недостаточности у больных с терминальной ХПН, корригированной хроническим гемодиализом. № 2, с. 106.
116. Ермаков Ю.А., Каюков И.Г., Ковальский Г.Б., Черемисина И.А. Распространенность хронической почечной недостаточности в Санкт-Петербурге. № 2, с. 107.
117. Жукова Л.Г., Федорова Т.А., Сивачева И.Л. Опыт коррекции нефрогенной анемии малыми дозами эритроэстима. № 2, с. 107.
118. Журавлев Д.М., Журавлева Н.А., Трусов В.В. Влияние плазмафереза на процессы перекисного окисления липидов у больных с нефротическим синдромом (НС). № 2, с. 107.
119. Журавлев Д.М., Трусов В.В., Корюков М.В., Слободин С.И., Иванов Г.И. Применение гемосорбции в комплексной терапии уремического диализного перикардита. № 2, с. 108.
120. Зауралов Е.О. Состояние почек при острых лейкозах у детей. № 2, с. 108.
121. Зубина И.М., Тугушева Ф.А. Опыт применения флуоресцентного метода определения концентрации альбумина и его функциональной полноценности в крови больных с патологией почек. № 2, с. 108.
122. Иванова И.П., Перлин Д.В., Абраменков С.П., Петрова М.В., Шайдурова Е.Г. Серологическая и молекулярная диагностика туберкулеза у больных после пересадки почки. № 2, с. 109.
123. Изотова А.Б., Арьев А.Л., Ракитянская И.А. Морфологические особенности мембранозного гломерулонефрита у больных старших возрастных групп. № 2, с. 109.
124. Изотова А.Б., Арьев А.Л., Ракитянская И.А. Тромбоз почечных вен как осложнение нефротического синдрома (клинико-морфологический анализ 24 больных с мембранозным гломерулонефритом). № 2, с. 110.
125. Калинина Е.Е., Лесняк О.М. К вопросу о патогенезе артериальной гипертензии (роль антифосфолипидных анти-тел). № 2, с. 110.
126. Караваева Л.Г., Мазалова Н.С., Рождественская Е.Д. Применение статинов и фибратов в коррекции гиперлипидемии у больных с хроническим гломерулонефритом. № 2, с. 110.
127. Каюков И.Г., Кучер А.Г., Есаян А.М., Ермаков Ю.А., Никогосян Ю.А., Куколева Л.Н. Деятельность почек здоровых лиц в условиях гиперфильтрации. № 2, с. 111.
128. Каюков И.Г., Кучер А.Г., Есаян А.М., Ермаков Ю.А., Никогосян Ю.А., Куколева Л.Н. Почечный функциональный резерв при патологии почек: вопросы без ответов. № 2, с. 111.
129. Ключко Л.А., Беляев А.П. Структура нефропатий у детей по данным городского детского диагностического центра Санкт-Петербурга. № 2, с. 111.
130. Кожевников А.Д., Шабунин М.А. Больные с нефропатиями, протекающими с нефротическим синдромом, теряют изначально денатурированный белок: проверка гипотезы в одном из прямых опытов. № 2, с. 112.
131. Кожевникова Т.Н., Авилова Е.Н., Сильвестрова Л.А. Современные подходы к лечению артериальной гипертензии у детей с гемолитико-уремическим синдромом. № 2, с. 112.
132. Коношкова Р.Л. Влияние метаболического препарата триметазидина (предуктал-20) на ишемические изменения сегмента ST у больных с хронической почечной недостаточностью, получающих лечение хроническим гемодиализом. № 2, с. 113.
133. Коношкова Р.Л. Ишемические изменения миокарда при суточном кардиомониторировании у больных с хронической почечной недостаточностью, получающих терапию хроническим гемодиализом. № 2, с. 113.
134. Константинова О.Д., Майзельс И.Г., Архипов В.В. Гормоночувствительный вариант нефротического синдрома у ребенка с наследственной остеоониходисплазией. № 2, с. 113.
135. Костерева Е.М., Спиридонов В.Н., Васильев А.Н. Влияние острых и хронических вирусных гепатитов В и С на эффективность гемодиализа. № 2, с. 114.
136. Кручина М.К., Куаникалиев Р.К., Шавкин А.Л., Кагаткина Т.П., Иванова О.В., Архипов В.В. Исход ишемического инсульта, возникшего на фоне артериальной гипертензии у подростка с терминальной стадией хронической почечной недостаточности. № 2, с. 114.
137. Куаникалиев Р.К., Кручина М.К., Шавкин А.Л. Основные показатели работы отделения гемодиализа за 1999 г. детской городской больницы № 1. № 2, с. 115.
138. Куликова А.И., Митрофанова О.В., Тугушева Ф.А., Зубина И.М., Козлов В.В. Фосфолипидный спектр и антиоксидантный статус крови больных с хроническим гломерулонефритом с сохранной функцией почек. № 2, с. 115.
139. Кучер А.Г., Каюков И.Г., Есаян А.М., Никогосян Ю.А., Ермаков Ю.А., Куколева Л.Н. Влияние нагрузок различными видами белка и его метаболитов на фильтрационную способность почек у здоровых лиц. № 2, с. 116.
140. Лутешкин М.Б. Липидный обмен при различных клинических вариантах течения гломерулонефритов. № 2, с. 116.
141. Лутешкин М.Б. Низкоинтенсивное лазерное излучение и показатели липидного обмена при различных клинических вариантах течения гломерулонефрита. № 2, с. 116.
142. Лысенко Л.А. Иридодиагностика заболеваний органа зрения у детей с гидронефрозом. № 2, с. 117.
143. Лысенко Л.А. Патология органа зрения у детей с гидронефрозом. № 2, с. 117.
144. Мазалова Н.С., Корякова Н.Н. Некоторые итоги работы нефрологического отделения Свердловской областной клинической больницы № 1 (по данным пункционной нефробиопсии). № 2, с. 118.
145. Майзельс И.Г., Архипов В.В., Кожуховская Т.Ю. Отчет о работе нефрологического отделения детской городской больницы № 1 за 1999 г. № 2, с. 118.
146. Митрофанова О.В. Оценка содержания фосфолипидов плазмы у больных с хроническим гломерулонефритом. № 2, с. 118.
147. Михеева Ю.С., Астраханцева С.С. Аритмии и ишемические изменения миокарда у больных на хроническом гемодиализе. № 2, с. 119.
148. Михеева Ю.С., Астраханцева С.С. Гипертрофия левого желудочка у больных на хроническом гемодиализе. № 2, с. 119.
149. Московская Е.Ф., Нежданова М.В. Исходы консервативной терапии детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом. № 2, с. 120.
150. Находкина И.В., Савенкова Н.Д., Канаев С.В., Жукова Л.В., Левичева О.В. Результаты динамической нефро-сцинтиграфии с ингибитором АКФ капотеном у детей с единственной почкой. № 2, с. 120.
151. Нежданова М.В. Состояние сердечно-сосудистой системы у детей при нейрогенных дисфункциях мочевого пузыря. № 2, с. 121.
152. Нежданова М.В., Московская Е.Ф. Пиелонефрит у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом. № 2, с. 121.
153. Павленко В.К., Павленко И.Н., Зуева С.А., Титова В.А. Ультразвуковой комплекс микротрубочки — септальный ретикулум в подоцитах. № 2, с. 121.
154. Плоткин В.Я., Ребров Б.А., Никитина И.В. Постнагрузочная протеинурия у шахтеров. № 2, с. 122.
155. Пузаева М.О., Кузьмин О.Б., Баталин В.А., Винькова Е.М. Состояние водовыделительной и ионорегулирующей функции почек у больных с хронической сердечной недостаточностью при лечении изосорбида мономонитратом. № 2, с. 122.
156. Раздолькина Т.И., Сергеева Т.В. Экскреция фибро-

нектин с мочой в зависимости от характера морфологических изменений в почках. № 2, с. 122.

157. *Ракитянская И.А., Трофименко И.И.* Значение содержания TdT⁺-клеток в периферической крови в прогрессировании хронического гломерулонефрита. № 2, с. 123.

158. *Ракитянская И.А., Трофименко И.И.* Взаимосвязь отложений иммуноглобулинов в ткани почки с клинико-лабораторными показателями при хроническом гломерулонефрите. № 2, с. 123.

159. *Ракитянская И.А., Трофименко И.И.* Значение отложений фракций комплемента в ткани почки при хроническом гломерулонефрите. № 2, с. 123.

160. *Румянцев А.Ш., Гончарова Н.С., Кравченко Н.П.* Анализ обращаемости по поводу «первичного» пиелонефрита. № 2, с. 124.

161. *Румянцев А.Ш., Кучер А.Г., Дегтерева О.А., Григорян Е.В.* Причины развития различных форм белково-энергетической недостаточности у диализных больных. № 2, с. 124.

162. *Светлова З.В., Смирнова Н.Н.* Ионорегулирующая функция почек при муковисцидозе у детей. № 2, с. 124.

163. *Селезнева Л.М., Арьев А.Л.* Сосудистые заболевания почек у людей пожилого и старческого возраста. № 2, с. 125.

164. *Селезнева Л.М., Арьев А.Л., Кантемирова Р.К., Разумовская М.Е.* Урологическая патология с исходом в хроническую почечную недостаточность, ассоциированная с болезнью Реклингхаузен (случай из практики). № 2, с. 125.

165. *Сильвестрова Л.А., Говорова Т.Н., Басилая О.Ю., Сыромолотова Н.В.* Характеристика нефрологических больных, обследованных на базе областной детской больницы в 1999 г. № 2, с. 126.

166. *Сильвестрова Л.А., Горохова Р.А., Кожевникова Т.Н., Злобина Ж.М.* Особенности вакцинации детей с заболеваниями почек с нарушением иммунитета и отягощенным аллергологическим анамнезом. № 2, с. 126.

167. *Смирнов А.В.* Клинические факторы, определяющие уровень показателей липидного обмена у больных с хронической почечной недостаточностью. № 2, с. 126.

168. *Смирнов А.В., Смирнов В.А.* Особенности проведения гемодиализа больных с хронической почечной недостаточностью, получающих реабилитационное лечение в санатории. № 2, с. 127.

169. *Спиридонов В.Н., Суглобова Е.Д., Кузнецова И.М., Лебедева Э.Б., Гавриленков П.В.* Резистентность эритроцитов к кислотному осмотическому и ультразвуковому воздействию у больных, получающих лечение гемодиализом. № 2, с. 127.

170. *Степанов В.Н., Сухарев С.М.* Хронический гемодиализ: клинический опыт и проблемы диализных центров Вологодской области. № 2, с. 127.

171. *Стецюк Е.А., Третьяков Б.В., Петров С.Н., Лебедев С.В., Кольченко О.Л.* Дополнительное парентеральное питание во время гемодиализа. № 2, с. 128.

172. *Титова В.А., Томилин Н.В., Барабанова В.В.* Исследование трансэндотелиальной проницаемости сосудов при экспериментальной хронической почечной недостаточности с помощью перфузии хлористым лантаном. № 2, с. 129.

173. *Ткачук В.Н., Аль-Шукри С.Х., Гвоздарев И.О.* Место системной энзимотерапии в комплексном лечении острого гестационного пиелонефрита. № 2, с. 129.

174. *Ткачук В.Н., Аль-Шукри С.Х., Гвоздарев И.О., Лукьянов А.Э.* Ультразвуковая диагностика острого гестационного пиелонефрита. № 2, с. 130.

175. *Хейфец Л.М., Везикова Н.Н., Стратегопуло В.А.* Возможности диагностики миеломы Бенс-Джонса. № 2, с. 130.

176. *Херодинов Б.И., Матвеев С.В.* Лечебная физическая культура у детей с хроническими вторичными пиелонефритами. № 2, с. 130.

177. *Хорошинина Л.П., Гончаренко О.Т., Арьев А.Л.* Частота заболеваний почек и мочевыделительной системы у пожилых людей, переживших в детском или подростковом возрасте блокаду Ленинграда. № 2, с. 131.

178. *Цыбулько С.В., Баранов А.А., Бажина О.В., Коришников Н.И., Иванов А.П.* Тубулоинтерстициальные поражения почек при ревматоидном артрите. № 2, с. 131.

179. *Чистякова Ю.Г., Ракитянская И.А., Арьев А.Л.* Анализ диагностических нефробиопсий, выполненных за период 1998–2000 г. у больных предпенсионного и пенсионного возраста. № 2, с. 132.

180. *Шапурина Л.И., Евдокимова Т.В.* Случай AL-амилоидоза. № 2, с. 132.

181. *Шевченко Ю.Л., Шихвердиев Н.Н., Хубулава Г.Г., Савенкова Н.Д., Образцова Г.И., Карпова Т.В.* Успешное удаление миксомы правого желудочка сердца у ребенка с нефротическим синдромом. № 2, с. 133.

182. *Шишкин А.Н., Мазуренко С.О.* Показатели морфометрии у больных с мембранозно-пролиферативным гломерулонефритом. № 2, с. 133.

183. *Шишкин А.Н., Янченко Д.Е.* Клинико-морфологическое сопоставление и выживаемость больных с вторичным амилоидозом почек. № 2, с. 133.

184. *Шостка Г.Д., Ряснянский В.Ю., Кучеева Н.М., Команденко М.С., Земченков А.Ю., Гаврик С.Л., Тимофеев М.М.* Качество жизни, физическая активность и социальная недостаточность у больных с хронической почечной недостаточностью на бикарбонатном гемодиализе. № 2, с. 134.

XIII. УКАЗАТЕЛИ

185. Систематизированный порядковый указатель статей, опубликованных в т. 4 ж. «Нефрология» в 2000 г. № 4, с. 88.

186. Систематизированный порядковый указатель докладов в Санкт-Петербургском научном обществе нефрологов в 2000 г. № 4, с. 89.

187. Именной указатель. № 4, с. 93.

ИМЕННОЙ УКАЗАТЕЛЬ

(ссылки даны на систематизированный порядковый указатель)

Абраменков С.П. 122
 Абрамзон М.И. 5
 Абрамова Н.Ю. 46
 Абрамова Т.В. 29, 43
 Авилова Н.Е. 84, 131
 Акимов Л.Н. 89
 Аксенов И.В. 95
 Аксенов О.В. 85
 Аль-Шукри С.Х. 33, 173, 174
 Аляви А.Л. 13
 Амелехина О.Е. 38
 Антонова Т.В. 14, 75
 Архипов В.В. 5, 45, 86, 87, 134, 136, 145
 Арьев А.Л. 88, 123, 124, 163, 164, 177, 179
 Астафьева О.В. 108
 Астраханцева С.С. 25, 147, 148

Бабаханян Р.В. 38
 Багров Я.Ю. 1
 Бажина О.В. 89, 178
 Балтаева Т.А. 95
 Барабанова В.В. 39, 44, 172
 Баранов А.А. 89, 178
 Баранцевич Е.Р. 90
 Басилая О.Ю. 165
 Баталин В.А. 155
 Беллендир Э.Н. 91, 109
 Белоконь А.М. 30, 31
 Бельтюков П.П. 92
 Беляев А.П. 129
 Белякова Г.В. 103
 Береснева Е.А. 86
 Береснева О.Н. 39, 93
 Богданова Л.И. 55
 Борисов Ю.А. 46, 94
 Братов А.В. 46
 Брюханов В.М. 6, 40
 Бугрова О.В. 95
 Бутова Т.М. 29, 81
 Бухарбаева Д.А. 13, 16

Ванчакова Н.П. 96
 Васильев А.Н. 135
 Васильев М.Ю. 27
 Васильева И.А. 90
 Везикова Н.Н. 175
 Винькова Е.М. 155

Гаврик С.Л. 184
 Гавриленков П.В. 46, 81, 94, 97, 169
 Гадаев А.Г. 15, 98, 107
 Галевская Л.В. 99
 Ганеев Т.С. 100, 101
 Ганева А.Т. 100, 101
 Ганус В.А. 55
 Гвоздарев И.О. 33, 173, 174
 Герасимова О.А. 102, 103
 Гитер П.А. 104
 Говорова Т.Н. 165
 Гоженко А.И. 41
 Голев Г.Д. 105
 Гончаренко О.Т. 88, 177

Гончарова Н.С. 10, 160
 Горохова Р.А. 166
 Грах С.И. 103
 Грачев А.В. 13
 Григорьева Н.Д. 106
 Григорян Е.В. 161
 Гринев К.М. 17, 102, 103
 Губарь Н.Я. 97
 Гуляев С.В. 2

Дадабаева Р.К. 15, 107
 Даминов Б.Т. 16
 Дегтерева О.А. 108, 161
 Добронравов В.А. 28, 76, 110
 Долгова И.Б. 91, 109
 Домингес К. 46
 Драгунов С.В. 110
 Дратцев В.Н. 111
 Дубинина Н.И. 112
 Дятлова С.В. 113

Евдокимова Т.В. 180
 Енькин А.А. 17, 114
 Енькина Т.Н. 17, 115
 Ермаков Ю.А. 18, 23, 59, 75, 116, 127, 128, 139
 Ермолаева М.В. 31
 Ермоленко В.М. 61
 Есаян А.М. 23, 77, 127, 128, 139

Жарская И.М. 19
 Жарский С.Л. 19
 Жукова Л.В. 150
 Жукова Л.Г. 117
 Жукова Н.П. 19
 Журавлев Д.М. 118, 119
 Журавлева Н.А. 118

Зайцев Я.В. 45
 Зауралов Е.О. 120
 Зверев Я.Ф. 6, 40
 Земченков А.Ю. 184
 Злобина Ж.М. 166
 Зотов А.Ю. 55
 Зубина И.М. 21, 22, 34, 121, 138
 Зуева С.А. 153
 Зяблицева М.В. 30

Ибрагимов И.А. 15, 98
 Иванов А.П. 178
 Иванов Г.И. 119
 Иванова И.П. 122
 Иванова О.В. 136
 Ивашкина Т.Н. 36
 Изотова А.Б. 123, 124

Кагаткина Т.П. 136
 Казаков В.Н. 30, 31
 Калинина Е.Е. 125
 Канаев С.В. 150
 Кантемирова Р.К. 164
 Караваева Л.Г. 126
 Карпова Т.В. 181
 Каюков И.Г. 18, 23, 39, 59, 116, 127, 128, 139

Кисарин А.Н. 105
 Кишкина Н.Э. 95
 Клемина И.К. 28
 Клочко Л.А. 129
 Ковальский Г.Б. 18, 59, 116
 Кожевников А.Д. 130
 Кожевникова Т.Н. 131, 166
 Кожуховская Т.Ю. 145
 Козлов В.В. 21, 22, 34, 35, 138
 Козловская Н.Л. 2
 Колесникова И.Ф. 47
 Кольченко О.Л. 171
 Команденко М.С. 7, 184
 Комаров В.Т. 20
 Комаров Г.Д. 24
 Кондратьева Н.И. 36
 Коновалов А.И. 84
 Коношкова Р.Л. 8, 132, 133
 Константинова В.А. 23
 Константинова О.Д. 134
 Коршунов Н.И. 178
 Корюков М.В. 119
 Корякова Н.Н. 144
 Костерева Е.М. 75, 135
 Костюченко А.И. 55
 Кочережникова Л.В. 84
 Кравченко Н.П. 160
 Кручина М.К. 136, 137
 Крюкова Н.Ю. 108
 Куаншкалиев Р.К. 5, 86, 87, 136, 137
 Кузнецова И.М. 81, 97, 169
 Кузнецова Л.В. 20
 Кузьмин О.Б. 155
 Куколева Л.Н. 23, 127, 128, 139
 Кулагин В.В. 84
 Куликова А.И. 21, 22, 34, 138
 Куликова Е.С. 36
 Кутманова А.З. 14
 Кутырина И.М. 63
 Кучеева Н.М. 184
 Кучер А.Г. 23, 29, 43, 106, 127, 128, 139, 161

Лавиль М. 64
 Латипова Н.С. 16
 Лаунер А.Б. 111
 Лебедев С.В. 171
 Лебедева Э.Б. 81, 169
 Левада И.Н. 30, 31
 Левичева О.В. 150
 Лесняк О.М. 125
 Лисовая Н.А. 24
 Лондон Ж.М. 65
 Лукичев Б.Г. 17, 115
 Лукьянов А.Э. 174
 Лутошкин М.Б. 140, 141
 Лысенко Л.Л. 142, 143

Мазалова Н.С. 126, 144
 Мазуренко С.О. 182
 Майзельс И.Г. 5, 87, 134, 135
 Матвеев С.В. 85, 176
 Махова О.А. 90
 Мельникова Е.В. 90

Миллер Р. 31
 Милутинович С. 78
 Миньон Ф. 66
 Мирошниченко Н.Г. 2
 Митрофанова О.В. 21, 22, 34, 138, 145
 Михайлов А.А. 3
 Михеев А.А. 42
 Михеева Ю.С. 9, 25, 147, 148
 Мордовин В.В. 86
 Московская Е.Ф. 149, 152
 Мостовщикова И.В. 13
 Мулян Б. 67
 Мухамедов И.М. 107
 Мухаметзянов И.Ш. 101
 Мухин Н.А. 68
 Мухитдинова Р.Ф. 107

Наджиб Ваза Абу-Асба 3
 Назаркин И.С. 45
 Находкина И.В. 150
 Нежданова М.В. 149, 151, 152
 Никитина И.В. 154
 Никогосян Ю.А. 23, 127, 128, 139
 Николаев А.Ю. 69
 Николаева А.В. 26
 Ниоде П. 70
 Носкин Л.А. 24
 Носова Т.И. 49

Образцова Г.И. 181
 Осипов И.Б. 47

Павленко В.К. 153
 Павленко И.Н. 153
 Папаян А.В. 24
 Парастаева М.М. 39, 81
 Пенчул Н.А. 93
 Перлин Д.В. 122
 Петров С.Н. 48, 49, 171
 Петрова М.В. 122
 Петрова Н.Н. 90
 Пизон У. 31
 Пименов Л.Т. 26, 27
 Плетнева А.А. 105
 Плоткин В.Я. 154
 Поляков А.Н. 92
 Прокаева П.А. 20
 Пугаева М.О. 155

Раздолькина Т.И. 156
 Разносчиков В.С. 105
 Разумовская М.Е. 164
 Ракитянская И.А. 3, 28, 29, 43, 79, 81, 123, 124, 157-159, 179
 Рахимова М.Э. 98
 Ребров Б.А. 154
 Роговый Ю.Е. 42
 Рождественская Е.Д. 126
 Рожковская Е.Н. 19
 Румянцев А.Ш. 10, 60, 160, 161
 Рыбакова К.В. 96
 Рыбакова Н.А. 111
 Рюмина Е.В. 99
 Рябов С.И. 28, 29, 50, (о нем) 80, 81
 Ряснянский В.Ю.

Савенкова Н.Д. 85, 150, 181
 Савченко Р.П. 20
 Сапежникова Г.В. 19
 Сафрай А.Е. 38
 Светлова З.В. 162
 Секачев Ю.А. 55
 Селезнева Л.М. 163, 164
 Сергеева К.М. 11, 82
 Сергеева Т.В. 156
 Сивачева И.Л. 117
 Сильвестрова Л.А. 131, 165, 166
 Симкина Н.Б. 92
 Синяченко О.В. 30, 31
 Слободин С.И. 119
 Смирнов А.В. 32, 96, 167, 168
 Смирнов В.А. 168
 Смирнова Н.Н. 11, 162
 Соловцова И.Л. 99
 Спиридонов В.Н. 46, 81, 97, 135, 169
 Степанов В.Н. 170
 Стецюк Е.А. 48, 49, 171
 Стратегопуло В.А. 175
 Строкова Л.А. 12
 Суглобова Е.Д. 46, 81, 94, 97, 169
 Сухарев С.М. 170
 Сыромолотова Н.В. 165

Талалаев С.В. 40
 Тареева И.Е. 71
 Татарченко И.П. 20
 Татеосова Л.И. 87
 Те В.Е. 14

Тимофеев М.М. 184
 Тимошенко Т.Е. 44
 Титова А.В. 99
 Титова В.А. 44, 153, 172
 Ткачук В.Н. 33, 173, 174
 Томилин Н.В. 44, 172
 Третьяков Б.В. 48, 49, 171
 Трофименко И.И. 157-159
 Трусов В.В. 118, 119
 Тугушева Ф.А. 21, 22, 34, 61, 121, 138
 Тырнова Л.В. 85

Файнерман В.Б. 31
 Федорова А.В. 45
 Федорова Т.А. 117
 Федорук А.С. 41

Хабарова Г.И. 105
 Хейфец Л.М. 175
 Херодинов Б.И. 176
 Хорошина Л.П. 177
 Хубулава Г.Г. 181

Цыбулько С.В. 89, 178

Черемисина И.А. 18, 59, 116
 Чефу С.Г. 39
 Чистякова Ю.Г. 88, 179

Шабунин М.А. 130
 Шавкин А.Л. 87, 16, 137
 Шайдунова Е.Г. 122
 Шамурина Л.И. 180
 Шанар Ж. 72, 73
 Шевченко Ю.Л. 181
 Шестакова М.В. 74
 Шилкина Н.П. 89
 Шихвердиев Н.Н. 181
 Шишкин А.Н. 4, 35, 182, 183
 Школьников Т.Г. 19
 Шостка Г.Д. 7, 83, 184
 Шутов А.М. 36

Щербак И.Г. 94
 Щербаков К.С. 30

Эмануэль В.Л. 24

Ягмуров О.Д. 37, 38
 Янченко Д.Е. 35, 183

