

НЕФРОЛОГИЯ



NEPHROLOGY

СЕВЕРО-ЗАПАДНАЯ АССОЦИАЦИЯ НЕФРОЛОГОВ И ВРАЧЕЙ ДИАЛИЗА

МЕХАНИЗМЫ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ
ЗАБОЛЕВАНИЙ ПОЧЕК
Mechanisms of progression of renal diseases

ОСТРЫЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ
Acute glomerulonephritis

ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЗМА БЕЛКА
НА ГЕМОДИАЛИЗЕ
*Specific features of protein metabolism on
hemodialysis*

ИММУНОЛОГИЯ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОВ
The immunology of glomerulonephrites

ПСИХОСОМАТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ
ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧЕК
Psychosomatic aspects of transplantation of kidneys

ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ И ГЕПАТИТ
Glomerulonephritis and hepatitis

ПРОБЛЕМЫ ТЕРАПИИ НЕФРОГЕННОЙ
ГИПЕРТЕНЗИИ
Problems of therapy of nephrogenic hypertension

ДРУГИЕ МАТЕРИАЛЫ. ИНФОРМАЦИЯ
Other materials. Information

4

1999 ТОМ 3
VOL. 3

НЕФРОЛОГИЯ NEPHROLOGY



«ЭСКУЛАП»
САНКТ-ПЕТЕРБУРГ • 1999

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, I.E.Tareeva

Executive Secretary

E.D.Suglobova

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 (Lugansk, Ukraine), V.I.Polushin (Pskov, Russia), B.Rutkowski (Gdansk, Poland), K.M.Sergeeva (St.Petersburg, Russia), N.A.Tomilina (Moscow, Russia)

Volume 3 • № 4 • 1999

AESCUAPIUS
ST.PETERSBURG • 1999

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, И.Е.Тареева

Ответственный секретарь

Е.Д.Суглобова

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 (Луганск, Украина), В.И.Полушин (Псков, Россия), Б.Рутковский (Гданьск, Польша), К.М.Сергеева (Санкт-Петербург, Россия), Н.А.Томилина (Москва, Россия)

КУРС НЕФРОЛОГИИ И ДИАЛИЗА

Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
им. акад. И.П.Павлова
Факультет последипломного обучения

КУРС НЕФРОЛОГИИ И ДИАЛИЗА (на базе НИИ нефрологии)

План циклов на 2000 г.

Название цикла	Сроки проведения	Контингент	Сертификат
1. Избранные вопросы терапии с основами нефрологии	10.01–04.03 (выездной)	Терапевты, нефрологи, врачи общей практики	Терапевта или нефролога
2. Болезни почек в практике терапевта	13.03–05.05 (выездной)	Участковые врачи, врачи общей практики, врачи скорой помощи, врачи терапевтических отделений	Терапевта или нефролога
3. Клиническая нефрология и диализ	15.05–24.06	Врачи терапевтических, нефрологических и диализных отделений	Нефролога или терапевта
4. Избранные вопросы терапии с основами	08.09–28.10 (выездной)	Терапевты, нефрологи, врачи общей практики	Нефролога или терапевта
5. Болезни почек в практике терапевта	30.10–23.12	Участковые врачи, врачи общей практики, врачи скорой помощи, врачи терапевтических отделений	Нефролога или терапевта

Обучение на циклах для работников госучреждений бесплатное.

Для сотрудников коммерческих структур стоимость обучения составляет 3500 рублей.

Подготовка к сертификационным экзаменам — 800 рублей.

Адрес для переписки: 197089, С.-Петербург, ул. Л.Толстого, 17, НИИ нефрологии, проф. Есаяну Ашоту Мовсесовичу. Тел./факс: (812) 234-9191; тел.: (812) 234-0165; E-mail: esaian@spmu.rssi.ru

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

Журнал зарегистрирован Комитетом Российской Федерации по печати.
Свидетельство № 016290 от 30.06.97.
Сдан в набор 07.12.99. Подписан в печать 31.01.2000.
Формат бумаги 60×90¹/₈. Бумага офсетная. Печать офсетная. Печ. л. 7.

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

РЯБОВ С.И., РАКИТЯНСКАЯ И.А.,
НАДЖИБ ВАЗА АБУ-АСБА
Этиология острого гломерулонефрита

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

РАДЧЕНКО В.Г., АНИКОНОВА Л.И., КОЛМАКОВА Е.В.,
КОМАНДЕНКО М.С., ЗАМОСКОВСКАЯ Г.А.
Гломерулонефрит у больных с вирусным гепатитом С

БРЕННЕР Б.М.
Механизмы прогрессирования болезней почек

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ**Клинические исследования**

РЯБОВ С.И., РАКИТЯНСКАЯ И.А.,
НАДЖИБ ВАЗА АБУ-АСБА, КЛЕМИНА И.К.,
ТИТОВА В.А., АБРАМОВА Т.В.
Иммуноморфологическая характеристика почечной
ткани у больных с острым гломерулонефритом

РАКИТЯНСКАЯ И.А., ТРОФИМЕНКО И.И.,
АБРАМОВА Т.В., КЛЕМИНА И.К.
Взаимосвязь данных иммунофлюоресцентного
исследования ткани почки с клинко-лабораторными
показателями у больных с хроническим
гломерулонефритом. Сообщение I. Значение
отложений иммуноглобулинов в ткани почки

РАКИТЯНСКАЯ И.А., ТРОФИМЕНКО И.И.,
АБРАМОВА Т.В., КЛЕМИНА И.К.
Взаимосвязь данных иммунофлюоресцентного
исследования ткани почки с клинко-
лабораторными показателями у больных с
хроническим гломерулонефритом. Сообщение II.
Значение отложений фракции комплемента C1q, C3,
C4 и C5 в ткани почки

РУМЯНЦЕВ А.Ш., КУЧЕР А.Г., ГРИГОРЯН Е.В.
Применение методики однопулловой модели
кинетики мочевины для оценки выраженности
катаболизма белка у диализных больных

ВОЛКОВ М.М.
Зависимость показателей состояния белкового
обмена больных на гемодиализе от течения
заболевания почек в додиализном периоде

ПЕТРОВА Н.Н., КАБАКОВ А.Б., БАРАНЕЦКАЯ В.Н.
Психосоматические характеристики больных,
перенесших трансплантацию почки

ГАДАЕВ А.Г., РАХИМОВА М.Э.
Эффективность влияния коверекса на клинко-
гемодинамические показатели у женщин
фертильного возраста с артериальной гипертензией
на фоне хронического пиелонефрита

СЕРГЕЕВА К.М.
Клинко- лабораторные критерии оценки характера
течения гломерулонефрита у детей

LEADING ARTICLE

7 RYABOV S.I., RAKITYANSKAYA I.A.,
NAGIB WAZA ABO-ASBA
Etiology of acute glomerulonephritis

REVIEWS AND LECTURES

17 RADCHENKO V.G., ANIKONOVA L.I., KOLMAKOVA E.V.,
KOMANDENKO M.S., ZAMOSKOVSKAYA G.A.
Glomerulonephritis in patients with virus hepatitis C

23 BRENNER B.M.
Mechanisms of progression of renal diseases

ORIGINAL ARTICLES**Clinical investigations**

28 RYABOV S.I., RAKITYANSKAYA I.A.,
NAGIB WAZA ABO-ASBA, KLEMINA I.K.,
TITOVA V.A., ABRAMOVA T.V.
Immunomorphological characteristics of the renal tis-
sue in patients with acute glomerulonephritis

38 RAKITYANSKAYA I.A., TROFIMENKO I.I.,
ABRAMOVA T.V., KLEMINA I.K.
The interrelationship of the data of an immunofluores-
cent investigation of the kidney tissue with clinico-
laboratory indices in patients with chronic
glomerulonephritis. Communication 1. Significance of
immunoglobulin depositions in the kidney tissue

42 RAKITYANSKAYA I.A., TROFIMENKO I.I.,
ABRAMOVA T.V., KLEMINA I.K.
The interrelationship of the data of an
immunofluorescent investigation of the kidney tissue
with clinico-laboratory indices in patients with chronic
glomerulonephritis. Communication II. Significance of
depositions of the C1q, C3, C4 and C5 complement
fractions in the kidney tissue

46 RUMYANTSEV A.SH., KUCHER A.G., GRIGORYAN E.V.
The use of urea kinetic modeling for the estimation of
protein catabolism in chronic hemodialysis patients

50 VOLKOV M.M.
Dependence of protein metabolism parameters of dial-
ysis patients on the features of renal disease at the
predialysis period

58 PETROVA N.N., KABAKOV A.B., BARANETSKAYA V.N.
Psychosomatic characteristics of patients treated by
kidney transplantation

61 GADAEV A.G., RAKHIMOVA M.E.
The effectiveness of the Coverex influence on
clinnco-hemodynamic indices in fertile women with
hypertension against the background of chronic
pyelonephritis

66 SERGEEVA K.M.
Clinico-laboratory criteria of estimation of
glomerulonephritis course in children

РЯБОВ С.И., ДОБРОНРАВОВ В.А.
Ведение больных с диабетической нефропатией:
уроки амбулаторной практики и простые пути к
улучшению ситуации

КУЧЕР А.Г., ЕСАЯН А.М., НИКОГОСЯН Ю.А.,
ЕРМАКОВ Ю.А., КОНСТАНТИНОВА В.А.,
КУКОЛЕВА Л.Н., КАЮКОВ И.Г.
Особенности функционального ответа почек
здоровых людей на нагрузки различными видами
белка и его дериватов

Экспериментальные исследования

БЕРЕСНЕВА О.Н., БАРАБАНОВА В.В.
Функциональная активность гепатоцитов и
воротной вены крыс с экспериментальной
хронической почечной недостаточностью

ПРОГРАММА НЕПРЕРЫВНОГО ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ПО НЕФРОЛОГИИ

СТЕЦЮК Е.А., ТРЕТЬЯКОВ Б.В.
Гемодиализ при сахарном диабете

ДИСКУССИЯ И ИНФОРМАЦИЯ

ДОБРОНРАВОВ В.А.
XXXVI Конгресс Европейской почечной ассоциации —
Европейской ассоциации диализа и трансплантации
(ERA-EDTA)

Книги по нефрологии за 1998–1999 гг.

Список диссертационных работ по нефрологии и
смежным областям за 1998–1999 гг.

Планируемые конгрессы, съезды, конференции,
симпозиумы по нефрологии

Протоколы заседаний Санкт-Петербургского
научного общества нефрологов

УКАЗАТЕЛИ

Систематизированный порядковый указатель
статей, опубликованных в т. 3 журнала
«Нефрология» в 1999 г.

Систематизированный порядковый указатель
докладов в Санкт-Петербургском научном обществе
нефрологов в 1998–1999 г.

Именной указатель

77 RYABOV S.I., DOBRONRAVOV V.A.
Management of patients with diabetic nephropathy:
lessons from the practice of out-patient clinics and
simple ways to improve the situation

81 KUCHER A.G., ESSAIAN A.M., NIKOGOSYAN YU.A.,
ERMAKOV YU.A., KONSTANTINOVA V.A.,
KUKOLEVA L.N., KAYUKOV I.G.
Specific features of functional response of the kidneys
of healthy individuals to loading with different kinds of
protein and its derivatives

Experimental investigations

91 BERESNEVA O.N., BARABANOVA V.V.
Functional activity of hepatocytes and portal vein of
rats with experimental chronic renal failure

THE PROGRAM FOR CONTINUING POSTGRADUATE EDUCATION IN NEPHROLOGY

96 STETSYUK E.A., TRETIAKOV B.V.
Hemodialysis in diabetes mellitus

DISCUSSION AND INFORMATION

102 DOBRONRAVOV V.A.
XXXVI Congress of the European renal association —
European association of dialysis and transplantation
(ERA-EDTA)

102 Books on nephrology in 1998–1999

103 List of theses on nephrology and adjacent fields
defended in 1998–1999

103 Future congresses, conferences, symposia on
nephrology

104 Proceedings of sessions of St. Petersburg scientific
society of nephrologists

Indexes

107 Systematized numeral index of papers published in
Vol. 3 of journal «Nephrology» in 1999

109 Systematized numeral index of reports in the
St. Petersburg scientific society of nephrologists in
1998–1999

109 Index of names

© Коллектив авторов, 1999
УДК 616.611-002.1-02-037(048)

С.И.Рябов, И.А.Ракитянская, Наджиб Ваза Абу-Асба

ЭТИОЛОГИЯ ОСТРОГО ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА

S.I.Ryabov, I.A.Rakityanskaya, Nagib Waza Abo-Asba

ETIOLOGY OF ACUTE GLOMERULONEPHRITIS

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

Ключевые слова: острый гломерулонефрит, этиология, патогенез, прогноз.

Key words: acute glomerulonephritis, etiology, pathogenesis, prognosis.

Острый гломерулонефрит (ОГН) был выделен в отдельную нозологическую форму в 1899 г., а термин «ОГН» вошел в практику в 1910 г.

Однако впервые об ОГН упоминается в работах Р.Вауер в 1840 г. и далее развито в трудах F.Volhard и Th.Fahr [5].

Для ОГН характерно иммуновоспалительное поражение почек, преимущественно клубочков, которое развивается после перенесенной инфекции спустя некоторый латентный период времени. Входными воротами инфекции у $\frac{3}{4}$ больных с ОГН служат миндалины и лимфатическое кольцо зева. Ведущее значение в развитии ОГН отводится нефритогенным штаммам β -гемолитического стрептококка группы А. Чаще выявляются типы 1, 2, 4, 12, 18, 25, 49, 55, 57, 60 М-протеиновой фракции [81]. Штамм 12 выявляется у 60–80% больных. Наиболее достоверно о стрептококковой природе ОГН свидетельствует повышение титров антител (АТ) к различным токсическим субстанциям стрептококков: стрептолизину-О, стрептококковой гиалуронидазе, анти-ДНКазе В, нейраминидазе, а также повышение ЦИК, содержащих стрептококковые антигены (АГ) [13].

Показано, что при остром постстрептококковом гломерулонефрите (ОПСГН) на базальной мембране клубочков образуются отложения иммунных комплексов, в состав которых входит стрептококк. На ранней стадии заболевания повышается титр антител против стрептококкового цитоплазматического антигена — патологический антиген ОПСГН. Депозиты определяются субэндотелиально в первые дни болезни и очень быстро покрываются новым иммунным комплексом (ИК), что приводит к дальнейшему повреждению базальной мембраны [33].

Однако выявлено, что некоторые серотипы *Streptococcus Haemolyticus A* не продуцируют

стрептолизин [37]. Только 1% группоспецифического А-полисахарида — компонента клеточной стенки *Streptococcus Haemolyticus A* — может вступать в контакт с иммунокомпетентными клетками в организме. Это необходимо учитывать при определении содержания антител к этим субстанциям, именно поэтому только обнаружение антигенов *Streptococcus Haemolyticus A* в почечной ткани (клубочках) является прямым доказательством этиологической значимости стрептококковой инфекции [9].

Установлено, что ОГН, вызванный импетиго, связан с присутствием М-штаммов 49, 55, 57, 60 [49].

В роли стрептококковых АГ могут выступать протеины, тейхоевая кислота, нейраминидаза, экстрацеллюлярные продукты, бактериофаги стрептококков, катионные антигены [106]. Перечисленные антигены могут выявляться в почечной ткани, полученной методом нефробиопсии [13, 42].

Предрасполагающими факторами к заболеванию ОПСГН могут быть: отягощенная наследственность в отношении инфекционно-аллергических заболеваний, повышенная восприимчивость к стрептококковой инфекции, гельминтоз и гиповитаминоз [78, 101]. В качестве провоцирующего фактора может быть носительство гемолитического стрептококка в зеве, на коже, охлаждение, респираторно-вирусные инфекции, пол, возраст [22, 105]. ОГН является заболеванием, характерным для молодого и детского возраста [65], в пожилом и старческом возрасте встречается гораздо реже, при этом прогноз заболевания хуже [2]. ОГН в пожилом возрасте считается исключительно редкой патологией и в большом проценте случаев данное заболевание распознается только на аутопсии [2]. По данным отдельных авторов, среди больных с ОГН лица пожилого возраста составляют

от 2,7% до 10,5% [21]. В последние годы частота ОГН у пожилых возрастает в связи с тем, что лиц пожилого возраста становится больше, и их чаще обследуют [2].

У детей ОГН отличается благоприятным течением [14, 17, 62]. Чаше ОГН встречается у мужчин, чем у женщин — 2:1, хотя есть данные об отсутствии разницы в частоте развития ОГН у лиц обоего пола [14, 55]. Показано, что ревматизм вызывается другими штаммами стрептококка. В результате почти никогда не встречается сочетания ОГН и ревматизма (не более чем 2–5% случаев) [14]. Одним из важнейших остается вопрос об этиологии ОГН. Известно, что существует определенное время до развития ОГН, которое равно периоду развития первичного иммунного ответа. В последние годы снижается значимость стрептококковых заболеваний, что связано с широким использованием антибиотиков [67]. Любая инфекция с разной частотой может привести к развитию ОГН, что подтверждается определением специфических антител в клубочках при нефробиопсии (табл. 1). Большое значение уделяется вирусной инфекции, в частности, у некоторых больных обнаружены вирусы Коксаки В, Epstein-Barr, HBs-антигены, что дает полное основание рассматривать вирусы, как этиологический фактор в развитии ОГН [6, 83].

Таблица 1
Инфекционные агенты, вызывающие развитие
острого эндокапиллярного гломерулонефрита
(по B.Rodriguez-Iturbe [81])

- I. Инфекции: инфекции носоглотки и кожные заболевания (*Streptoc. gr. A*); бактериальный эндокардит (*Staphyloc. aureus*, *Strept. Viridans*); пневмония (*Diplococcus pneum.*, *Mycoplasma*); менингит (*Meningococ. Pneumonia*, *Mycoplasma*); абсцесс и остеомиелит (*S.aureus*; *Escher. coli*; *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabili*) и др.
- II. Вирусные инфекции: гепатит В, Epstein-Barr вирус, Cytomegalovirus, Coxsackie virus, Varicella, Mumps, Measles
- III. Бактериальные заболевания: тиф, лепра, лептоспироз, бруцеллез
- IV. Паразитарные заболевания: малярия, шистозоматоз, токсоплазмоз
- V. Инфекции животных: 1. Риккетсии (*Coxiella*); 2. Грибковые заболевания (*Candida albicans*, *Coccidioides immitis*)

По данным F.Volhard и Th.Fahr [99], у больных скарлатиной выявляются изменения в моче, в вариабельность частоты осложнений колеблется от 2 до 10%. Развитие постскарлатинозного ОГН было впервые описано Schick в 1907 г. Показано, что развитие ОГН может быть

вызвано импетиго, в частности, штаммами 49, 55, 57, 60-М. Также ОГН описан при опоясывающем лишае, герпесе, аденовирусной инфекции [81]. Обсуждая роль инфекции в развитии ОГН, необходимо учитывать эпидемические вспышки, которые обычно следуют за респираторными заболеваниями и охватывают большие контингенты населения. Острый постстрептококковый гломерулонефрит встречается, как правило, спорадически, редко в виде эпидемии [35]. Также необходимо учитывать в качестве этиологического фактора переохлаждение. Большее значение имеет однократное переохлаждение, особенно в условиях влажного климата. Имеет значение и вакцинация, как возможный этиологический фактор, приводящий к развитию ОГН [3]. Отмечено, что в 70–75% случаев ОГН развивается после 2-й или 3-й инъекции вакцины [15]. Наиболее часто развитию ОГН предшествовали острые респираторные инфекции — 60%, ангина или обострение хронического тонзиллита — 16,5%, острый бронхит и пневмония — 6,6%, гнойничковые заболевания кожи и подкожно-жировой клетчатки — 22,3% (дерматогенные нефриты). Итак, этиологические факторы, способствующие развитию ОГН, можно разделить на инфекции (вирусную, бактериальную и др.), охлаждение и вакцинацию. При этом важно подчеркнуть, что роль инфекции является ведущей.

Генетические аспекты острого гломерулонефрита. Кроме этиологических факторов, важную роль в развитии ОГН играет генетическая предрасположенность [68]. Показано, что имеется ассоциативная связь ОГН с антигенами главного комплекса гистосовместимости HLA: A26 (4,5% против 0,7% у здоровых), фенотипическая комбинация антигенов B5–B40 (4,5%, $\chi^2=4,0$, $p<0,05$), гаплотипическая комбинация антигенов A2–B18 (2,1% против 0,4% в контроле), A9–B5 (3,8% против 0,3% в контроле) и A9–B40 (4,8% против 1,4% в контроле), что значительно повышало риск развития ОГН. С другой стороны, уменьшение частоты выявления антигенов A19 (9,0% против 17% в контроле), B12 (10,5% против 20,3% в контроле) и B35 (15,0% против 24,8% в контроле) указывает на наличие устойчивости к развитию ОГН (табл. 2) [7]. Для локуса HLA–DR были выявлены свои особенности антигенного набора для больных с острым постстрептококковым ГН: присутствие DR4 и HLA–DR5. Выявление HLA–DR5 антигена у больных с ОПСГН впервые было показано R.Mogí и соавт. в 1996 г. [68]. Иммуногенетическая характеристика больного оказывает большое влияние на течение и прогноз ОГН. Так, группой исследователей [8] разработан подход для индивидуального про-

Таблица 2
Степень ассоциации острого гломерулонефрита
с HLA-антигенами и их комбинациями
(по Я.Ю.Иллек и соавт. [7])

Больные с острым гломерулонефритом (n=67)	
HLA-антигены и их комбинации	RR
A19	0,3
A26	7,1
B12	0,5
B35	0,5
B5-B40	16,7
A2-B18	5,9
A9-B5	11,3
A9-B40	3,4

гнозирования течения ОГН методом дискриминантного анализа с учетом всех антигенов гистосовместимости у конкретного больного. Этот подход позволил дать высокую информативность и простоту индивидуального прогнозирования исхода ОГН. В табл. 3 приводятся данные, полученные авторами по распределению HLA-антигенов в зависимости от исхода ОГН. В настоящее время с учетом данных литературы можно говорить о том, что бактериальная, вирусная и другие инфекции, переохлаждение оказывают неблагоприятное действие только при наличии предрасполагающих факторов эндогенного характера [6].

Таблица 3
Распределение HLA-антигенов в зависимости
от исхода ОГН (по Т.С.Монтаг и соавт. [8])

Антигены HLA-AB	Группа выздоровевших, % (n=10)	Группа хронизации, % (n=38)	χ^2
A1	10	50	5,2*
A2	100	55,5	6,9*
A3	3	15,7	1,6
A28	—	15,7	1,8
B7	40	23,6	1,0
B8	—	34,2	1,2
B35	—	29,3	3,8*
A2, B8	—	15,7	1,8
A2, B35	—	13,1	1,4

*Разница статистически достоверна.

Патогенез острого гломерулонефрита. Патогенез данного заболевания имеет свои особенности. Прежде всего это связано с присутствием инфекции и наличием латентного периода между инфекцией и развитием клинических симптомов поражения почек. Считается, что ОГН развивается через 1–3 нед после перенесенной инфекции. Однако у 13,5% пациентов изменения в моче обнаруживаются во время инфекции. В исследовании, проведенном N.Futrakul и соавт. [45] у пациентов в возрасте

от 5 до 26 лет с острым пролиферативным гломерулонефритом ОПГН, было показано, что олигурия или анурия наблюдается между 1-м и 21-м днем заболевания. Именно в течение продромального периода и наблюдаются иммунологические изменения не только в почечной ткани, но и в целом, в организме. ОГН является классическим примером развития иммунного комплексного поражения почечной ткани.

При остром постстрептококковом гломерулонефрите M.Yoshimoto и соавт. [104] показали, что у больных выявляются антитела, реагирующие с антигеном клеточной мембраны стрептококка (тип 12). При отсутствии нефрита эти АТ не выявляются. В 1988 г. E.F.Bergey и M.W.Stinson [27] провели исследование протеинов М типа 6 стрептококка и области гломерулярной базальной мембраны, богатой протеогликанами, выявив нефритогенный потенциал этих протеинов [35]. Позднее был выявлен антиген с молекулярной массой 40 000 и 50 000 дальтон, который назвали эндострептозин. Этот антиген присутствует также в группе С и G стрептококка [88]. В почечном биоптате больных с ОПСГН выявлена катионная протеиназа стрептококка, которая имеет общие эпитопные участки с гломерулярной базальной мембраной [28]. Эти антигены локализируются в субэпителиальных областях и присутствуют у 82% больных с ОПСГН, являясь лучшим маркером заболевания [106].

Антигены принимают самое активное участие в формировании иммунных комплексов, как в периферической крови, так и местно (in situ) в ткани. Образованные иммунные комплексы (ИК) взаимодействуют с системой комплемента, активируя ее по классическому или альтернативному пути. При этом отмечается высвобождение отдельных фракций комплемента C3a, C5a, C5b–C9, которые принимают непосредственное участие в повреждении базальной мембраны клубочков. Как показано, повышение мембраноатакующего комплекса C5b–C9 играет выраженную патогенетическую роль при ОПГН [60]. Также возможна стимуляция тромбоцитов МАК C5b–C9, что приводит к секреции серотонина, тромбоксана В, стимуляции макрофагов к секреции фосфолипидов и арахидоновой кислоты, а мезангиальных клеток — к секреции протеаз, фосфолипаз, свободных радикалов кислорода. Концентрация C5b–C9 у данной группы больных была достаточно высокой в течение 30 дней. При этом общая гемолитическая активность комплемента держится высокой в сыворотке достаточно долго (более 8 нед) и начинает снижаться при благоприятном течении заболевания. В случае длительного течения ОПГН гипокомплементемия может сохраняться от 3 до 20 мес [36]. Также отмечается высокая концен-

трация С3-фракции в сыворотке, при сравнении с другими морфологическими формами ХГН [103]. Однако есть наблюдения о снижении продукции С3-фракции комплемента, которое связано с присутствием активного С3NeF в сыворотке у больных с ОПГН. Активность С3NeF может держаться от 1 до 4 мес с последующей нормализацией плазменной концентрации С3-фракции комплемента [44]. На нормальное содержание в острой фазе развития ОПГН С3- и С5-фракций указывают другие исследователи [94]. В этой же работе авторы высказывают предположение, что активация системы комплемента по альтернативному пути предшествует клиническому началу ОПГН. Однако есть связь с четко выраженным снижением концентрации С3-фракции в сыворотке крови (у 100% больных) и у 72% больных — снижение общей гемолитической активности комплемента. В данном случае активация системы комплемента запускалась через классический путь активации. При этом фракция С4 не изменялась у части больных, что остается непонятным в данном случае [30]. Фрагменты С3а и С5а могут приобретать активность хемоаттрактантов, привлекая в зону клубочков нейтрофилы, которые далее, выбрасывая лизосомальные ферменты, повреждают определенные участки базальной мембраны. Кроме нейтрофилов, в клубочки и зону интерстиция приходят большое количество других мононуклеаров и, в первую очередь, моноцитов. Впервые это было описано в биоптатах почечной ткани у больных с острым постстрептококковым гломерулонефритом [77]. На это же указывали E.Monga и соавт. [66]. Ключевым фактором развития протеинурии в экспериментальных моделях острой сывороточной болезни являются моноциты. Они появляются в клубочке перед протеинурией и активно влияют как на гиперклеточность [96], так и на степень протеинурии [80].

В работах F.Ferrario и соавт. [43] и D.N.Hooke и соавт. [56] было показано, что пролиферативные формы ОГН характеризуются значительной гломерулярной и интерстициальной пролиферацией и четкой корреляцией между числом Т-клеток и моноцитов в инфильтрате [71]. Особенно четко это выявляется при ранней биопсии. В последние годы большое внимание уделяется изучению системы лимфопоэза у больных гломерулонефритом. Субпопуляционный состав мононуклеаров изучается не только в периферическом русле, но и в почечной ткани [11, 12, 16, 23, 72, 86]. Кроме лимфоидного инфильтрата, в нефроне изучается цитокиновый профиль, пролиферация и апоптоз. В последние годы единичные аналогичные исследования появились при ОПГН.

У больных С ОПГН рано определяется инфильтрация CD4-лимфоцитов и моноцитов [77] и выявляется четкая корреляция между протеинурией и гломерулярной моноцитарной инфильтрацией [54]. Образованный очень рано мононуклеарный инфильтрат принимает участие в продукции ИЛ-1 β , который начинает запускать пролиферацию мезангиальных клеток, которые, кроме ИЛ-1, вырабатывают ИЛ-6, TNF- α [72, 93]. Фактор некроза опухоли (TNF α) секретируется моноцитами и лимфоцитами [40]. Непосредственно в ткани в его секретирии принимают участие эндотелиальные, гладкомышечные клетки, эпителиальные клетки канальцев и мезангиальные клетки [26]. TNF α способствует мезангиальной клеточной пролиферации, увеличивает синтез хемокинов и медиаторов клетками клубочка и самое главное — участвует в усилении иммунной реакции в ткани через стимулирование продукции простагландинов, оксида азота, освобождение радикалов кислорода и экспрессию антигенов I и II классов системы HLA в почечных клетках, усиливает механизмы клеточного апоптоза [75]. Производство ИЛ-6 индуцируется ИЛ-1 и TNF- α . ИЛ-6 влияет на уровень протеинурии [38] и степень тубулоинтерстициальных изменений. Показано, что ИЛ-6 редко запускает пролиферацию мезангиальных клеток [12].

В первую неделю развития ОПГН наблюдается высокая концентрация в крови ИЛ-6, TNF- α , фактор роста тромбоцитарного происхождения (PDGF). Высокий уровень ИЛ-6 в моче у этой категории больных объясняется за счет усиления его продукции непосредственно в ткани [76]. Снижение концентрации интерлейкинов, в том числе и TNF- α , в плазме наступает очень медленно, практически не раньше 3 мес от начала заболевания ОГН [81, 92]. Гломерулярные клетки и моноциты привлекают нейтрофилы в зону мезангия, путем продукции ИЛ-8 [50, 59]. Но нейтрофилы тоже способствуют продукции ИЛ-8, усиливая приток клеток в мезангиальную зону. ИЛ-8 способствует освобождению нейтрофилами лизосомальных ферментов и супероксидов. ИЛ-8 устойчив ко многим протеазам, его секреция требует синтеза *de novo* и, в отличие от короткоживущих хемотаксических факторов, стабильный ИЛ-8 является потенциальным фактором для более длительного действия в участках тканевого воспаления. Кроме того, показано, что стимулированные ИЛ-8 нейтрофилы накапливают и высвобождают хемоаттрактант, медирующий аккумуляцию Т-клеток в зонах воспаления [81]. Ранние изменения в ткани при ОГН протекают в виде транзиторной экспансии экстрацеллюлярного материала, которая может проходить без гипер-

клеточности, но с участием TNF- α , который непосредственно стимулирует синтез белков экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ), уменьшает деградацию матрикса, регулирует активность протеаз, усиливает продукцию ингибиторов протеаз, увеличивает экспрессию интегринов на поверхности клеток [29, 32].

В экспериментальных работах показано усиление экспрессии TNF в гломерулярной зоне и выявлена корреляция с увеличением мезангиального матрикса. Увеличение продукции TNF- β ведет к патологической аккумуляции матрикса в гломерулярной зоне, увеличению продукции фибронектина и протеогликана, достигая пика продукции в тех клубочках, где отмечается экспрессия mРНК TNF- β 1. Однако патологический матрикс способен регрессировать, и в этом случае клубочки возвращаются к гистологической норме (при ОГН) [81].

Ингибирование деградации матрикса может способствовать аккумуляции ЭЦМ в тканях. Недавно был идентифицирован экстрацеллюлярный плазминсвязывающий протеин из нефритогенных стрептококков. Нефритогенные штаммы секретируют стрептокиназу группы А, способную превращать плазминоген человека в активный плазмин. Поэтому было предположено, что плазминсвязывающий протеин связывается с плазмином, образуя активный комплекс и, таким образом, защищает плазмин от инактивации α_2 -антиплазмином. Именно это и может служить объяснением разрешения аккумуляции мезангиального матрикса при ОГН [35]. Образованный ИЛ-8 может участвовать в усилении адгезии лейкоцитов *in vitro* и способствовать притоку нейтрофилов в зону тканевого воспаления, в результате чего происходит высвобождение из клеток лизосомальных ферментов и супероксидов [50]. Гломерулярная гиперклеточность при острой фазе ОГН представлена в основном клетками клубочка, мезангиальными клетками, интрагломерулярными полиморфно-ядерными лейкоцитами, моноцитами и Т-лимфоцитами. Гиперклеточность — это два параллельно протекающих процесса: образование лимфоидного инфильтрата мигрировавшими мононуклеарами [12, 16, 39, 87, 89] и патологической пролиферации мезангиальных, эпителиальных и эндотелиальных клеток клубочка [58]. В литературе последних лет большое внимание уделяется интегриновым рецепторам, посредством которых происходит проникновение в ткань клубочка мононуклеаров и нейтрофилов из крови [20, 34, 85, 102]. Интегрины являются главными медиаторами адгезии клеток к экстрацеллюлярному матриксу, а также играют роль в процессах адгезии клеток друг к другу и эндотелию. Интегрины связываются цитоскеле-

том клеток с ЭЦМ. Показано, что у больных с ОГН имеется высокая экспрессия интегрированных рецепторов и в клубочках, и в интерстиции. К ним относятся ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1) и LFA-1 (lymphocyte function associated molecule-1) (табл. 4) [77, 86]. Повышение экспрессии ICAM-1-рецепторов выявлено в клетках клубочка, на перитубулярных капиллярах и на тубулярных клетках [79]. Внутриклеточная адгезия молекул ICAM-1 играет очень важную роль в иммунном ответе. Экспрессия этих молекул на отдельных почечных клетках может сочетаться с экспрессией антигенов DQ, DP локуса DR системы HLA. Молеку-

Таблица 4
Иммунные депозиты клеточной инфильтрации и адгезивные внутриклеточные молекулы при ОГН

Гломерулярные иммунные депозиты	Позитив (общее количество биопсий)	
C3	53/53	
C5b/C9	6/7	
IgG	32/52	
IgM	38/50	
IgA	1/40	
IgE	0/34	
Клеточный инфильтрат	Клетки на 100 гломерулярных клеток (норма)	Клетки на 1 мм ² интерстиция (норма)
Нейтрофилы	4,94 (0,1)	
Моноциты	3,35 (0)	58±21 (36±5)
Т-лимфоциты	0,48 (0,12)	136±12 (26±11)
CD4	0,25 (0)	
CD8	0,07 (0,06)	
CD4/CD8	3,57 (-)	
Адгезивные внутриклеточные молекулы	Клетки в клубочке (норма)	Клетки на 1 мм ² интерстиция (норма)
ICAM-1	3,1±0,2 (1,3±0,3)	836±56 (364±12)
LFA-1	10±2 (3±1)	221±80 (2,1±9)

лы ICAM-1 можно определить на перитубулярных, эндотелиальных и мезангиальных клетках [69]. ICAM играет важную роль во взаимодействиях между клетками, поставляющими антигены к лимфоцитам, в частности, при разрушении клеток Т-цитотоксическими клетками и естественными киллерами. Во всех случаях ОПГН интрагломерулярные ICAM-1 были четко позитивны, особенно в случае преобладания в инфильтрате моноцитов и макрофагов. Интерстициальные ICAM-1 были строго позитивны для канальцев, перитубулярных капилляров и интерстициальных моноцитов—макрофагов [79, 95]. Интерстициальные ICAM-1 и Е-селектин экспрессировались также и в нормальной здоровой почечной ткани. В данном исследова-

нии M.P.Rostaldi и соавт. [79] показали, что при ОПГН присутствует интрагломерулярный и интерстициальный лейкоцитарный инфильтрат, который четко коррелирует с протеинурией и уровнем сывороточного креатинина.

В последние годы большое внимание в механизме развития ОГН уделяется процессу апоптоза — его активности или депрессии [64]. Апоптоз, или запрограммированная клеточная смерть — регуляторный механизм для уничтожения ненужных клеток [47, 61, 101]. Таким образом, апоптоз является существенным явлением в очищении от гломерулярных и других инфильтрирующих клеток, что приводит к разрешению клеточного повреждения [92]. Апоптоз необходим для восстановления оригинальной структуры при ОГН посредством элиминации «нежелательных» пролиферирующих клеток. Этому полностью соответствует повышенное количество апоптотных клеток в гломерулярной зоне и тубулоинтерстициальном пространстве у пациентов с пролиферативным гломерулонефритом, в частности, при ОПГН [82, 92]. Авторы показали, что при ОПГН имеется четкая корреляция между интенсивностью пролиферативной реакции и степенью апоптоза. На высоте пролиферации как гломерулярных клеток, так и клеток в составе лимфоидного инфильтрата активный апоптоз быстро восстанавливает и очищает структуру клубочка. Именно в этом случае наблюдается быстрое выздоровление и восстановление поврежденных структур [24, 51, 63]. Восстановление поврежденной структуры базальной мембраны возможно только в том случае, если в эту зону приходят трофические лимфоидные элементы, TdT+-клетки, способствующие развитию репаративной регенерации [11, 12]. Морфология ОГН характеризуется поражением 80–100% клубочков, при этом отмечается резкая пролиферация гломерулярных клеток. При световой микроскопии выявляются изменения в ткани, прошедшие за время от начала заболевания [56]. На начальной стадии заболевания клубочки, как правило, увеличены в размерах и отмечается нарастание клеточности. Выявляется усиленная пролиферация эндотелиальных клеток капилляров и мезангиальных клеток. Имеет место инфильтрация мезангия нейтрофилами и моноцитами [73]. Далее развивается экссудативная, экссудативно-пролиферативная, а затем просто пролиферативная фаза. Пролиферативные и экссудативные изменения в ткани развиваются через 1–2 мес от начала заболевания. Однако полное морфологическое восстановление затягивается на несколько месяцев [74].

При проведении электронной микроскопии биоптата на эпителиальной стороне базальной мембраны капилляров выявляются «горбы»

[105]. «Горбы» выявляются очень рано и сохраняются от 4 до 6 нед [49]. K.Sorger [90] выделил три формы ОГН по данным иммунофлюоресцентного исследования биоптата: 1) «звездное небо», для которого характерны мелкие гранулярные отложения IgG из C3-фракции вдоль капиллярных стенок клубочка, при световой микроскопии выявляется эндокапиллярная пролиферация и экссудативные изменения; 2) «мезангиальный тип» — отложения в виде гранул IgG и C3-фракции комплемента в зоне мезангия, при световой микроскопии определяется его гиперклеточность. Как правило, это фаза разрешения ОГН. Если биопсия сделана более поздно, то могут выявляться только отложения C3-фракции без IgG [90, 91]; 3) «гирляндный тип» — характеризуется массивными депозитами IgG и C3-фракции вдоль гломерулярных капиллярных петель, которые соответствуют «горбам» при электронной микроскопии. В зоне мезангия иногда определяются и другие классы иммуноглобулинов [90]. В начале заболевания доминируют отложения IgG, а через несколько недель — отложения C3-фракции комплемента. Также в зоне мезангия и в клеточных популяциях может присутствовать фибрин. «Гирляндный тип» ассоциируется с более тяжелой протеинурией, которая коррелирует с гистологическими повреждениями, что и определяет менее благоприятный прогноз течения заболевания [31]. Отложения иммуноглобулинов и комплемента могут присутствовать в клубочках как в ранние сроки заболевания, так и через год и более, когда может отмечаться клиническое выздоровление [97].

Итак, морфологическая картина при ОГН оценивается как эндокапиллярный диффузный пролиферативный гломерулонефрит, который проходит несколько стадий — экссудативную, экссудативно-пролиферативную, пролиферативную и стадию остаточных явлений, которые могут сохраняться несколько месяцев и даже лет.

Прогноз ОПГН. Прогноз ОГН дискутируется и до настоящего времени [1]. Прежде всего имеет значение срок госпитализации больного от момента заболевания. По данным F.Volkhard и Th.Fahr [5], выздоравливают 95,4% больных. Однако позднее M.C.Вовси и Г.Ф.Благман [4] отметили четкую закономерность выздоровления от сроков госпитализации: если госпитализация была осуществлена в первые 10 дней, то выздоровление наступало у 80% больных; в случае, если госпитализировали через 10–20 дней — выздоравливали 75% больных, при более поздней госпитализации выздоровление наступало только у 40% больных [14]. Определенное значение для исхода заболевания имеет возраст больного [84], самый благоприятный исход заболевания

можно наблюдать у детей. В последние годы большое значение придается данным иммунофлюоресцентного исследования биоптата — результаты исхода заболевания хуже при «гирляндном типе» отложений иммуноглобулинов [90]. Есть данные о переходе ОПГН в хронический гломерулонефрит в 50–60% случаев [25].

По данным В. Rodriguez-Iturber [81], исследования и наблюдения за детьми, перенесшими эпидемический или спорадический ОПГН, в последующие 15–18 лет после острого эпизода у 7,2% наблюдалась протеинурия, у 5,4% — микрогематурия, у 3% — артериальная гипертензия и у 0,9% — азотемия. По данным N. Hingleis и соавт. [52], R. Garcia и соавт. [47], W. Vogl и соавт. [98], от 30 до 55% больных, перенесших ОГН, могут иметь протеинурию, низкий уровень креатинина в течение 15 лет наблюдения. Прогноз также редко зависит от наличия нефротического синдрома. По результатам наблюдения W. Vogl и соавт. [98], хроническая почечная недостаточность развивается в 77% случаев, когда больные в остром периоде перенесли нефротический синдром. Тем не менее есть случаи длительного наблюдения за больными, когда прогноз заболевания хороший после перенесенного ОПГН [82]. При затянувшемся течении ОГН более 3 мес выздоровление наступает в 2–3 раза реже, особенно если имеют место нефротический синдром и артериальная гипертензия. К ранним признакам хронизации ОГН относятся мезангиальные и мембранные изменения в клубочках, наличие круглоклеточной инфильтрации, гломерулярный склероз и фиброз, которые могут наблюдаться в 50% случаев [46].

Описаны случаи повторного заболевания ОГН после полного выздоровления. Возможно развитие рецидивирующего течения ОПГН через несколько лет после выздоровления на фоне повторной инфекции верхних дыхательных путей.

Отдельно обсуждается вопрос об исходе ОПГН. Традиционно принята точка зрения, что ОПГН завершается к 1-му году болезни [14]. Однако D. Jovanovic и соавт. [57], наблюдая двух детей, которым была сделана повторная биопсия через 3 и 5 лет, выявили умеренные изменения в почечном биоптате. В.П. Ситникова и Е.В. Стеньшинская [18], длительно наблюдая детей, считают, что они должны быть под наблюдением не менее 5 лет от начала заболевания, причем хронизация процесса чаще развивается у девочек. Следовательно, в этом вопросе нет полной ясности.

Таким образом, приведенные литературные данные свидетельствуют о том, что многие проблемы ОГН не ясны до настоящего времени. В частности, дебатруется вопрос о патогене-

тическом значении отдельных микроорганизмов. Не полностью ясна роль приведенных факторов в исходе заболевания. Почти нет работ по отдаленным многолетним проспективным исследованиям больных, исходя из этиологических и морфологических изменений, выявляемых в острой стадии заболевания.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Ад М.А. Вопросы диагностики и лечения гломерулонефрита // Клин. мед.—1989.—№ 4.—С. 24–29.
2. Борисов И.А., Петров Ю.Л., Сура В.В. Нефриты с острым началом у лиц юношеского и старческого возраста // Тер. арх.—1985.—Т. 57, № 6.—С. 37–42.
3. Валентинович А.А. Диффузный гломерулонефрит у детей (состояние водно-солевого обмена и функциональной патологии почек).—Л., 1973.
4. Вовси М.С., Благман Г.Ф. Нефриты и нефрозы.—М., 1955.
5. Волгард Ф., Фар Т. Брайтова болезнь почек. Пер. с нем. / Э.В. Готье, С.М. Мелких.—Минск: Белтрест печать, 1923.—С. 109–136.
6. Галай Б.М. Современные представления об остром гломерулонефрите // Врач. дело.—1989.—№ 1.—С. 9–13.
7. Иллек Я.Ю., Зайцева Г.А., Тарасова Е.Ю. Некоторые иммуногенетические параметры при остром и хроническом гломерулонефрите у детей // Урол. и нефрол.—1995.—№ 3.—С. 9–11.
8. Монтан Т.С., Галки Б.М., Дранник Г.Н., Пыриг Л.А. Использование HLA-фенотипа для прогнозирования исхода острого гломерулонефрита у взрослых // Врач. дело.—1992.—№ 7.—С. 44–46.
9. Наумова В.И., Саркисян А.А., Бобкова В.П. и др. Стрептококковая инфекция у детей // Тер. арх.—1992.—Т. 64, № 6.—С. 54–56.
10. Пальцев М.А., Иванов А.А. Возможные механизмы развития гломерулосклероза при нефропатиях различного генеза // Арх. пат.—1994.—№ 6.—С. 13–16.
11. Ракитянская И.А., Рябов С.И. Роль мононуклеаров в поражении нефрона у больных с хроническим гломерулонефритом. Сообщение II. Роль интерлейкинов (ИЛ-6 и ИЛ-10) и пролиферации гломерулярных и интерстициальных клеток нефрона в прогрессировании мезангиально-пролиферативного гломерулонефрита // Нефрология.—1998.—Т. 2, № 1.—С. 30–36.
12. Ракитянская И.А., Рябов С.И. Роль мононуклеаров в поражении нефрона у больных хроническим гломерулонефритом // Нефрология.—1997.—Т. 1, № 2.—С. 45–52.
13. Руденко А.В., Никонова Н.А. Об инфекционной этиологии гломерулонефрита // Врач. дело.—1989.—№ 12/3.—С. 44–48.
14. Рябов С.И. Болезни почек.—Л.: Медицина, 1982.
15. Рябов С.И. Гломерулонефрит.—Л.: Медицина, 1980.—С. 110–125.
16. Рябов С.И., Ракитянская И.А., Никитина Н.А. Новое о патогенезе хронического гломерулонефрита // Тер. арх.—1994.—Т. 66, № 12.—С. 33–36.
17. Сергеева К.М., Гримбаум Н.Б., Арьева Е.М. Некоторые возрастные особенности течения острых и хронических гломерулонефритов у детей // Сов. мед.—1974.—№ 3.—С. 108–112.
18. Ситникова В.П., Стеньшинская Е.В. Критерии хронизации и эффективности лечения острого гломерулонефрита

без нефротического синдрома у детей // Педиатрия.—1991.—№ 4.—С. 35–38.

19. Титова В.А. Роль подоцитов в развитии гломерулосклероза // Нефрология.—1999.—Т. 3, № 2.—С. 7–18.

20. Хиллис Г.С., Маклеод А.М. Роль интегрированных рецепторов адгезии при заболеваниях почек // Нефрология.—1997.—Т. 1, № 1.—С. 11–17.

21. Ярошевский А.Я., Бондаренко Б.Б. Основы нефрологии.—М., 1972.—Т. 1.—С. 322.

22. Anthony B.F., Koplan E.L., Wannamaker L.W. et al. Attack rates of acute nephritis after type 49 streptococcal infection of skin and of the respiratory tract // J. Clin. Invest.—1969.—Vol. 48.—P. 1697–1704.

23. Atsushi F., Seichi M., Hirotsumi T. Distribution of interleukin-6 in normal and diseased human kidney // Lab. Invest.—1991.—Vol. 65, № 1.—P. 61–66.

24. Baker A.J., Moony A., Hughes J. et al. Mesangial cell apoptosis: the major mechanisms for resolution of glomerular hypercellularity in experimental mesangial proliferative nephritis // J. Clin. Invest.—1994.—Vol. 94.—P. 2105–2116.

25. Baldwin D.S., Schacht R.G., Gallo G. et al. Natural history of poststreptococcal glomerulonephritis // Streptococcal diseases and the immune response / J.B. Zabriskie, S.E. Read.—New York: Academic Press, 1980.—P. 563–579.

26. Band J., Fougerey B., Philippe C. Involvement of tumor necrosis factor- α in glomerular injury // Springer Seminars in Immunopathology.—1994.—Vol. 43.—P. 1160–1178.

27. Bergey E.J., Stinson M.W. Heparin-inhibitable basement membrane — binding protein of Streptococcus pyogenes // Infection and Immunity.—1988.—Vol. 56.—P. 1715–1717.

28. Bohus M., Betsford S., Vogt A. Cationic streptococcal proteinase and human renal basement membrane have common epitopes // X-th Lancefield International Symposium Streptococcal Diseases, Cologne, Germany.—1987.—P. 79.

29. Burova L.A., Nagornev V.A., Pigarevskii P.V. et al. New concepts of the mechanisms of immunopathologies of streptococcal etiology // Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk.—1996.—Vol. 11.—P. 28–34.

30. Cemerlic-Zececic E., Macanovic M. The complement activation system in acute poststreptococcal glomerulonephritis // Medicinski Arhiv, 1991.—Vol. 45, № 1.—P. 197–221.

31. Clark G., White R.H.R., Glasgo E.F. et al. Poststreptococcal glomerulonephritis in children: Clinicopathological prognosis // Pediatric Nephrology.—1988.—Vol. 2.—P. 381–388.

32. Courtney H.B., Dale J.B., Hasty D.I. Differential effects of the streptococcal fibronectin-binding protein FBP54 on adhesion of group A streptococcal to human buccal cells and HEp-2 tissue culture cells // Infection and Immunity.—1996.—Vol. 64, № 7.—P. 2415–2419.

33. Cronin W., Deol H., Azadegan A., Lange K. Endostreptococcal isolation of the probable immunogen of acute post-streptococcal glomerulonephritis // Clin. Exp. Immunol.—1989.—Vol. 72, № 2.—P. 198–203.

34. Dal Canton. Adhesion molecules in renal disease // Kidney Int.—1995.—Vol. 48.—P. 1687–1696.

35. Davison A.M. et al. Clinical Nephrology.—Oxford University Press, 1998.—Vol. 1.—P. 615–617.

36. Dedeoglu I.O., Springate L.F., Waz W.R. et al. Prolonged hypocomplementemia in poststreptococcal acute glomerulonephritis // Clin. Nephrol., 1996.—Vol. 45, № 5.—P. 302–305.

37. Dillon H.C. Streptococcal skin and acute glomerulonephritis // Postgrad. med. J.—1970.—Vol. 46.—P. 641.

38. Dohi K., Iwano M., Muraguchi A. et al. The prognostic

significance of urinary interleukin-6 in IgA-nephropathy // Clin. Nephrol., 1991.—Vol. 35, № 1.—P. 1–5.

39. Donnelly R.P., Crofford L.J., Freeman S.L. et al. Tissue-specific regulation of IL-6 production by IL-4 // J. Immunol.—1993.—Vol. 151.—P. 5603–5612.

40. Egido J., Gomez-Chiarri M., Otriz A. et al. The role of tumor necrosis factor in the pathogenesis of glomerular disease // Kidney Int.—1993.—Vol. 42, Suppl. 39.—P. 59–64.

41. Elger M., Kriz W. Podocytes and the development of segmental glomerulonephritis // Nephrol. Dial. Transplant.—1998.—Vol. 13, № 6.—P. 1368–1373.

42. El-Khateed M.S. Serological assessments of streptococcal infection by comparison of antibody titre to streptococcal extracellular antigens // J. Trop. Pediatr.—1988.—Vol. 34, № 5.—P. 251–253.

43. Ferrario F. The detection of monocytes in human glomerulonephritis // Kidney Int.—1985.—Vol. 28.—P. 513–519.

44. Fremieux-Bach V., Weiss L., Demouchy C. et al. Hypocomplementemia of poststreptococcal acute glomerulonephritis is associated with C3 nephritic factor (C3NeF) IgG autoantibody activity // Nephrol. Dial. Transplant.—1994.—Vol. 9, № 12.—P. 1747–1750.

45. Futrokol N., Pochanugool G., Sitprija V. et al. Renal dysfunction in glomerulopathy associated with rapid onset of renal failure // Ren. Fail.—1977.—Vol. 19, № 1.—P. 77–84.

46. Gallo G.R., Feiner H.D., Steel J.M. et al. Role of intrarenal vascular sclerosis in progression of poststreptococcal glomerulonephritis // Clin. Nephrol.—1980.—Vol. 13.—P. 449–457.

47. Garcia R., Rubio L., Rodriguez-Iturbe B. Long-term prognosis of epidemic poststreptococcal glomerulonephritis in Maracaibo: follow-up studies 11–12 years after acute episode // Clin. Nephrol.—1981.—Vol. 15.—P. 291–298.

48. Graham L., Lang B., Wagner B.E. et al. Cellular apoptosis and proliferation in experimental renal fibrosis // Nephrol. Dial. Transplant.—1998.—Vol. 13, № 9.—P. 2216–2227.

49. Greenberg A. Primer of kidney diseases.—1998.—540 p.

50. Harada A., Sekido N., Akahoshi T. et al. Essential involvement of interleukin-8 (IL-8) in acute inflammation // J. Leukocyte Biology.—1994.—Vol. 56, № 5.—P. 559–564.

51. Harrison D.J. Cell death in the diseased glomerulus // Histopathology.—1988.—Vol. 12.—P. 679–683.

52. Hingleis N., Garcia-Torres R., Kleinknecht D. Long-term prognosis in acute glomerulonephritis. The predictive value of early clinical and pathological features observed in 65 patients // Amer. J. Med.—1974.—Vol. 56.—P. 52–60.

53. Hooke D.H., Gee D.C., Atkins R.C. Leucocyte analysis using monoclonal antibodies in human glomerulonephritis // Kidney Int.—1987.—Vol. 31.—P. 964–972.

54. Hunsicker L.G., Shearer T.P., Plattner S.B., Weisenburger D. The role of monocytes in serum sickness nephritis // J. Exp. Med.—1979.—Vol. 150.—P. 413–425.

55. Jambotkar S.M., Shastri P., Kamat J.R., Kinare S.G. Elevated levels of IgG specific antimyosin antibodies in acute rheumatic fever (ARF): Differential profiles of antibodies to myosin and soluble myocardial antigens in ARF, acute glomerulonephritis and group A streptococcal pharyngitis // J. Clin. Immunol.—1993.—Vol. 40, № 4.—P. 149–161.

56. Jovanovic D., Bojanik N. Morphology of poststreptococcal glomerulonephritis in adults // Vojnosanitetski Pregled.—1994.—Vol. 41, № 6.—P. 510–517.

57. Jovanovic D., Maric M., Kovacevic Z., Skataric V. Nephrotic proteinuria in poststreptococcal glomerulonephritis // Spr. Arh. Colok. Lek.—1996.—Vol. 124, Suppl. 1.—P. 60–62.

58. Kaplan D. Autocrine secretion and the physiological concentration of cytokines // *Immunol. Today.*—1996.—Vol. 17.—P. 303–304.
59. Li J.Z., Sharma R., dileepan K.N., Savin V.J. Polymorphonuclear leukocytes increase glomerular albumin permeability via hypohalous acid // *Kidney Int.*—1994.—Vol. 46, № 4.—P. 1025–1030.
60. Matsell D.G., Roy S., Tamerius J.D. et al. Plasma terminal complement complexes in acute poststreptococcal glomerulonephritis // *Amer. J. Kidney Dis.*—1991.—Vol. 17, № 3.—P. 311–316.
61. Matsumoto K. Production of interleukin-1 in glomerular cell cultures from patients with rapidly progressive crescentic glomerulonephritis // *Amer. J. Nephrol.*—1998.—Vol. 8.—P. 463–470.
62. McGrory W.W., Shibuya M. Acute glomerulonephritis in children long-term follow-up // *N. Y. St. J. Med.*—1968.—Vol. 1.—P. 2416–2418.
63. Meikrantz W., Schegal R. Apoptosis and the cell cycle // *J. Cell Biochem.*—1995.—Vol. 58.—P. 160–174.
64. mene P., Amore a. Apoptosis: potential role in renal disease // *Nephrol. Dial. Transplant.*—1998.—Vol. 13, № 8.—P. 1936–1944.
65. Mitic I., Felc D., Tepavcevic P. et al. Clinical and morphologic features in patients with acute nephritis // *Srp. Arh. Celok.*—1996.—Vol. 124, Suppl. 1.—P. 58–60.
66. Monga G., Mazzacco G., Gastello R. Glomerular monocyte infiltration in human nephropathies: Prevalence and correlation with clinical morphological variables // *Virch. Arch.*—1985.—Vol. A405, № 4.—P. 483–496.
67. Montseny J.J., Meyrier A., Kleinknecht D., Callard P. The current spectrum of infectious glomerulonephritis. Experience with 76 patients and review of the literature ~Review~ // *Medicine.*—1995.—Vol. 74, № 2.—P. 63–73.
68. Mori K., Sasazuki T., Kimura A., Ito Y. HLA-DP antigens and poststreptococcal acute glomerulonephritis // *Acta Paediatr.*—1996.—Vol. 85, № 8.—P. 916–918.
69. Muller G.A., Markovic-Lipkovski J., Muller C.A. Inter-cellular adhesion molecule-1 expression in human kidneys with glomerulonephritis // *Clin. Nephrol.*—1991.—Vol. 36, № 4.—P. 203–208.
70. Naronha I.L., Kruger C., Andrassy K. et al. In situ production of TNF-alfa, IL-1 beta and IL-2R in ANCA-positive glomerulonephritis // *Kidney Int.*—1993.—Vol. 43, № 3.—P. 682–692.
71. Nolasco F.E.B., Cameron J.S., Hartley B. et al. Intraglomerular T-cells and monocytes in nephritis: study with monoclonal antibodies // *Kidney Int.*—1987.—Vol. 31.—P. 1160–1166.
72. Nornha I., Niemir Z., Stein H., Waldherr R. Cytokines and growth factor in renal disease // *Nephrol. Dial. Transplant.*—1995.—Vol. 10, № 6.—P. 775–787.
73. Oda T., Yoshizawa S., Kajuchi A., Kubota T. et al. Monoclonal antibody analysis of glomerular, tubulo-interstitial infiltrating immune cell in various glomerulonephritis // *Jap. J. Nephrol.*—1990.—Vol. 32, № 1.—P. 631–641.
74. Oda T., Yoshizawa N., Takeuchi A., Nakabayashi I. et al. Glomerular proliferatin cell kinetics in acute post-streptococcal glomerulonephritis (APSGN) // *J. Oathol.*—1997.—Vol. 183, № 3.—P. 359–368.
75. Ortiz A., Gonzales-Guadrado S., Burtos C. et al. Tumor necrosis factor as mediator of glomerular damage // *J. Nephrol.*—1995.—Vol. 8.—P. 27–34.
76. Otha A. Detection and clinical usefulness of urinary interleukin-6 in the diseases of the kidney and the urinary tract // *Clin. Nephrol.*—1992.—Vol. 38.—P. 185–189.
77. Parra G., Platt J.L., Falk R.J. et al. Cell populations and membrane attach complexes in glomeruli and patients with post-streptococcal glomerulonephritis: identification using monoclonal antibodies by indirect immunofluorescence // *Clin. Immunol. Immunopathol.*—1984.—Vol. 33.—P. 324–332.
78. Rammelkamp C.H., Weave R.S. Acute glomerulonephritis: The significance of the variations in the incidence of the disease // *J. Clin. Invest.*—1953.—Vol. 32.—P. 345–358.
79. Rastaldi M.P., Ferrario F., lang L. et al. Adhesion molecules expression in noncrescentic acute post-streptococcal glomerulonephritis // *J. Amer. Soc. Nephrol.*—1996.—Vol. 11.—P. 2419–2427.
80. Fiffai A., chen A., Imai H. Complement activation in experimental IgA nephropathy: An antigen-mediated process // *Kidney Int.*—1987.—Vol. 32.—P. 838–844.
81. Rodrigues-Iturbe B. *Clinical Nephrology* / A.M.Davison et al.—Oxford University Press, 1998.—Vol. 1.—P. 613–624.
82. Rodriguez-Iturbe B. Glomerulonephritis associated with infection. A: Post-streptococcal glomerulonephritis // *Text-book of Nephrology* / Massay S.E., Glysock R.J.—Baltimore: Williams & Wilkins.—1995.—P. 698–703.
83. Rosetti A., Tonz M., Bianchetti M.G. et al. Acute glomerulonephritis with zoster // *Pediat. Infect. Disease J.*—1996.—Vol. 15, № 7.—P. 643–644.
84. Rudebeck J. Clinical and prognostic aspects of acute glomerulonephritis // *Acta Med. Scand.*—1946.—Suppl.—P. 173.
85. Ruoslanti E., Noble N.A., Kagami S., borden W.a. Integrins // *Kidney Int.*—1994.—Vol. 45.—P. 517–522.
86. Ryabov s.I., Radityanskaya I.A. The role of the cellular composition of renal tissue infiltrates in the progress of chronic glomerulonephritis // *Abstracts XXXIII congress of the EDTA June 18–21.*—Amsterdam. Netherlands, 1996.—P. 24.
87. Sanceo J., Wijdenes J., Revel M., Wietzerbin J. IL-6 and IL-6 receptor modulation by IFN-γ and tumor necrosis factor-α in human monocytic cell line // *J. Immunol.*—1991.—Vol. 147.—P. 2630–2637.
88. Seligson G., Lange K., Majeed H.A. et al. Significance of endostreptosin antibody titers in post-streptococcal glomerulonephritis // *Clin. Nephrol.*—1985.—Vol. 24.—P. 69–75.
89. Smyth M.J., Orlaldo J.R., Bere W. et al. IL-2 and IL-6 synergize to augment the pore-forming protein gene expression and cytotoxic potential of human peripheral blood T cells // *J. Immunol.*—1990.—Vol. 145.—P. 1159–1166.
90. Sorger K., Gessler U., Hubner F.K. et al. Subtypes of postinfectious glomerulonephritis: Synopsis of clinical and pathological features // *Clin. Nephrol.*—1982.—Vol. 17.—P. 114–128.
91. Sorger K., Gosler M., Hubner E.K. et al. Follow-up studies of three subtypes of acute postinfectious glomerulonephritis ascertained by renal biopsy // *Clin. Nephrol.*—1987.—Vol. 27.—P. 111–124.
92. Soto H., Mosquera J., Rodriguez-Iturbe B. et al. Apoptosis in proliferative glomerulonephritis: decreased apoptosis expression lupus nephritis // *Nephrol. Dial. Transplant.*—1997.—Vol. 112.—P. 273–280.
93. soto H.M., Parra G., Rodriguez-Iturbe B. Circulating levels of cytokines in poststreptococcal glomerulonephritis // *Clin. Nephrol.*—1997.—Vol. 47, № 1.—P. 6–12.
94. Strife C.f., Forristal T.J., Forristal J. Serum complement levels before and after the onset of acute post-streptococcal glomerulonephritis. A case report // *PediAtric Nephrology.*—1994.—Vol. 8, № 2.—P. 214–215.
95. Tang N., Rosenkranz A., Assmann K.J.K. et al. A role for Mac-1 (CD11b/CD18) in immune complex-stimulated neutrophil function in vivo: Mac-1 deficiency abrogates sustained

Fc-gamma receptor-dependent neutrophil adhesion and complement-dependent proteinuria in acute glomerulonephritis // J. Exp. med.—1997.—Vol. 186, № 11.—P. 1853–1863.

96. Tipping P.G., Neale T.J., Holdsworth S.R. T-lymphocyte participation in antibody-induced experimental glomerulonephritis // Kidney Int.—1985.—Vol. 27.—P. 530–537.

97. Tisher C.C., Brenner B.M. Renal pathology.—1993.—Vol. 1.—P. 230–251.

98. Vogl W., Renke M., Mayer-Eichberger D. et al. Long-term prognosis for endocapillary glomerulonephritis of post-streptococcal type in children and adults // Nephron.—1986.—Vol. 4.—P. 58–65.

99. Wolhard F., Fahr Th. die Brightsche Nierenkrankheit.—Berlin. 1914.

100. Wilmers M.J., Cunliffe A.C., Williams R.E.O. Type-12 streptococci associated with acute haemorrhagic nephritis // Lancet.—1954.—№ 2.—P. 17–18.

101. Wylle A.H., Kerr J.F.R., Currier A.R. Cell death: the significance of apoptosis // Int. Rev. Cytol.—1980.—Vol. 68.—P. 251–306.

102. Yagoob M., West D.C., Mc Dicken I., Bell G.M. Monitoring of endothelial leucocyte adhesion molecule-1 in anti-neutrophil-cytoplasmic-antibody-positive vasculitis // Amer. J. Nephrol.—1996.—Vol. 16, № 2.—P. 106–113.

103. Yen K. C3 production by peripheral blood monocytes in patients with membranoproliferative glomerulonephritis and poststreptococcal glomerulonephritis // Jap. J. Nephrology.—1993.—Vol. 35, № 2.—P. 151–160.

104. Yoshimoto M., Hosoi S., Figasowa S. High levels of antibodies to monoclonal antibodies in acute post-streptococcal glomerulonephritis // J. clin. Microbiol.—1987.—Vol. 25.—P. 680–685.

105. Yoshizawa N., Suzuki Y., Oshima S. et al. Asymptomatic acute poststreptococcal glomerulonephritis following upper respiratory tract infections caused by group A streptococci // Clin. Nephrol.—1996.—Vol. 46, № 5.—P. 296–301.

106. Zaum R., Vogt A., Rodriguez-Iturbe B. Analysis of the immune response to streptococcal proteinase in post-streptococcal disease // X-th Lancefield International Symposium on Streptococci and Streptococcal Diseases.—Cologne, Germany, 1987.—P. 88.

Поступила в редакцию 07.09.99 г.

VI КОНФЕРЕНЦИЯ НЕФРОЛОГОВ СЕВЕРО-ЗАПАДА РОССИИ

Уважаемые коллеги!

VI Конференция нефрологов Северо-Запада России состоится 26–27 мая 2000 г. в г. Вологде.

На конференции предполагается обсуждение широкого круга вопросов, посвященных современным проблемам нефрологии. В конференции могут принять участие специалисты и из других регионов России, и из-за рубежа.

Тезисы докладов будут опубликованы в журнале «Нефрология» № 2 за 2000 г. В качестве тезисов могут быть представлены отчеты о работе отделений нефрологии и гемодиализа. Публикация тезисов бесплатная.

Правила оформления тезисов: инициалы, фамилии авторов, название, город, основной текст. Тезисы должны быть представлены на дискете 3,5 дюйма. Их следует набирать в редакторах Word (не выше версии 7.0, работающей под Windows 95) или «Лексикон». Если вы работаете с Word 8.0 под Windows 97, пожалуйста, сохраните текст как text only (file-save as-text only). К дискете необходимо приложить 2 экземпляра тезисов на бумаге. Тезисы должны быть отпечатаны 12-м шрифтом не менее, чем через 1,5 интервала. Общий объем тезиса не должен превышать 1 страницу формата А4. В виде исключения возможно представление тезисов, отпечатанных на машинке, без приложения дискеты. **Последний срок получения тезисов 1 марта 2000 г.**

Об участии в конференции необходимо сообщить до 15 мая 2000 г. по телефонам, указанным ниже.

Организационный взнос за участие в конференции — 50 рублей. Взнос следует прислать до 15 мая 2000 г. почтовым или телеграфным переводом на имя Ольги Николаевны Бересневой.

Адрес организационного комитета: 197089, С.-Петербург, ул. Л.Толстого, 17,
Санкт-Петербургский государственный университет им. акад. И.П.Павлова,
НИИ нефрологии, О.Н.Бересневой

Телефоны: (812) 234-40-00, (812) 234-66-56, (812) 234-65-30.

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

© Коллектив авторов, 1999
УДК 616.611-002-07-08:616.36-002-022

В.Г.Радченко, Л.И.Аниконова, Е.В.Колмакова, М.С.Команденко, Г.А.Замосковская
ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ У БОЛЬНЫХ С ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ С

V.G.Radchenko, L.I.Anikonova, E.V.Kolmakova, M.S.Komandenko, G.A.Zamoskovskaya
GLOMERULONEPHRITIS IN PATIENTS WITH VIRUS HEPATITIS C

Кафедра внутренних болезней № 2 Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И.Мечникова, Россия

Ключевые слова: вирус гепатита С, гломерулонефрит, криоглобулинемия.

Key words: HCV, glomerulonephritis, cryoglobulinemia.

Вирус гепатита С (HCV) — ведущая причина хронических болезней печени во всем мире; он выявляется у 60–70% больных с хроническим гепатитом [10, 22, 44]. Серологический тест выявляет наличие антител к HCV у 1,4% населения США [10]. Вскоре после идентификации вируса гепатита С в 1989 г. и разработки его серологической диагностики стало ясно, что HCV вызывает не только поражение печени, но и многочисленные внепеченочные проявления, связанные с индукцией иммунных комплексов или развитием аутоиммунных процессов. Был установлен важнейший факт репликации HCV (как и вируса гепатита В) вне печени, в частности, в моноклеарных клетках периферической крови, костного мозга, лимфатических узлов, селезенки, изменивший представление, что единственным местом размножения вирусов гепатита являются гепатоциты и проявляющийся патогенез многосистемности поражения при этой инфекции. Однозначно внепеченочными проявлениями HCV-инфекции считают эссенциальную смешанную криоглобулинемию, мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит (МПГН), позднюю порфирию кожи [2–4, 44]. Заболевание почек нередко развивается у лиц, инфицированных HCV. В настоящее время описывают три типа поражения почек, связанных с HCV: криоглобулинемический гломерулонефрит, МПГН и мембранозную нефропатию [6, 24, 32, 41].

HCV-инфекция: некоторые особенности течения и диагностика. Вирус гепатита С — небольшой РНК-вирус, — передается через кровь и в меньшей степени через секреты человеческого тела; однако большая часть пациентов, инфицированных HCV, не имеют установленных парентеральных факторов риска вирусного заражения [44]. Для HCV характерна длительная персистенция в организме; возможность самопроизвольной элиминации при естественном

течении болезни является спорной. По данным японских авторов, частота спонтанной элиминации вируса составляет 0,4% в год. HCV является гетерогенным вирусом, насчитывается 9 его генотипов; в Европейской популяции преобладает 1b-генотип, который, например, в Германии находят у 80% инфицированных HCV-пациентов [2]. Данные, касающиеся влияния различных генотипов HCV на течение хронического гепатита, остаются противоречивыми. Известно, что от них зависит ответ на противовирусную терапию интерфероном-альфа [28].

Острая HCV-инфекция проявляется симптоматикой и желтухой только у $1/4$ – $1/3$ пациентов; при этом примерно у 85% зараженных лиц инфекция персистирует. Большинство пациентов с хронической HCV-инфекцией бессимптомны. Вероятно, менее 20% лиц с хроническим гепатитом имеют симптомы, которые носят интермиттирующий характер. У значительного числа пациентов с морфологически доказанным активным гепатитом печеночные трансаминазы остаются на нормальном или субнормальном уровне. Несмотря на медленное, незаметное течение, заболевание прогрессирует, и обычно через 2–3 десятилетия у 20–30% инфицированных развивается цирроз с высоким риском трансформации в гепатоцеллюлярную карциному [10, 22, 44].

Инфицированность HCV устанавливается путем тестов, основанных на выявлении антител (ELISA и RIBA), а также вирусной РНК в сыворотке (полимеразная цепная реакция — ПЦР). Положительный тест на вирусную РНК — свидетельство активной стадии заболевания (репликации вируса); этот показатель также является лучшим маркером эффективности противовирусной терапии. Генотипирование вируса в настоящее время рутинно не проводится.

Смешанная криоглобулинемия и гломерулонефрит. Наиболее доказанным поражением почек при HCV-инфекции является криоглобулинемический гломерулонефрит [9–13, 17, 31], который развивается на фоне появления в периферической крови криоглобулинов — белков, обратимо преципитирующих при низких температурах. Известны три типа криоглобулинемии [21]:

— I тип — представлен моноклональными иммуноглобулинами, встречается при плазмочлеточных дискразиях, в том числе при множественной миеломе, болезни Вальденстрема;

— II тип, или смешанная криоглобулинемия II типа, характеризуется появлением моноклонального, осаждающегося на холоде иммуноглобулина M (IgM), обладающего также свойствами ревматоидного фактора, т. е. способностью образовывать аутоиммунные комплексы с иммуноглобулином G (IgG); в результате формируются иммунные комплексы IgG–IgM, преципитирующие при низких температурах; смешанная криоглобулинемия II типа встречается при хронических инфекциях, аутоиммунных заболеваниях, лимфомах; в 1/3 случаев до последнего времени диагностировали эссенциальную смешанную криоглобулинемию;

— III тип, или смешанная криоглобулинемия III типа, характеризуется появлением поликлональных антител к IgG, образующих иммунные комплексы с криоглобулинемическими свойствами; выявляется при аутоиммунных заболеваниях и хронических инфекциях.

Поражение почек характерно для смешанной криоглобулинемии II типа (редко — III типа), как проявление системного васкулита, развитие которого связано с отложением в мелких сосудах (капилляры, венулы, артериолы) преимущественно кожи и почек криопреципитирующих иммунных комплексов, активизирующих комплемент. Пальпируемая пурпура, гломерулонефрит, а также слабость, арталгии являются основными клиническими проявлениями [12, 18]. Смешанная криоглобулинемия II типа до недавнего времени описывалась как идиопатическая болезнь (эссенциальная смешанная криоглобулинемия, криоглобулинемический васкулит). Однако в 1990 г. M. Pascual и соавт. [36] доложили о связи между смешанной криоглобулинемией и HCV-инфекцией. В исследовании, включившем 101 больного с эссенциальной смешанной криоглобулинемией [5, 6], было обнаружено, что 95% из них имеют один или больше следующих признаков HCV-инфекции: циркулирующие HCV-антитела, РНК HCV в плазме и частично в криопреципитате, HCV-антитела из поликлональных IgG внутри преципитата. Еще большее исследование, вклю-

чившее 913 больных [30], выявило циркулирующие антитела к HCV у 80% больных со смешанной криоглобулинемией. Эти показатели свидетельствуют об этиологической роли HCV-инфекции в развитии эссенциальной смешанной криоглобулинемии, причем у значительной части пациентов маркеры вируса гепатита выявлялись в отсутствие клинических признаков поражения печени.

В 90-х годах стало известно о значительной частоте криоглобулинемии у больных с хроническим гепатитом C, составляющей 30–55% [7, 16]. При обследовании 127 больных с вирусным гепатитом C Lunel и соавт. [29] обнаружили криоглобулины в 54% случаев (69 человек), тип II криоглобулинемии отмечен у 22 из 69 больных и тип III — у 47; клинические проявления криоглобулинемии наблюдались у 18 из 69 человек. В этом же исследовании при вирусном гепатите B криоглобулины выявлены у 15% больных; при аутоиммунном гепатите и первичном билиарном циррозе печени — у 32% и в контрольной группе — у 4% обследованных людей. Частота криоглобулинемии у инфицированных HCV лиц зависит от возраста пациентов, продолжительности болезни и степени поражения печени [7, 16]. Обнаружена также связь между появлением криоглобулинов и HLA-системой: маркерами, предвещающими появление криоглобулинемии, являются генотипы B8 и DR3 [27]. В накоплении криоглобулинов в сыворотке крови может играть роль дефективное их удаление клетками ретикулоэндотелиальной системы печени и селезенки [37].

В настоящее время эссенциальная смешанная криоглобулинемия II типа рассматривается как незлокачественное лимфопролиферативное расстройство, возникающее в результате хронической антигенной стимуляции вирусами гепатита C и характеризующееся экспансией клона В-лимфоцитов, комитированных в отношении продукции моноклонального IgM со свойствами криоглобулина и ревматоидного фактора [39]. У небольшой части больных происходит трансформация в классическую неходжкинскую лимфому подтипа лимфоплазмочитарной лимфомы/иммуноцитомы, сохраняющей способность продуцировать криопреципитирующий ревматоидный фактор [11].

Частота клинических симптомов, связанных со смешанной криоглобулинемией II типа, отличается в наблюдениях у разных авторов (от 2 до 50%), но в среднем проявления криоглобулинемии описывают у трети обследованных [7]. Кожный васкулит на голенях встречается с большим постоянством [5], протекает в виде пальпируемой пурпуры, может быть лейкоцитокластического типа с язвенно-некротическими пораже-

ниями. Местные факторы (охлаждение, венозный застой) провоцируют появление этого симптома. Представляется очевидным, что иммунные комплексы формируются *in situ* из компонентов, которые присутствуют в крови в растворенном состоянии. При иммунофлюоресцентном исследовании биоптата кожи обнаруживают проявления васкулита с отложением IgM, IgG и C3-фракции комплемента. В депонированных комплексах почти всегда можно выявить РНК HCV [5]. Однако кожный васкулит не коррелирует с уровнем криоглобулинов, может не инициироваться охлаждением, что предполагает вовлечение и других местных факторов, активизирующих эндотелий сосудов [5].

Поражение почек, или криоглобулинемический гломерулонефрит, наблюдается достаточно часто: на момент установления диагноза смешанной криоглобулинемии гломерулонефрит диагностируют примерно у 20%, а в дальнейшем — у 35–60% больных с криоглобулинемией II типа [30]. Клинические проявления болезни варьируют. У $1/5$ – $1/4$ больных развивается нефротический синдром, примерно у половины наблюдается протеинурия и гематурия различной степени. Артериальная гипертензия встречается у большинства больных, нередко тяжелая. Достаточно часто отмечается почечная недостаточность. Примерно у 20–30% пациентов гломерулонефрит начинается с остронефритического синдрома с микро- или макрогематурией, протеинурией и быстро развивающимся ухудшением почечной функции [12].

Криоглобулинемический гломерулонефрит морфологически проявляется воспалением, гиперклеточностью мезангия и интерпозицией мезангиальных клеток и моноцитов в стенку капилляров [1]. При световой микроскопии процесс неотличим от идиопатического МПГН I типа. Отмечается выраженная клубочковая. Просветы капилляров переполнены мононуклеарами, особенно моноцитами, которых при криоглобулинемии в клубочках больше, чем при любых других гломерулопатиях. В просветах клубочковых капилляров встречаются тромбы, являющиеся отложениями криоглобулинов, они фуксифильны и PAS-положительны. Стенки многих капилляров имеют двойной контур. Полулуния не характерны для криоглобулинемического васкулита, в отличие от васкулитов, вызванных появлением антител к цитоплазматическим антигенным структурам нейтрофилов (ANCA). При тромбозе просветов и некрозе сосудов в их стенках могут быть моноциты и нейтрофилы. При иммунофлюоресцентной микроскопии — окрашивание петель клубочковых капилляров и тромбов в их просветах на IgG и IgM, представляющих криогло-

булины, часто выявляются отложения C3. При электронной микроскопии криоглобулины выглядят как электронно-плотный материал с искривленной цилиндрической структурой, расположенный в субэндотелиальных областях, в тромбах, реже — в мезангиальных областях, прилежащих к просветам сосудов и в лизосомах моноцитов, поглотивших криоглобулины. Дифференциальному диагнозу помогают наличие тромбов в просветах при световой и плотных депозитов с характерной структурой — при электронной микроскопии. Тромбы в просветах капилляров наблюдаются еще при СКВ, но они не PAS-положительные. Нахождение при электронной микроскопии типичных цилиндрических структур, главным образом в субэндотелиальных депозитах, практически патогномонично для криоглобулинемического гломерулонефрита [1].

D.Sansonno и соавт. [41] провели иммуногистохимическое исследование с использованием моноклональных антител, направленных против специфических HCV-антигенов с тем, чтобы выявить прямое участие вируса в почечном повреждении. HCV-антигены обнаружены вдоль капиллярной стенки и в мезангиуме у 8 из 12 больных (66,7%) с HCV-ассоциированной смешанной криоглобулинемией, но не найдены ни у одного из 8 больных со смешанной криоглобулинемией или МПГН, не имевших маркеров HCV-инфекции.

Характерными иммунологическими признаками криоглобулинемического гломерулонефрита являются гипокомплементемия (снижение фракции C4) и высокие титры ревматоидного фактора в сыворотке крови (без клиники ревматоидного артрита) [31]. Изредка заболеванию сопутствует васкулит других органов, в частности, может развиваться периферическая полинейропатия [12].

Некриоглобулинемический гломерулонефрит, ассоциированный с HCV-инфекцией. HCV считают причиной части случаев «идиопатического» МПГН [8, 25, 44] у больных с доказанной вирусной инфекцией, но без криоглобулинов в крови. Идиопатический МПГН I типа относительно часто встречался в 70-х и в начале 80-х годов, но сейчас стал редкостью в США и Западной Европе. Поскольку HCV вызывает гломерулонефрит, дающий морфологическую картину МПГН, было высказано предположение, что встречающиеся в настоящее время все случаи МПГН связаны с инфицированием вирусом гепатита С. Однако эта точка зрения не нашла подтверждения. Вирус гепатита С редко выявляется у больных с МПГН I типа во Франции [38], в других странах Европы и Азии [20, 26]. Исследование, выполненное среди детей в

США, не выявило маркеров HCV ни у одного больного с «идиопатическим» МПГН [34]. Однако японские исследователи нашли РНК HCV-тест положительным у 6 из 10 больных с МПГН [47].

Считается, что мембранозная нефропатия также может быть результатом хронической HCV-инфекцией. К. Okada и соавт. [35] выявили присутствие антигенов HCV в почечной ткани у больных с мембранозным гломерулонефритом. При мембранозной нефропатии, ассоциированной с HCV-инфекцией, в отличие от криоглобулинемического гломерулонефрита уровень комплемента оставался нормальным, криоглобулины и ревматоидный фактор крови не выявлялись [15, 46]. Некоторые авторы отмечали улучшение почечной функции у больных с мембранозной нефропатией после элиминации вируса в результате противовирусной терапии [45].

Имеются отдельные сообщения о развитии других морфологических вариантов гломерулонефрита, ассоциированных с HCV-инфекцией, в частности, фокально-сегментарного гломерулосклероза [8], IgA-нефропатии [19], мезангиального гломерулонефрита [23]; однако эти свидетельства малочисленны и носят дискуссионный характер.

Лечение гломерулонефрита, ассоциированного с HCV-инфекцией. Учитывая роль вируса гепатита С в развитии смешанной криоглобулинемии и наиболее доказанного поражения почек — криоглобулинемического МПГН, оптимальным лечением HCV-ассоциированного гломерулонефрита является назначение интерферона-альфа — единственного эффективного препарата против хронической HCV-инфекции. В двух рандомизированных исследованиях [14, 32] препарат назначался в дозе от 1,5 до 3 млн ЕД подкожно 3 раза в неделю в течение 6–12 мес. Ответ на терапию (исчезновение или сокращение уровня HCV РНК по завершении терапии, нормализация активности АЛТ) был отмечен примерно у половины из 42 пациентов (53%). У этих больных интерферон вызывал значительное уменьшение или исчезновение протеинурии, улучшение биохимических и иммунологических проявлений смешанной криоглобулинемии [24, 39]. Однако при приеме интерферона 3 млн ЕД 3 раза в неделю примерно у 25% пациентов не наблюдается улучшения, и этим больным лечение через 12 нед следует отменить [10]. Кстати, отмечено, что пациенты, резистентные к стандартным дозам интерферона, редко дают эффект при повторных курсах, даже если один вид интерферона заменяют на другой, увеличивают дозы или удлиняют курс лечения [31]. Еще у 25% пациентов отмечается

преходящее улучшение по уровню HCV РНК, активности АЛТ, и рассматриваются как дающие частичный ответ. К сожалению, даже при наличии полного ответа у большинства больных в течение года после прекращения лечения отмечается увеличение HCV РНК, что расценивается как рецидив. После прекращения интерферонотерапии только 10–20% всех леченых имеют хороший биохимический и вирусологический ответ (неопределяемый уровень HCV РНК, постоянно нормальная АЛТ) в течение 7 лет [10]. В этой группе интерферонотерапия дает максимальную пользу. Дозы и продолжительность лечения для пациентов, дающих неполный или нестойкий ответ на терапию, еще не стандартизованы. Сообщается о случаях более длительной ремиссии при назначении высоких доз — до 10 млн ЕД интерферона 3 раза в неделю, которые назначались в течение короткого периода времени [24, 42, 48]; последние рекомендации — использовать интерферон 12–24 мес [15].

Из имеющейся информации ясно, что улучшение от интерферона — временное и ограничено небольшим количеством пациентов. В настоящее время остается недоказанным, дает ли вообще интерферон положительный эффект у больных с активностью почечного процесса или почечной недостаточностью [12]. Больные должны быть под постоянным врачебным контролем, лекарство отменяют при появлении признаков обострения криоглобулинемического васкулита [12, 31]. Использование интерферона ограничивают и другие побочные эффекты. Первая доза обычно вызывает гриппоподобные симптомы, продолжающиеся обычно не более 12 ч. Такие симптомы обычно проходят при повторном применении, хотя лихорадка и миалгия могут персистировать. Более серьезные побочные эффекты (гастроинтестинальные и психические симптомы, миелосупрессия, гипер- и гипотиреозидизм) также могут осложнять лечение. Миелосупрессивный эффект усиливается при одновременном назначении ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента [12].

Среди новых подходов к лечению хронической HCV-инфекции наиболее обещающим представляется комбинированная терапия интерфероном-альфа с рибавирином [33, 43]. Рибавирин — нуклеозид с широким спектром активности против РНК- и ДНК-содержащих вирусов. Хотя рибавирин один не способен вызывать длительный вирусологический и биохимический ответ, комбинация его с интерфероном, по предварительным данным, увеличивает продолжительность ремиссии и даже может вести к излечению криоглобулинемического гломерулонефрита [31].

При обострении криоглобулинемического васкулита, проявляющегося нефротическим синдромом с ухудшением почечной функции, нефротическим синдромом и/или тяжелым кожным или висцеральным васкулитом золотым стандартом первой линии лечения считается стероидная пульс-терапия с назначением внутривенно метилпреднизолона (0,5–1,0 г/сут) в течение трех дней [12]. После этого назначают преднизолон внутрь по 0,5 мг/(кг·сут) с медленным снижением до поддерживающей дозы 0,1–0,2 мг/(кг·сут) и отменой через 3–6 мес. В более тяжелых случаях больным назначают циклофосфамид внутрь 1–2 мг/(кг·сут); курс — 2 мес [12]. Длительного лечения кортикостероидами и цитостатиками следует остерегаться, так как они не защищают от обострений почечного и кожного васкулита, и в то же время увеличивают риск инфекции, сердечно-сосудистых заболеваний и опухолей.

Повторные сеансы плазмафереза с малыми дозами преднизолона с успехом применялись у больных с острыми проявлениями криоглобулинемического гломерулонефрита и/или кожным васкулитом [10, 12]. Однако пролонгированное лечение плазмаферезом не должно применяться у больных с криоглобулинемическим гломерулонефритом, так как окончательно польза его не доказана.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), используемые в комбинации с интерфероном, в предварительных исследованиях оказывали положительный эффект. НПВП блокируют продукцию простагландина Е2 и увеличивают противовирусную активность интерферона [10].

Хороший контроль артериального давления крайне важен для больных с криоглобулинемическим гломерулонефритом [12]. Как и при других болезнях почек, артериальная гипертензия (АГ) ведет к прогрессированию почечного поражения и сердечно-сосудистым осложнениям. Последние являются главной причиной смерти больных с криоглобулинемическим васкулитом. Для нормализации АГ обычно используют комбинированную гипотензивную терапию.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вирус гепатита С — существенная причина заболеваемости и смертности, в 60–70% он является причиной хронических гепатитов. Особенностью HCV-инфекции является бессимптомное или малосимптомное течение, и у значительной части пациентов заболевание может быть установлено только после вирусологического обследования или гепатобиопсии. Внепеченочные проявления нередко наблюдаются

при хроническом течении HCV-инфекции. Криоглобулинемия и гломерулонефрит способны существенно ухудшить прогноз. Остается неясным, вызываются ли почечные повреждения иммунными комплексами, содержащими антигены HCV, или вирус гепатита С инициирует аутоиммунные процессы в почках [40]. В лечении HCV-ассоциированных гломерулонефритов существенная роль отводится противовирусной терапии. Однако терапия интерфероном вызывает улучшение лишь у небольшого процента больных, кроме того не доказано, что интерферон-альфа подавляет патологический процесс в почках [12]. Проблеме HCV-инфекции и HCV-ассоциированных гломерулярных болезней был посвящен симпозиум в испанском городе Толедо.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Коэн А., Нас С. Иммуноопосредованные гломерулопатии. Воспалительные, метаболические и другие заболевания почек, токсическое поражение почек // Нефрология. — 1998. — Т. 2, № 3. — С. 117–142.
2. Майер К.П. Гепатит и последствия гепатита: Пер. с нем. — М.: Гэотар медицина, 1999. — С. 179–201.
3. Подымова С.Д. Болезни печени. — М.: Медицина, 1998. — С. 332–333.
4. Шерлок М., Дули Д. Заболевания печени и желчных путей: Пер. с англ. — М.: Гэотар медицина, 1999. — С. 371–376.
5. Agnello V. The etiology and pathophysiology of mixed cryoglobulinemia secondary to hepatitis C virus infection // Springer Semin Immunopathol. — 1997. — Vol. 19. — P. 111–129.
6. Agnello V., Chung R.T., Kaplan L.M. A role for hepatitis C virus infection in type II cryoglobulinemia [see comments] // New Engl. J. Med. — 1992. — Vol. 327, № 21. — P. 1490–1495.
7. Akriviadis E.A., Xanthakis I., Navrozidou C., Papadopoulos A. Prevalence of cryoglobulinemia in chronic hepatitis C virus infection and response to treatment with interferon-alpha // J. Clin. Gastroenterol. — 1997. — Vol. 25, № 4. — P. 612–618.
8. Altraif I., Abdulla A.S., al Sebayel M.I. et al. Hepatitis C associated glomerulonephritis // Amer. J. Nephrol. — 1995. — Vol. 15. — P. 407–410.
9. Amico G., Colasanti G., Ferrario F., Sinico R.A. Renal involvement in essential mixed cryoglobulinemia // Kidney Int. — 1989. — Vol. 35. — P. 1004–1014.
10. Brady W.M. Противоречия в диагностике и лечении гепатита С // Новости фармакотерапии. — 1998. — Т. 5–6. — С. 149–151.
11. Caligaris-Cappio F., De-Leo A.M., Bertero M.T. Autoimmune phenomena and hepatitis C virus in lymphoproliferative and connective tissue disorders // Leuk-Lymphoma. — 1997. — Vol. 28, № 1–2. — P. 57–63.
12. Campise M., Tarantino A. Glomerulonephritis in mixed cryoglobulinemia: what treatment? Nephrol. Dial. Transplant. — 1999. — Vol. 14. — P. 281–283.
13. Cordonnier D., Martin H., Glos Lambert P. et al. Mixed IgG-IgM cryoglobulinemia with glomerulonephritis. Immunochemical fluorescent and ultrastructural study of kidney and in vitro cryoprecipitate // Amer. J. Med. — 1975. — Vol. 59. — P. 867–872.

14. Dammacco F., Sansonno D., Han J.H. et al. Natural interferon-alpha versus its combination with 6-methylprednisolone in the therapy of type II mixed cryoglobulinaemia: a long-term, randomized, controlled study // *Blood*.—1994.—Vol. 84.—P. 3336–3343.
15. Davda R., Peterson J., Weiner R. et al. Membranous glomerulonephritis in association with hepatitis C virus infection // *Amer. J. Kidney Dis.*—1993.—Vol. 22.—P. 452–455.
16. Donada C., Crucitti A., Donadon V. et al. Systemic manifestations and liver disease in patients with chronic hepatitis C and type II or III mixed cryoglobulinaemia // *J. Viral Hepat.*—1998.—Vol. 5, № 3.—P. 179–185.
17. Fabrizi F., Pozzi C., Farina M. et al. Hepatitis C virus infection and acute or chronic glomerulonephritis: an epidemiological and clinical appraisal // *Nephrol. Dial. Transplant.*—1998.—Vol. 13, № 8.—P. 1991–1997.
18. Ferri C., La-Civita L., Longombardo G. et al. Mixed cryoglobulinaemia: a cross-road between autoimmune and lymphoproliferative disorders // *Lupus*.—1998.—Vol. 7, № 4.—P. 275–279.
19. Gonzalo A., Fernandez M., Navarro J., Ortuno J. Searching for hepatitis C virus antibodies in chronic primary glomerular diseases (Letter) // *Nephron*.—1995.—Vol. 69.—P. 96.
20. Gonzalo A., Navarro J., Barcena R. et al. IgA-nephropathy associated with hepatitis C virus infection (Letter) // *Nephron*.—1995.—Vol. 69.—P. 354.
21. Gorevic P.D., Kassab H.J., Levo Y. et al. Mixed cryoglobulinemia: clinical aspects and long-term follow-up of 40 patients // *Amer. J. med.*—1980.—Vol. 69, № 2.—P. 287–308.
22. Hoofnagle J.H. Hepatitis C: the clinical spectrum of disease // *Hepatology*.—1997.—Vol. 26, № 3, Suppl. 1.—P. 15S–20S.
23. Horikoshi S., Okada T., Shirato I. et al. Diffuse proliferative glomerulonephritis with hepatitis C virus-like particles in paramesangial dense deposits in a patient with chronic hepatitis C virus hepatitis // *Nephron*.—1993.—Vol. 64.—P. 462–464.
24. Johnson R.J., Gretch D.R., Couser W.G. et al. Hepatitis C virus-associated glomerulonephritis. Effect alpha-Interferon therapy // *Kidney Int.*—1994.—Vol. 46.—P. 1700–1704.
25. Johnson R.J., Gretch D.R., Yamabe H. et al. Membranoproliferative glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection [see comments] // *New Engl. J. Med.*—1993.—Vol. 328, № 7.—P. 465–470.
26. Lawrence R., Ozener C., Cobanoglu M. et al. MPGN and HCV infection in Istanbul, Turkey (Letter) // *Nephrol. Dial. Transplant.*—1996.—Vol. 11.—P. 1484.
27. Lenzi M., Frisoni M., Mantovani V. et al. Haplotype HLA-B8-DR3 confers susceptibility to hepatitis C virus-related mixed cryoglobulinemia // *Blood*.—1998.—Vol. 91, № 6.—P. 2062–2066.
28. Lunel F., Musset L. Hepatitis C virus infection and cryoglobulinemia // *Forum-Geneva*.—1998.—Vol. 8, № 1.—P. 95–103.
29. Lunel F., Musset L., Cacoub P. et al. Cryoglobulinemia in chronic liver diseases: role of hepatitis C and liver damage // *Gastroenterology*.—1994.—Vol. 105, № 5.—P. 1291–1300.
30. Marti G., Galli M., Unvernizzi F. et al. Cryoglobulinemias: A multi-centre study of the early clinical and laboratory manifestations of primary and secondary disease // *Quart. J. Med.*—1995.—Vol. 88.—P. 115.
31. Misiani R., Bellavita P., Baio P. et al. Successful treatment of HCV-associated cryoglobulinaemic glomerulonephritis with a combination of interferon-alpha and ribavirin // *Nephrol. Dial. Transplant.*—1999.—Vol. 14.—P. 1558–1560.
32. Misiani R., Bellavita P., Fenili D. et al. Hepatitis C virus infection in patients with essential mixed cryoglobulinemia // *Ann. Intern. Med.*—1992.—Vol. 117, № 7.—P. 573–577.
33. Misiani R., Bellavita P., Fenili D. et al. Interferon-alpha-2a therapy in cryoglobulinemia associated with hepatitis C virus // *New Engl. J. Med.*—1994.—Vol. 330.—P. 751–756.
34. Nowicki V.J., Welch T.R., Ahmad N. et al. Absence of hepatitis B and C viruses in pediatric idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis // *Pediatr. Nephrol.*—1995.—Vol. 9.—P. 16–18.
35. Okada K., Takishita Y., Shimomura H. et al. Detection of hepatitis C virus core protein in glomeruli of patients with membranous glomerulonephritis // *Clin. Nephrol.*—1996.—Vol. 45.—P. 71–76.
36. Pascual M., Perrin L., Giostra E., Schifferli J.A. Hepatitis C virus in patients with cryoglobulinemia type II // *Infect. Dis.*—1990.—Vol. 162.—P. 569–570.
37. Roccatelli D., Morsica G., Picciotto G. et al. Impaired elimination of circulating cryoglobulins in patients with essential mixed cryoglobulinemia and hepatitis C virus infection // *Clin. Exp. Immunol.*—1997.—Vol. 110, № 1.—P. 9–14.
38. Rostoker G., Deforges L., Ben Maadi A. et al. Low prevalence of hepatitis C virus antibody among adult patients with idiopathic membranoproliferative type I glomerulonephritis in France (Letter) // *Nephron*.—1995.—Vol. 69.—P. 97.
39. Sansonno D., De Vita S., Iacobelli R. et al. Clonal analysis of intrahepatic B cell from HCV-infected patients with and without mixed cryoglobulinemia // *J. Immunol.*—1998.—Vol. 160, № 7.—P. 3594–3601.
40. Sansonno D., Gesualdo L., Manno C. et al. Hepatitis C virus-infected patients with cryoglobulinemic membranoproliferative glomerulonephritis // *Hepatology*.—1997.—Vol. 25, № 5.—P. 1237–1244.
41. Sansonno D., Gesualdo L., Manno C. et al. Hepatitis C virus-related proteins in kidney tissue from C hepatitis virus-infected patients with cryoglobulinemic membranoproliferative glomerulonephritis [see comment] // *Hepatology*.—1997.—Vol. 26, № 6.—P. 1687–1688.
42. Sarac E., Bastasky S., Johnson J.P. Response to high-dose interferon-alpha after failure of standard therapy in MPGN associated with hepatitis C virus infection // *Amer. J. Kidney Dis.*—1997.—Vol. 30.—P. 113–115.
43. Schvarcz R., Yun Z.B., Sonnenborg A., Weiland O. Combined treatment with interferon-alpha and ribavirin for chronic hepatitis C in patients with previous nonresponse or nonsustained response to interferon alone // *J. Med. Virol.*—1995.—Vol. 46.—P. 43–47.
44. Sharara A.I. Chronic Hepatitis C // *South Med. J.*—1997.—Vol. 90, № 9.—P. 872–877.
45. Stehman-Breen C., Alpers C.E., Couser W.G. et al. Hepatitis C virus associated membranous glomerulonephritis // *Clin. Nephrol.*—1995.—Vol. 44.—P. 141–147.
46. Takishita Y., Ishikawa S., Okada K. Two cases of membranous glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection // *Jap. J. Nephrol.*—1994.—Vol. 36.—P. 1203–1208.
47. Yamabe H., Johnson R.J., Gretch D.R. et al. Hepatitis C virus infection and membranoproliferative glomerulonephritis in Japan // *J. Amer. Soc. Nephrol.*—1995.—Vol. 6.—P. 220–223.
48. Yamabe H., Johnson R.J., Gretch D.R. et al. Membranoproliferative glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection responsive to interferon-alpha // *Amer. J. Kidney Dis.*—1995.—Vol. 25.—P. 67–69.

Поступила в редакцию 15.07.99 г.

© Б.М.Бреннер, 1999
УДК 616.61-036.12-092

Б.М.Бреннер

МЕХАНИЗМЫ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ БОЛЕЗНЕЙ ПОЧЕК

B.M.Brenner

MECHANISMS OF PROGRESSION OF RENAL DISEASES

Отделение нефрологии Бриамской женской больницы, Медицинская школа Гарвардского университета, г. Бостон, Массачусетс, США

Ключевые слова: почки, клубочек, гиперфилтрация, хроническая почечная недостаточность, внутриклубочковая гипертензия, диетическое ограничение белка, антигипертензивная терапия, диабетическая нефропатия.

Key words: kidneys, glomerulus, hyperfiltration, chronic renal failure, glomerular hypertension, dietary protein restriction, antihypertensive therapy, diabetic nephropathy.

ВВЕДЕНИЕ

Хорошо известно, что хронические болезни почек у людей обычно приводят к развитию терминальных стадий почечной недостаточности. Десять лет назад В.М. Brenner и соавт. предположили, что нарушение регуляции внутриклубочковой гемодинамики оказывает большое влияние на факторы, инициирующие и стимулирующие прогрессирование болезней почек [11, 23]. Изменения гемодинамики приводят к гиперфилтрации, что является механизмом адаптации при уменьшении количества функционирующих нефронов различного происхождения (генетический дефект, хирургическое вмешательство, различные варианты приобретенных болезней почек). Повышение скорости клубочковой филтрации (СКФ) в каждом нефроне при указанных состояниях, как правило, обусловлено увеличением скорости клубочкового плазмотока (СКП) и среднего гидростатического давления в капиллярах клубочков (СГДК) вследствие адаптивного снижения резистентности приносящей артериолы. Прогрессирующий гломерулосклероз и протеинурия, как правило, имеют место при моделировании различных патологических процессов с поражением почек, характеризующихся гиперфилтрацией и вторичной гипертензией (ВГ). Артериальная гипертензия обычно встречается после резекции почки [23], инфаркта почки [34], солевой нагрузки [6, 34], перевязки одной почечной артерии по методике Goldbatt [46], при дезоксикортикостерон-солевых перегрузках [16], а также у крыс линии Fawn с генетической предрасположенностью к развитию хронической почечной недостаточности (ХПН) [47]. Повышение системного АД не предполагает обязательного развития внутриклубочковой ги-

пертензии и гиперфилтрации. Однако у крыс с диабетом резкое уменьшение резистентности приносящей артериолы не только увеличивает СКП, но также способствует частичному «переносу» увеличенного АД в систему гломерулярных капилляров, повышая таким образом СГДК, несмотря на нормальное почечное перфузионное давление.

Уменьшение повреждения почек за счет предотвращения развития внутриклубочковой гипертензии. Некоторые терапевтические мероприятия, уменьшая гиперфилтрацию и ВГ, предупреждают повреждение почек. Например, при моделировании различных болезней почек у экспериментальных животных диетическое ограничение белков снижает адаптационный прирост СКФ и СГДК [11, 14, 16, 22, 23, 33, 38, 54]. В такой ситуации системное АД обычно не снижается, хотя повреждение клубочков в опытных группах существенно уменьшается по сравнению с контрольными животными, находящимися на нормо- [14, 16, 33, 38] или высокобелковой [14, 16, 33] диете. Все это указывает на большую значимость гломерулярной нежели системной гипертензии в становлении клубочковых поражений. Ограничение белка в диете способствует сохранению функции почек и уменьшает структурные повреждения, даже если оно назначается при достаточно далеко зашедших почечных повреждениях [33]. Последнее, очевидно, имеет значение при лечении болезней почек у людей. Антигипертензивные препараты также замедляют прогрессирование нефропатий у экспериментальных животных. Однако препараты, снижающие системное артериальное давление, но не влияющие на внутриклубочковую гемодинамику, как правило, не уменьшают повреждение клубочков, что свиде-

тельствует о наибольшем значении внутриклубочковой гемодинамики по сравнению с системной. Гипертензия в капиллярах клубочков представляется в большей степени значимой в механизме повреждения почек нежели гиперфилترация или гиперперфузия. S.Anderson и соавт. [2, 3] и R.A. Lafayette и соавт. [28] назначали крысам после резекции почки ингибитор ангиотензин I превращающего фермента (АПФ) — эналаприл или «тройную терапию», в состав которой входили резерпин, гидралазин и гидрохлортиазид. Обе схемы лечения снижали системное артериальное давление, но «тройная терапия» значимо не изменяла клубочковую гемодинамику и не противодействовала повреждению клубочков. Эналаприл, напротив, поддерживает нормальное внутриклубочковое давление и уменьшает протеинурию и прогрессирование гломерулосклероза несмотря на сохраняющиеся клубочковую гиперперфузию и гиперфилтрацию. Антагонисты рецепторов к ангиотензину II оказывают действие на внутрипочечную гемодинамику, подобным эналаприлу [28]. Другие исследователи получили аналогичные результаты на различных экспериментальных моделях, в том числе и при применении модификаций терапии с целью снижения СГДК [4, 15, 53]. Таким образом, коррекция внутриклубочковой гипертензии значительно уменьшает повреждение клубочков.

Негемодинамические механизмы также могут способствовать прогрессированию хронических болезней почек. Так, у спонтанно- гипертензивных крыс после односторонней нефрэктомии и у крыс с субтотальной нефрэктомией гипополипидемические препараты [25], гепарин [24] и диетическое ограничение натрия [7, 13] уменьшают повреждение клубочков без коррекции внутриклубочкового давления, предположительно за счет уменьшения отложений липидов, внутрисосудистых тромбозов, компенсаторного роста или растяжения стенок капилляров. Вазоактивные вещества также могут воздействовать на тромбообразование и пролиферацию клеток, вмешиваясь, таким образом, в действие гемодинамических и негемодинамических механизмов прогрессирования нефропатий.

Нарушения внутриклубочковой гемодинамики у людей. Резкое увеличение гиперфилтрации — наиболее ранний признак нарушения внутриклубочковой гемодинамики у доноров почки и больных с единственной почкой (вследствие приобретенной патологии). Даже спустя 10–20 лет клубочковая фильтрация обычно составляет приблизительно 70% от объема, имевшего место до нефрэктомии, в то время как удалено 50% массы почечной ткани, что свидетельствует о гиперфилтрации в оставшейся

почке. Большинство исследований показали, что параллельно с гиперфилтрацией частота гипертензии в обеих группах имеет тенденцию к нарастанию после односторонней нефрэктомии, однако, только у доноров гипертензия превалирует по сравнению с локальной контрольной популяцией. В то же время выявление протеинурии имеет тенденцию к нарастанию в обеих группах после односторонней нефрэктомии, а в одном из исследований — после нефрэктомии вследствие заболевания почек — было показано возрастание протеинурии в зависимости от времени, прошедшего после хирургического вмешательства [21]. Однако большинство исследователей не уверены в том, что артериальное давление, протеинурия или клубочковая фильтрация зависят от времени, прошедшего после нефрэктомии или друг от друга. Многие считают, что из-за стабильности СКФ в течение длительного времени гиперфилтрация не повреждает оставшуюся почку у взрослых людей. Это заключение кажется преждевременным, потому что средняя продолжительность наблюдения за этими больными обычно менее 20 лет [41]. Экспериментальные данные убедительно свидетельствуют о том, что хотя почечная недостаточность у животных после односторонней нефрэктомии развивается очень медленно, это происходит гораздо раньше, чем в контрольной группе [42]. Таким образом, утверждать, что функция почек после односторонней нефрэктомии компенсирована полностью, преждевременно. В отличие от пациентов после нефрэктомии у больных с врожденной аплазией почки гиперфилтрация существует с рождения. Спустя приблизительно 30 лет, у них может развиваться протеинурия, иногда в сочетании с артериальной гипертензией и почечной недостаточностью. В то же время, у этих больных при исследовании нефробиоптата (для уточнения генеза протеинурии) выявляют фокально-сегментарный гломерулосклероз [8, 19, 27, 45]. Аналогичные данные получены в эксперименте при изучении оставшейся почечной массы. Любопытно, что такие же результаты получены и у пациентов после нефрэктомии, выполненной ранее по поводу одностороннего патологического процесса, при исследовании нефробиоптата единственной почки [8, 19, 27, 40, 45, 50, 52, 56]. Следовательно, хотя у большинства людей односторонняя агенезия действительно не приводит к прогрессированию болезни почек, следует заметить, что по крайней мере в некоторых случаях длительно существующая гиперфилтрация может способствовать повреждению органа. Многочисленные исследования посвящены изучению механизмов развития повреждения почек у больных, утративших более 50%

почечной ткани [17, 31, 39, 48, 49]. В 30% случаев из 36 больных, наблюдавшихся в среднем в течение 12 лет, развивалась артериальная гипертензия и возникала необходимость назначения гипотензивных препаратов. Любопытно, что у 70% из этой группы больных была выявлена значительная протеинурия. А.С. Novick и соавт. [39] получили подобные результаты и в эксперименте на крысах с субтотальной нефрэктомией — установлена прямая зависимость между выраженностью протеинурии и длительностью наблюдения и обратная — с количеством сохраненной ткани почки. Более того, у четырех из пяти больных, перенесших нефробиопсию по поводу тяжелой или средней протеинурии [39, 43, 48], диагностирован фокально-сегментарный гломерулосклероз. Таким образом, в отношении прогрессирования гипертензии, протеинурии, гломерулосклероза модель повреждения почек у человека после удаления значительной части почечной ткани вполне соответствует экспериментальным данным. Так, у двух из трех больных, длительно наблюдавшихся А.С. Novick и соавт. [39], возникла терминальная ХПН, потребовавшая терапии гемодиализом, что демонстрирует возможность развития почечной недостаточности после субтотальной нефрэктомии. Представление о том, что единственная пересаженная почка полностью компенсирует функцию, неверно хотя бы потому, что существуют неиммунологические (т. е. гемодинамические) механизмы прогрессирования почечной недостаточности. (Для более детального изучения этого вопроса см. ссылку [10]).

Гиперфилтрация встречается в определенных условиях даже на фоне сохраненных почек, например, при сахарном диабете [12, 36]. Установлено, что гиперфилтрация предопределяет развитие нефропатии у больных с сахарным диабетом типа I [35, 37, 44] независимо от качества метаболического контроля.

Возможности терапии при заболеваниях почек у людей. Способность некоторых видов терапии уменьшать перегрузку клубочков и повреждение почек доказаны на экспериментальных животных. Начато клиническое применение этих вариантов лечения на людях. Терапия, ограничивающая перегрузку клубочков и повреждение почек, эффективность которой показана в экспериментах на животных, применяется в настоящее время у людей. Так, диетическое ограничение белка и антигипертензивная терапия [18] были основными принципами лечения и ранее. Выполненный недавно суммарный анализ результатов исследований низкобелковой диеты при почечной недостаточности, основанный только на данных контролируемых рандомизированных исследований контингента больных

без сахарного диабета, показал, что ограничение белка действительно увеличивает срок до наступления терминальной почечной недостаточности. Показано, что низкобелковая диета замедляет прогрессирование и диабетической нефропатии [55]. «Исследование модификации диет при болезнях почек» — крупная многоцентровая клиническая программа также продемонстрировала положительное влияние ограничения белка в диете и антигипертензивного лечения на прогрессирование хронических болезней почек у больных с выраженной протеинурией и исходным нарушением функции органа [5]. Ингибиторы АПФ также обладают протекторным действием при ХПН без диабета [20]. Проведено многоцентровое рандомизированное клиническое исследование, посвященное изучению достоинств ингибиторов АПФ при сахарном диабете I и II типов. Был установлен ренопротективный эффект этого класса антигипертензивных препаратов как в начальной, так и в более отдаленных стадиях диабетической нефропатии [1, 9, 26, 29, 30, 51]. Основываясь на этих данных, различные организации разработали рекомендации по применению ингибиторов АПФ у диабетиков. Крупномасштабное двойное слепое мультицентровое исследование было посвящено изучению эффектов одного из ингибиторов АПФ — беназеприла по сравнению с плацебо на 583 больных с патологией почек в большинстве своем недиабетического происхождения. В этом случае также было показано ренопротективное действие ингибитора АПФ по сравнению с плацебо и гипотензивными препаратами других групп, применявшихся для достижения сравнимого артериального давления в опытных и контрольных выборках [32].

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Addis T. Glomerular Nephritis: Diagnosis and Treatment.—New York: Macmillan, 1948.
2. Anderson S., Meyer T.W., Rennke H.G. et al. Control of glomerular hypertension limits glomerular injury in rats with reduced renal mass // J. Clin. Invest.—1985.—Vol. 76.—P. 612–619.
3. Anderson S., Rennke H.G., Brenner B.M. Therapeutic advantage of converting enzyme inhibitors in arresting progressive renal disease associated with systemic hypertension in the rat // J. Clin. Invest.—1986.—Vol. 77.—P. 1993–2000.
4. Anderson S., Rennke H.G., Brenner B.M. Nivedipine versus fosinopril in uninephrectomized diabetic rats // Kidney Int.—1992.—Vol. 41.—P. 891–897.
5. Anonymous: The modification of diet in renal disease study: design, methods, and results from the feasibility study // Amer. J. Kidney Dis.—1992.—Vol. 20.—P. 18–33.
6. Azar S., Johnson M.A., Iwai J. et al. Single-nephron dynamics in «post-salt» rats with chronic hypertension // J. Lab. Clin. Med.—1978.—Vol. 91.—P. 156–166.
7. Bernstein J.A., Feiner H.D., Parker M. et al. Superiority of salt restriction over diuretics in reducing renal hypertrophy and

injury in uninephrectomized SHR // *Amer. J. Physiol.*—1990.—F.1675–1681.

8. Bhatena D.B., Julian B.A., McMorrow R.G., Baehler R.W. Focal sclerosis of hypertrophied glomeruli in solitary functioning kidneys of humans // *Amer. J. Kidney Dis.*—1985.—Vol. 5.—1985.—P.—226–232.

9. Bojesting M., Arnqvist H.J., Hermansson G. et al. Declining incidence of nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus // *New Engl. J. Med.*—1994.—Vol. 330.—P. 15–18.

10. Brenner B.M., Cohen R.A., Milford E.L. In renal transplantation, one size may not fit all // *J. Amer. Soc. Nephrol.*—1992.—Vol. 3.—P. 162–169.

11. Brenner B.M., Meyer T.W., Hostetter T.H. Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease: the role of hemodynamically mediated glomerular injury in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis in aging, renal ablation, and intrinsic renal disease // *New Engl. J. Med.*—1982.—Vol. 307.—P. 652–659.

12. Christiansen J.S., Gammelgaard J., Frandsen M. et al. Increased kidney size, glomerular filtration rate and renal plasma flow in short-term insulin-dependent diabetics // *Diabetologia.*—1981.—Vol. 20.—P. 451–456.

13. Daniels B.S., Hostetter T.H. Adverse effects of growth in the glomerular microcirculation // *Amer. J. Physiol.*—1990.—F.1409–1416.

14. Dworkin L.D., Feiner H.D. Glomerular injury in uninephrectomized spontaneously hypertensive rats. A consequence of glomerular capillary hypertension // *J. Clin. Invest.*—1986.—Vol. 77.—P. 797–809.

15. Dworkin L.D., Feiner H.D., Tolbert E. Effects of nifedipine and enalapril on glomerular structure and function in uninephrectomized SHR // *Kidney Int.*—1991.—Vol. 39.—P. 1112–1117.

16. Dworkin L.D., Hostetter T.H., Rennke H.G. et al. Hemodynamic basis for glomerular injury in rats with desoxycorticosterone-salt hypertension // *J. Clin. Invest.*—1984.—Vol. 73.—P. 1448–1461.

17. Foster M.H., Sant G.R., Donohoe J.F. et al. Prolonged survival with a remnant kidney // *Amer. J. Kidney Dis.*—1991.—Vol. 17.—P. 261–265.

18. Fouque D., Laville M., Boissel J. et al. Controlled low protein diets in chronic renal insufficiency: meta-analysis // *Brit. Med. J.*—1992.—Vol. 304.—P. 216–220.

19. Gutierrez-Villet V., Nieto J., Praga M. et al. Focal glomerulosclerosis and proteinuria in patients with solitary kidneys // *Arch. Intern. Med.*—1989.—Vol. 146.—P. 705–709.

20. Hannedouchen T., Landais P., Goldfarb B. et al. Randomized controlled trial of enalapril and B blockers in non-diabetic chronic renal failure // *Brit. Med. J.*—1994.—Vol. 309.—P. 833–837.

21. Higashihara E., Horie S., Takeuchi T. et al. Long-term consequence of nephrectomy // *J. Urol.*—1990.—Vol. 143.—P. 239–243.

22. Hostetter T.H., Meyer T.V., Rennke H.G., Brenner B.M. Chronic effects of dietary protein in the rat with intact and reduced renal mass // *Kidney Int.*—1986.—Vol. 30.—P. 509–517.

23. Hostetter T.H., Olson J.L., Rennke H.G. et al. Hyperfiltration in remnant nephrons: a potentially adverse response to renal ablation // *Amer. J. Physiol.*—1981.—Vol. 241.—F.85–93.

24. Ichikawa I., Yoshida Y., Fogo A. Effect of heparin on the glomerular structure and function of remnant nephrons // *Kidney Int.*—1988.—Vol. 34.—P. 638–644.

25. Kasiske B.L., O'Donnell M.P., Garvis W.J., Keanee W.F. Pharmacologic treatment of hyperlipidemia reduces glomerular

injury in rat 5/6 nephrectomy model of chronic renal failure // *Circ. Res.*—1988.—Vol. 62.—P. 367–374.

26. Kasiske B.L., Kalil R.S.N., Ma J.Z. Effect of antihypertensive therapy on the kidney in patients with diabetes: a meta-regression analysis // *Ann. Intern. Med.*—1993.—Vol. 118.—P. 129–138.

27. Kiprov D.D., Colvin R.V., McCluskey R.T. Focal and segmental glomerulosclerosis and proteinuria associated with unilateral renal agenesis // *Lab. Invest.*—1982.—Vol. 46.—P. 275–281.

28. Lafayette R.A., Mayer G., Park S.K. et al. Angiotensin II receptor blockade limits glomerular injury in rats with reduced renal mass // *J. Clin. Invest.*—1992.—Vol. 90.—P. 766–771.

29. Lebovitz H.E., Wiegmann T.B., Cnaan A. et al. Renal protective effects of enalapril in hypertensive NIDDM: role of baseline albuminuria // *Kidney Int.*—1994.—Vol. 45.—P. 150–155.

30. Lewis E.J., Hunsicker L.G., Bain R.P. et al. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy // *New Engl. J. Med.*—1993.—Vol. 329.—P. 1456–1462.

31. Lhotka K., Eberle H., Konig P. et al. Renal function after tumor enucleation in a solitary kidney // *Brit. Med. J.*—1985.—Vol. 291.—P. 1610–1611.

32. Maschio G., Alberti D., Janin G. et al. Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency // *New Engl. J. Med.*—1996.—Vol. 334.—P. 939–945.

33. Meyer T.W., Anderson S., Rennke H.G. et al. Reversing glomerular hypertension stabilizes established glomerular injury // *Kidney Int.*—1987.—Vol. 31.—P. 752–759.

34. Meyer T.W., Rennke H.G. Progressive glomerular injury after limited renal infarction in the rat // *Amer. J. Physiol.*—1988.—F. 856–862.

35. Mogensen C.E. Early glomerular hyperfiltration in insulin-dependent diabetics and late nephropathy // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*—1986.—Vol. 46.—P. 201–206.

36. Mogensen C.E., Andersen M.J. Increased kidney size and glomerular filtration rate in early juvenile diabetes // *Diabetes.*—1973.—Vol. 22.—P. 706–712.

37. Mogensen C.E., Christensen C.K. Predicting diabetic nephropathy in insulin-dependent patients // *New Engl. J. Med.*—1984.—Vol. 311.—P. 89–93.

38. Nath K.A., Kren S.M., Hostetter T.H. Dietary protein restriction in established renal injury in the rat. Selective role of glomerular capillary pressure in progressive glomerular dysfunction // *J. Clin. Invest.*—1986.—Vol. 78.—P. 1199–1205.

39. Novick A.C., Gephardt G., Guz B. et al. Long-term follow-up after partial removal of a solitary kidney // *New Engl. J. Med.*—1991.—Vol. 325.—P. 1058–1062.

40. Oberle G., Neumann HPH., Schollmeyer P. et al. Mild proteinuria in patients with unilateral kidney // *Klin. Wochenschr.*—1985.—Bd. 63.—S. 1048–1051.

41. Provoost A.P., Brenner B.M. Long-term follow-up of humans with single kidneys: the need for longitudinal studies to assess true changes in renal function // *Current Opinion in Nephrology and Hypertension.*—1993.—Vol. 2.—P. 521–526.

42. Provoost A.P., De K.M., Molenaar J.C. Effect of protein intake on lifelong changes in renal function of rats unilaterally nephrectomized at young age // *J. Lab. Clin. Med.*—1989.—Vol. 114.—P. 19–26.

43. Remuzzi A., Mazerska M., Gephardt G.N. et al. Three-dimensional analysis of glomerular morphology in patients with subtotal nephrectomy // *Kidney Int.*—1995.—Vol. 48.—P. 155–162.

44. Rudberg S., Persson B., Dahlquist G. Increased glomerular filtration rate as a predictor of diabetic nephropathy

thy — an 8-year prospective study // *Kidney Int.*—1992.—Vol. 41.—P. 822–828.

45. Rugiu C., Oldrizzi L., Lupo A. Clinical features of patients with solitary kidneys // *Nephron.*—1986.—Vol. 43.—P. 10–15.

46. Schwietzer G., Gertz K.H. Changes of hemodynamics and glomerular ultrafiltration in renal hypertension of rats // *Kidney Int.*—1979.—Vol. 15.—P. 134–143.

47. Simons J., Provoost A.P., Anderson S. et al. Pathogenesis of glomerular injury in the Fawn Hooded rat. Early glomerular capillary hypertension predicts glomerular sclerosis // *J. Amer. Soc. Nephrol.*—1993.—Vol. 3.—P. 1775–1782.

48. Solomon L.R., Mallick N.P., Lawler W. Progressive renal failure in a remnant kidney // *Brit. Med. J.*—1985.—Vol. 291.—P. 1610–1611.

49. Stahl R.A., Low I., Schoeppe W. Progressive renal failure in a patient after one and two thirds nephrectomy // *Klin. Wochenschr.*—1988.—Bd. 66.—S. 508–510.

50. Thorner P.S., Arbus G.S., Celermajer D.S. et al. Focal segmental glomerulosclerosis and progressive renal failure associated with a unilateral kidney // *Pediatrics.*—1984.—Vol. 73.—P. 806–810.

51. Viberti G., Mogensen C.E., Groop L.C., Pauls J.F. Effect

of captopril on progression to clinical proteinuria in patients with insulin-dependent diabetes mellitus and microalbuminuria // *JAMA.*—1994.—Vol. 271.—P. 275–279.

52. Weinstein T., Zevin D., Gafter U. et al. Proteinuria and chronic renal failure associated with unilateral renal agenesis // *Isr.J.Med.Sci.*—1985.—Vol. 21.—P. 919–921.

53. Zatz R., Dunn B.R., Meyer T.W. et al. Prevention of diabetic glomerulopathy by pharmacological amelioration of glomerular capillary hypertension // *J. Clin. Invest.*—1986.—Vol. 77.—P. 1925–1930.

54. Zatz R., Meyer T.W., Rennke H.G. et al. Predominance of hemodynamic rather than metabolic factors in the pathogenesis of diabetic glomerulopathy // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*—1985.—Vol. 82.—P. 5963–5967.

55. Zeller K., Whittaker E., Sullivan L. Effect of restricting dietary protein on the progression of renal failure in patients with insulin-dependent diabetes mellitus // *New Engl. J. Med.*—1991.—Vol. 324.—P. 78–84.

56. Zucchelli P., Cagnoli L., Casanova S. Focal glomerulosclerosis in patients with unilateral nephrectomy // *Kidney Int.*—1983.—Vol. 24.—P. 649–655.

Поступила в редакцию 08.06.99 г.

© Коллектив авторов, 1999
УДК 612.014:616.611-002.1-018

*С.И.Рябов, И.А.Ракитянская, Наджиб Ваза Абу-Асба, И.К.Клемина,
В.А.Титова, Т.В.Абрамова*

ИММУНОМОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПОЧЕЧНОЙ ТКАНИ У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ

*S.I.Ryabov, I.A.Rakityanskaya, Nagib Waza Abo-Asba, I.K.Klemina,
V.A.Titova, T.V.Abramova*

IMMUNOMORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF THE RENAL TISSUE IN PATIENTS WITH ACUTE GLOMERULONEPHRITIS

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

РЕФЕРАТ

Выделены 4 типа острого пролиферативного гломерулонефрита, основываясь на иммунофлюоресцентном исследовании биопсийной ткани больных: «мезангиальный», «гирляндный», «звездное небо» и «иммунонегативный». Последний тип был описан нами впервые. Одновременно установлена разная степень изменений подоцитов — более выраженная при гирляндном типе и отсутствие — при иммунонегативном. Клинические проявления и исход болезни определяются типом острого пролиферативного гломерулонефрита. Поэтому всем больным с подозрением на острый пролиферативный гломерулонефрит необходимо проводить световую, электронную и иммунофлюоресцентную микроскопию почечного биоптата.

Ключевые слова: острый пролиферативный гломерулонефрит, тип, апоптоз, пролиферация, лимфоидная инфильтрация, цитокины, подоциты.

ABSTRACT

Four types of acute proliferative glomerulonephritis were determined on the basis of immunofluorescent investigations of the biopsy tissue of the patients. They are: mesangial, garland-like, «starry sky» and immunonegative types. We were the first to describe the last one. Different degrees of changes of the podocytes were established simultaneously. The degree was more pronounced in the garland-like type and was absent in the immunonegative one. Clinical manifestations and outcome of the disease are dependent on the type of acute proliferative glomerulonephritis. Therefore the light, electron and immunofluorescent microscopy of the kidney biopate should be performed in all the patients with suspected acute proliferative glomerulonephritis.

Key words: acute proliferative glomerulonephritis, type, apoptosis, proliferation, lymphoid infiltration, cytokines, podocytes.

ВВЕДЕНИЕ

Острый гломерулонефрит (ОГН) является пролиферативным иммунновоспалительным заболеванием почек, связанным с инфекционными антигенами.

В настоящее время считается, что провоцирующим фактором развития заболевания может явиться любая, в том числе и вирусная инфекция.

Роль стрептококка в генезе ОГН резко уменьшилась и на его долю приходится не более 50% случаев [10].

Определенную роль в развитии данного заболевания имеют и генетические факторы [1].

В 1982 г. K.Sorger и соавт. [11] по иммуно-

флюоресцентной картине выделили 3 типа ОГН. При этом авторами найдена связь между иммунофлюоресцентной и клинической картиной заболевания. Работ на данную тему в отечественной литературе не имеется.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Нами обследованы 40 больных, которые наблюдались в течение последних 10 лет. У 28 из них проведено иммуногистохимическое исследование почечного биоптата с использованием моноклональных антител с Fitc меткой фирмы «Dako» (Германия). Одновременно исследовались отложения IgG, A, M, фибриногена, состав лимфоидной инфильтрации (CD4, CD8,

CD25, CD71, HLA-DR-DP-DQ/CD8, TdT), IL-6, IL-6R, IL-8, IL-10, TNF- α , апоптоз (bcl-2) и пролиферация по S-фазе митотического цикла (моноклональное антитело—антибромдеоксиуридин). Кроме световой, проводилась электронная микроскопия с целью изучения функционального состояния подоцитов.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Основываясь на данных, полученных по биопсийному материалу, были выделены следующие типы острого пролиферативного гломерулонефрита (ОПГН) в зависимости от характера отложений иммуноглобулинов:

- 1) «мезангиальный»; 2) «звездное небо»;
- 3) «гирляндный»; 4) «иммунонегативный».

Иммунонегативный тип ОПГН отличался отсутствием отложений каких-либо классов Ig в клубочках и в интерстиции. Полученные данные по частоте встречаемости каждого типа приведены в табл. 1.

Исходя из того, что тип «звездное небо» был представлен всего двумя больными, эта группа не подлежала статистической обработке.

Учитывая, что все типы ОПГН протекают по-разному, то и протеинурия на момент выписки у них различается (табл. 2). Из данных, приведенных в табл. 2, видно, что у больных с

Таблица 1
Соотношение различных типов ОПГН по данным иммунофлюоресцентного анализа биоптатов

Тип ОПГН	Число больных	%
«Мезангиальный»	11	39
«Гирляндный»	7	25
«Звездное небо»	2	7
«Иммунонегативный»	8	29
Всего	28	100

Таблица 2
«Разовая» протеинурия в различных группах больных с ОПГН на момент выписки из стационара

Тип ОПГН	Число наблюдений	Протеинурия на момент выписки
«Мезангиальный»	11	У 4 больных — 0 г/л (36,4%) У 7 больных — $0,49 \pm 0,25$ г/л (63,6%)
«Гирляндный»	7	У 2 больных — 0 г/л (28,6%) У 5 больных — $0,89 \pm 0,60$ г/л (71,4%)
«Звездное небо»	2	0 г/л
«Иммунонегативный»	8	У 4 больных — 0 г/л (50%) У 4 больных — $0,27 \pm 0,18$ г/л (50%)

«иммунонегативным» и «мезангиальным» типом выявляется при выписке из стационара наибольший процент отсутствия протеинурии (50% и 36,4%, соответственно). При «гирляндном» типе только у 28,5% больных при выписке отсутствует протеинурия.

Далее были проведены сравнительный анализ данных состава лимфоидной инфильтрации, отложений цитокинов, оценка пролиферативной активности гломерулярных и интерстициальных клеток и состояние апоптоза.

Анализ проводился отдельно в гломерулярной зоне и в интерстициальном пространстве (табл. 3, 4).

Таблица 3
Иммуногистохимические показатели ткани клубочка при разных типах ОПГН

Исследуемые показатели	Типы ОПГН		
	«Мезангиальный»	«Иммунонегативный»	«Гирляндный»
CD4	0	0	2,25
CD8	0	0	8
CD25	2	0	4,8
CD71	0	0	8
HLA-DR-DP-DQ/CD8	1	3	5,5
My-9	0	0	13,5
IL-10	1,6	1,6	16
IL-6	0	0	1
IL-6R	0	0	2,3
IL-8	0,36	0	0,5
TNF- α	0,2	0	0,5
TdT	0,4	0,3	0
S-фаза (клетки)	5	5	15
Апоптоз	21	19	2

Примечание. Здесь и в табл. 4: CD4, CD8, CD25, CD71, HLA-DR-DP-DQ/CD8, My-9, IL-6R, TdT, S-фаза, апоптоз — абсолютное количество клеток; IL-10, IL-6, IL-8, TNF- α — баллы.

Таблица 4
Иммуногистохимические показатели ткани интерстиция при различных типах ОПГН

Исследуемые показатели	Типы ОПГН		
	«Мезангиальный»	«Иммунонегативный»	«Гирляндный»
CD4	0	0	14
CD8	0	0	14
CD25	1,6	0	15,3
CD71	0	0	3
HLA-DR-DP-DQ/CD8	2,3	2	12
My-9	0	0	22,25
IL-10	0	0	1,3
IL-6	0	0	1
IL-6R	0	0	1,3
IL-8	0,21	0	0
TNF- α	0,20	0	0,5
TdT	0,18	0	0
S-фаза (клетки)	3	2	0
Апоптоз (клетки)	6	6	18

При сравнительном анализе лимфоидного инфильтрата в биоптате почки при разных типах ОПГН обращает на себя внимание отсутствие инфильтрата в клубочке при «мезангиальном» и «иммунонегативном» типах ОПГН. В противоположность при «гирляндном» типе имеется лимфоидный инфильтрат клубочка. Обращает внимание факт нормального содержания у всех больных в периферическом русле ранних лимфоидных элементов, несущих маркерный фермент — терминальную дезоксирибонуклеотидилтрансферазу — TdT+-клетки.

Эти клетки, приобретая трофическую функцию, тем самым участвуют в нормальных процессах физиологической пролиферации в клетках любого гистотипа [4]. Тем не менее, в клубочках эти клетки редко присутствуют при «мезангиальном» и «иммунонегативном» типах, а при «гирляндном» типе всегда отсутствуют. Отложения цитокинов (IL-10, IL-6, IL-8, TNF- α) отсутствуют практически все, кроме незначительного количества IL-10, играющего положительную роль, подавляющего моноцитарно-макрофагальную реакцию, а следовательно, продукцию IL-1, который активно участвует в усилении пролиферации гломерулярных клеток при «иммунонегативном» типе.

При «мезангиальном» типе присутствует незначительное количество IL-10, IL-8, TNF- α . IL-8 является продуктом жизнедеятельности нейтрофилов в клубочке, а TNF- α , который присутствует в очень маленьком количестве, участвует в пролиферативных процессах гломерулярных клеток.

При «гирляндном» типе встречаются отложения всех цитокинов в клубочке, что является следствием пролиферации мононуклеаров в инфильтрате и выбросе во внеклеточное пространство цитокинов (рис. 1). Именно при этом типе отмечается высокая пролиферативная активность гломерулярных клеток (15 клеток в клубочке). В то же время система апоптоза, которая направлена на очищение пролиферирующих гломерулярных клеток, при «гирляндном» типе находится в состоянии депрессии (2 клетки в клубочке).

При «мезангиальном» и «иммунонегативном» типах выявляется противоположная картина — умеренная пролиферация клеток (по 5 клеток в клубочке). Но при этом отмечается активность системы апоптоза, направленная на очищение и восстановление структуры клубочка (21 клетка в стадии апоптоза и 19 клеток в клубочке, соответственно).

Аналогичный сравнительный анализ (лимфоидная инфильтрация, цитокины, пролиферация, апоптоз) был проведен в интерстициальном пространстве при разных типах ОПГН (см. табл. 4).

При анализе состава лимфоидного инфильтрата в интерстициальном пространстве обращает внимание схожесть отсутствия основных мононуклеаров в инфильтрате при «мезангиальном» и «иммунонегативном» типах ОПГН. В очень малом количестве (2 клетки в поле зрения) присутствуют CD8-супрессоры с мембранным антигеном DP-DQ локуса DR системы HLA, что является показателем активности клеток супрессорного фенотипа под влиянием экзогенного антигена, персистирующего в организме больного.

В группе «иммунонегативного» типа полностью отсутствуют TdT+-клетки, обладающие трофической функцией, и все цитокины.

При «мезангиальном» типе из всех исследуемых цитокинов присутствует очень малое содержание IL-8, который является продуктом жизнедеятельности, в первую очередь нейтрофилов.

Процессы пролиферации гломерулярных клеток при «мезангиальном» и «иммунонегативном» типах ОПГН носят одинаковый характер — в пределах физиологической. Аналогично и процесс апоптоза находится в пределах физиологической нормы.

Противоположные данные получены при «гирляндном» типе: богатый лимфоидный инфильтрат, представленный всеми исследуемыми мононуклеарами, отсутствуют только TdT+-клетки. Отмечается большое количество моноцитов — 22–25 в поле зрения. Также имеются отложения IL-10, IL-6, TNF- α .

Пролиферация интерстициальных клеток отсутствует, но при этом выявлена высокая активность апоптоза (18 клеток в поле зрения), что свидетельствует о поражении и гибели интерстиция, гораздо быстрее при «гирляндном» типе (рис. 2).

В связи с этим возникла необходимость посмотреть степень изменения интерстиция и канальцев с выраженностью механизма апоптоза при всех типах ОПГН.

Из данных, приведенных в табл. 5, следует, что самым неблагоприятным типом ОПГН является «гирляндовый», так как именно при этом типе активизируется механизм апоптоза в ин-

Таблица 5
Связь между выраженностью апоптоза в интерстиции и степенью дистрофии эпителия канальцев*

Тип ОПГН	τ	p
«Гирляндовый»	0,58	<0,004
«Мезангиальный»	—	—
«Иммунонегативный»	—	—

*Здесь и далее в табл. 7–14 приведен коэффициент ранговой корреляции Кендала.

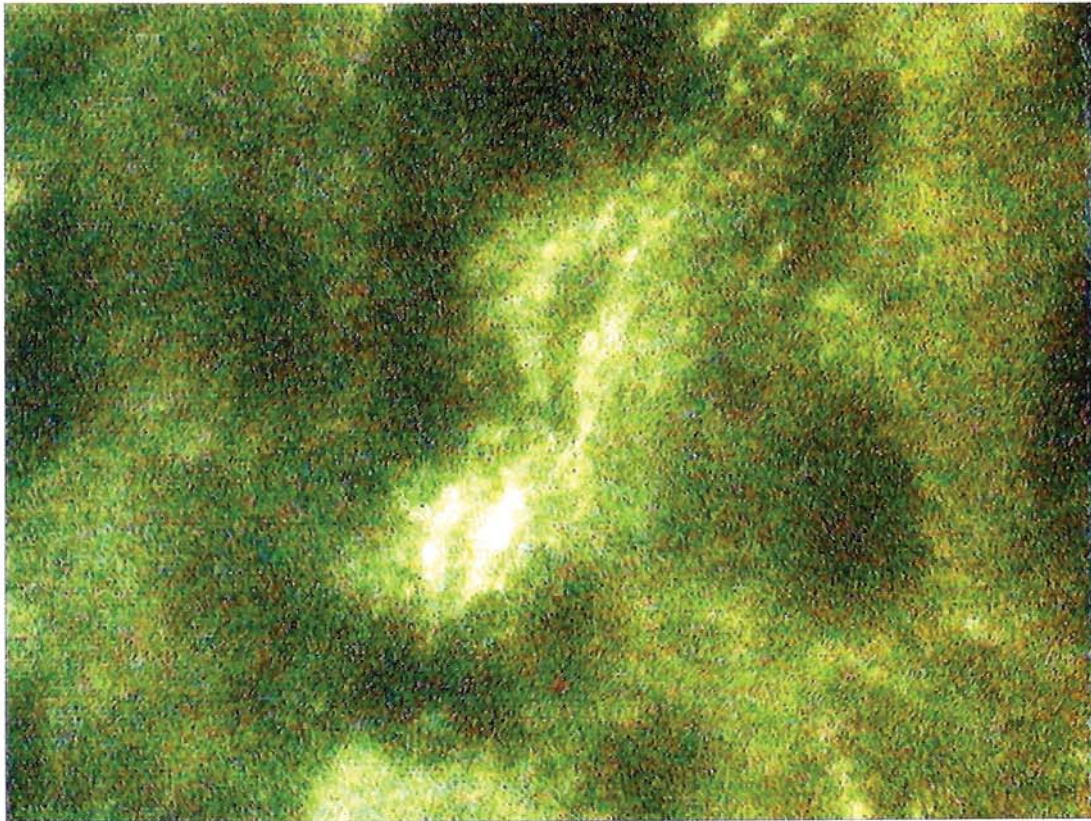


Рис. 1. Внутриклеточное и внеклеточное содержание TNF- α в эпителии канальцев при «гирляндном» типе ОПГН.
Иммунофлуоресцентная микроскопия (TNF- α -Fitc). Ув. 1040.

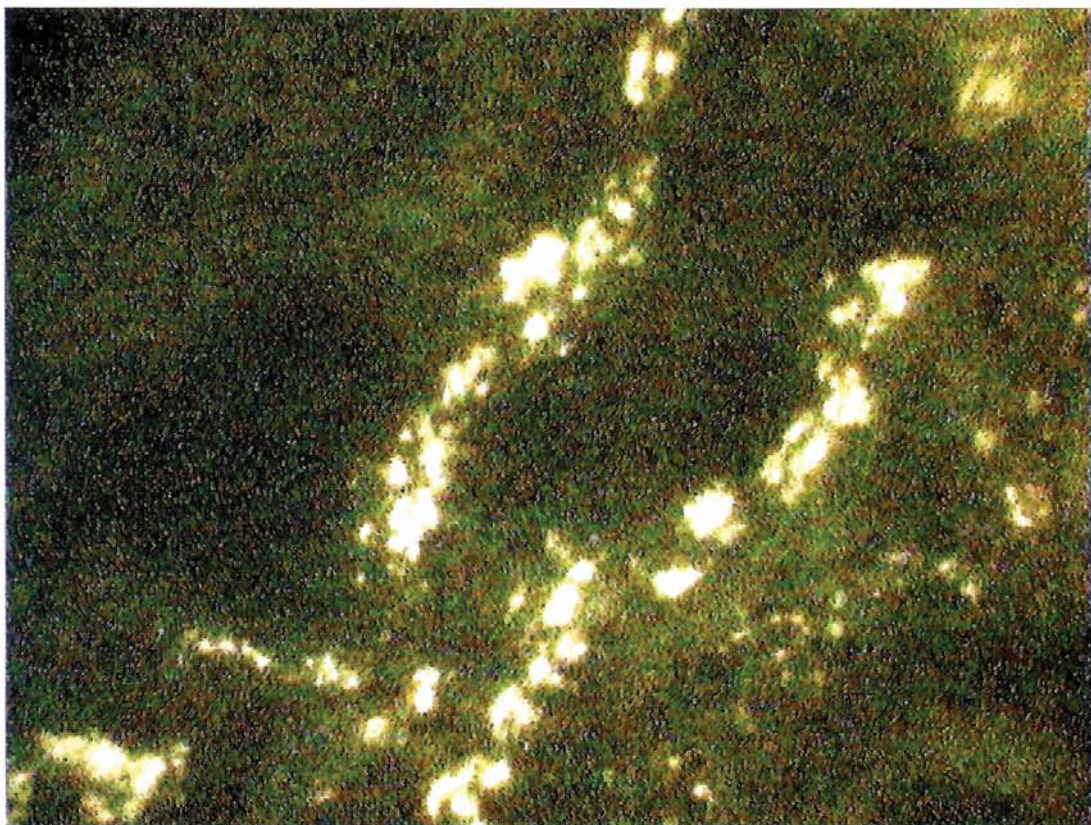


Рис. 2. Клетки эпителия канальцев в состоянии апоптоза при «гирляндном» типе ОПГН.
Иммунофлуоресцентная микроскопия (bcl-2-Fitc). Ув. 1040.

терстиции, что и приводит к более быстрому развитию поражения эпителия канальцев, а соответственно, возможности развития хронизации заболевания. Это подтверждается и отсутствием эпителиальных и интерстициальных клеток в стадии пролиферации.

В момент апоптоза гибнут любые клетки — и тканевые, и присутствующие в составе лимфоидного инфильтрата. Морфологию клетки определить невозможно, так как клеточная смерть наступает очень быстро. Но в пользу нашего предположения говорит тяжесть поражения эпителия канальцев и отсутствие пролиферации. При «мезангиальном» и «иммунонегативном» типах это влияние отсутствует, так как процесс апоптоза в интерстиции имеет физиологический характер.

Таким образом, можно сделать вывод о том, что течение «гирляндного» типа наиболее неблагоприятное, что объясняется выраженной иммунной реакцией в почке: богатый лимфоидный инфильтрат в клубочках и в интерстиции, наличие цитокинов, что свидетельствует об активности иммунопатологической реакции. При «мезангиальном» и «иммунонегативном» типах изменения носят противоположный характер: отсутствие лимфоидного инфильтрата и цитокинов. Кроме того, выявлена физиологическая пролиферация гломерулярных клеток и активный апоптоз, направленный на очищение клубочка, предотвращение развития гиперклеточности и восстановление структуры. В интерстиции апоптоз и пролиферация носят физиологический характер.

В противоположность этому при «гирляндном» типе выявлена активация апоптоза в интерстиции, что свидетельствует о гибели ткани.

Все вместе взятое объясняет неблагоприятный прогноз «гирляндного» типа ОПГН и возможность хронизации, тогда как при других типах возможно наступление выздоровления за счет указанных причин.

Определенный интерес представляет «иммунонегативный» тип ОПГН. При этом варианте в клубочках и в интерстиции ничего не определяется: нет отложений иммуноглобулинов, нет лимфоидного инфильтрата, нет отложений цитокинов, в клубочке и в интерстиции — физиологическая пролиферация клеток нефрона, в клубочках — активный процесс апоптоза.

Отсутствие иммуноглобулинов можно попытаться объяснить усилением процессов фагоцитоза мезангиальными клетками, подоцитами, макрофагами и нейтрофилами.

Процесс апоптоза в клубочке — достаточно активный. Возможно, незначительное количество моноцитов, если они туда мигрировали из крови, тут же уничтожаются. Также процесс

апоптоза в клубочке активно вычищает и восстанавливает структуру клубочков (у 7 больных из 8 — выраженная гиперклеточность). Этот тип ОПГН очень отличается от других по иммунотоморфологической характеристике.

Кроме описанных выше иммунотоморфологических изменений, выявленных методом иммунофлюоресценции при разных типах ОПГН, нами были проанализированы данные электронной микроскопии — в частности, состояние и функциональная активность подоцитов.

Полученные данные проанализированы и представлены в табл. 6.

Таблица 6
Состояние подоцитов при разных типах ОПГН

«Мезангиальный»	«Иммунонегативный»	«Гирляндный»
Подоциты гипертрофированы, с признаками повышенной клеточной активности, содержат липидные включения, вакуоли, микроворсинки. Ножковые отростки деформированы, в большинстве очагово «слиты»	Подоциты не увеличены, ножковые отростки сохранены	Подоциты увеличены, ножковые отростки деформированы и «слиты»

Из данных табл. 6 следует, что при электронной микроскопии имеются четкие различия в состоянии подоцитов при разных типах ОПГН.

Наибольшие изменения отмечаются при «гирляндном» типе. Подоциты увеличены в размерах, ножковые отростки деформированы и «слиты», т. е. происходит утрата экспрессии $\alpha\beta 1$ -интегриновых рецепторов на ножковых отростках, посредством которых подоцит прикрепляется к базальной мембране. В данном случае происходит его отрыв от мембраны. Подоцит теряет свою способность фагоцитировать иммунные комплексы, в результате формируются субэпителиальные депозиты. В ответ подоцит продуцирует ламинин, гепарансульфат протеогликан, коллаген IV, V, которые в виде выростов lamina densa окружают субэпителиальный слой базальной мембраны над депозитами и замуровывают их, погружая в базальную мембрану, вызывая ее утолщение [2, 3].

При «мезангиальном» типе подоциты гипертрофированы за счет увеличения нагрузки, отмечается повышенная клеточная активность, способны к фагоцитозу иммунных комплексов. Полного отрыва ножковых отростков от базальной мембраны не наблюдается, т. е. сохраняется способность к экспрессии $\alpha\beta 1$ -интегриновых рецепторов, посредством которых подоцит прикрепляется к базальной мембране. Часть

субэпителиальных депозитов лизируются мембраноатакующим комплексом C5b—C9 и отдельными фрагментами комплемента, которые подоцит способен секретировать самостоятельно [9]. C5b—C9 также может быть продуктом активации комплемента в клубочке. Нелизированные депозиты погружаются в базальную мембрану. Это осуществляется за счет lamina rara externa и ламинина.

В результате восстанавливается экспрессия $\alpha 3$ -интегриновых рецепторов, что способствует восстановлению нормальной адгезии подоцитов к гломерулярной базальной мембране [7].

Самое благоприятное состояние подоцитов наблюдается при «иммунонегативном» типе ОПГН. Подоциты не изменены, не гипертрофированы, ножковые отростки сохранены, т. е. их функция совершенно сохранна, они фагоцитируют иммунные комплексы, если те попадают в клубочки, очень быстро. Процесс фагоцитоза при этом типе ОПГН хорошо работает у всех типов клеток в клубочке (мезангиальные клетки, нейтрофилы, макрофаги).

Таким образом, и на электронном уровне имеются четкие различия между типами ОПГН.

С целью выяснения связи всех исследуемых показателей в почечной ткани на протеинурию и артериальное давление (АД) на момент выписки больного из стационара был проведен непараметрический корреляционный анализ по Kendall (табл. 7).

Таблица 7
Связь между иммуногистохимическими показателями ткани клубочка и протеинурией

Коррелируемые показатели	τ	p
IgA в мезангии — протеинурия	0,62	<0,01
IgM в мезангии — протеинурия	0,51	<0,02
IgG в мезангии — протеинурия	0,54	<0,01
Фибрин капиллярной петли — протеинурия	0,52	<0,002
CD71 — протеинурия	0,46	<0,02
CD25 — протеинурия	0,45	<0,05
TdT — протеинурия	-0,56	<0,006
S-фаза — протеинурия	0,52	<0,002
Апоптоз — протеинурия	-0,51	<0,05

Из данных, представленных в табл. 7, следует, что отложения IgA, M, G в мезангиальном матриксе влияют на протеинурию в активной стадии заболевания, которая подтверждается и отложениями фибриногена по капиллярным петлям, отражая остроту процесса. Присутствие в клубочке клеток фенотипа CD71 и CD25 также свидетельствует об активности процесса заболевания. Напротив, механизм апоптоза имеет обратную связь с протеинурией, так же как и

присутствие в клубочках TdT+-лимфоидных элементов. Механизм апоптоза направлен на очищение клубочка, значит на выздоровление, так же как и TdT+-клетка, которая отвечает за процессы физиологической регенерации. Если в период остроты заболевания не работают эти два механизма, то процесс выздоровления затягивается и может способствовать хронизации заболевания.

В табл. 8 приведены данные по корреляционной связи между исследуемыми показателями в интерстиции и в эпителии канальцев с протеинурией. Из приведенных данных видно,

Таблица 8
Связь между иммуногистохимическими показателями в интерстициальной ткани, эпителии канальцев и протеинурией

Коррелируемые показатели	τ	p
CD71 — протеинурия	0,49	<0,023
HLA-DR-DP-DQ/CD 8 — протеинурия	0,61	<0,016
IL-6 — протеинурия	0,48	<0,04

что развитию протеинурии способствует присутствие ранних быстро пролиферирующих клеток, несущих на своей мембране рецепторы к трансферрину и секретирующие IL-6, а также клетки супрессорного фенотипа с мембранным антигеном DP-DQ локуса DR системы HLA, стимулированные персистирующим экзогенным антигеном. Присутствие этих клеток и IL-6 в интерстиции оказывает влияние на развитие протеинурии и отражает активность процесса в данный момент времени.

Следующим этапом работы было исследование взаимосвязи иммунологических показателей в клубочке с артериальным давлением (отдельно систолическим и диастолическим). В табл. 9 представлены корреляционные связи с систолическим АД (АДс).

Выявлено влияние отложений IgA, M, G и фибриногена по капиллярным петлям на повышение систолического АД. Сдавление капиллярных петель приводит к первоначальному

Таблица 9
Связь между иммуногистохимическими показателями ткани клубочка и уровнем систолического АД (АДс)

Коррелируемые показатели	τ	p
IgA капиллярной петли — АДс	0,52	<0,02
IgM капиллярной петли — АДс	0,44	<0,02
IgG капиллярной петли — АДс	0,49	<0,01
Фибриноген капиллярной петли — АДс	0,46	<0,01
CD71 — АДс	0,41	<0,05
TdT — АДс	0,62	<0,01

развитию внутривенной гипертензии, а далее к повышению систолического АД, что и отражает активность заболевания.

Влияние моноклеаров фенотипа CD71, так же как и Ig и фибриногена, отражает активность процесса, т. е. воздействует на повышение АДс через поражение структуры клубочка и выработку IL-6.

Выявлена отрицательная корреляционная связь между присутствующими в клубочке ранними лимфоидными элементами, обладающими трофической функцией — TdT+-клетками и АДс. Это имеет свое объяснение, так как TdT+-клетки, присутствуя в клубочке, пытаются поддержать физиологическую регенерацию ткани и восстановить структурные изменения со стороны клубочка, происходящие в остром периоде заболевания.

В табл. 10 приведены данные по исследованию связи иммунных показателей в интерстициальном пространстве с развитием систолического АД.

Таблица 10
Связь между иммуногистохимическими показателями интерстициальной ткани и АДс

Коррелируемые показатели	τ	p
IgA — АДс	0,58	<0,01
IgG — АДс	0,44	<0,05
Фибриноген — АДс	0,56	<0,016
IL-6 — АДс	0,48	<0,01

Полученные результаты по влиянию IgA, IgG, фибриногена и IL-6 на повышение систолического АД также свидетельствуют об активном процессе заболевания, что проявляется повышением давления.

В табл. 11 приведены результаты о влиянии отложений IgG и IgM по эпителию канальцев на повышение систолического АД. Возможно, это связано с механическим сдавлением канальцев и близлежащих сосудов.

Таблица 11
Связь между иммуногистохимическими показателями эпителия канальцев и АДс

Коррелируемые показатели	τ	p
IgG — АДс	0,46	<0,01
IgM — АДс	0,52	<0,01

Далее нами была исследована зависимость между иммуногистохимическими показателями ткани клубочков и повышением диастолического АД (табл. 12).

Из данных таблицы видно, что имеется четкая зависимость между отложениями всех клас-

Таблица 12
Связь между иммуногистохимическими показателями ткани клубочка и диастолическим АД (АДд)

Коррелируемые показатели	τ	p
IgA — АДд	0,52	<0,01
IgM — АДд	0,35	<0,05
IgG — АДд	0,40	<0,02
Фибриноген капиллярной петли — АДд	0,50	<0,01
CD71 — АДд	0,48	<0,02
CD25 — АДд	0,52	<0,01

сов иммуноглобулинов (IgA, M, G), фибриногена по капиллярным петлям клубочка и уровнем диастолического АД (АДд), что может быть отражением активности процесса и приводит к внутривенной гипертензии. Также об активности заболевания свидетельствует связь между клетками фенотипа CD71 и CD25, которые участвуют в поражении ткани и выработке интерлейкинов, с повышением диастолического давления.

Практически аналогичные данные получены и при исследовании влияния иммунологических показателей в интерстиции и в эпителии канальцев на повышение диастолического АД (табл. 13, 14).

Полученные результаты по влиянию отложений иммуноглобулинов M, G и фибриногена в эпителии канальцев на повышение диастолического АД показывают, что оно может быть связано как с активностью процесса, так и с

Таблица 13
Связь между иммуногистохимическими показателями интерстициальной ткани и АДд

Коррелируемые показатели	τ	p
IgA — АДд	0,46	<0,01
IgM — АДд	0,47	<0,01
IgG — АДд	0,40	<0,05
Фибриноген — АДд	0,44	<0,01
CD71 — АДд	0,42	<0,02
IL-6 — АДд	0,46	<0,01

Таблица 14
Связь между иммуногистохимическими показателями в эпителии канальцев и АДд

Коррелируемые показатели	τ	p
IgA — АДд	0,48	<0,01
IgG — АДд	0,46	<0,05
Фибриноген — АДд	0,50	<0,01
CD8 — АДд	0,49	<0,01
CD71 — АДд	0,46	<0,01
CD25 — АДд	0,40	<0,05

механическим сдавливанием канальцев и близлежащих сосудов. Расположенные по эпителию канальцев мононуклеары фенотипов CD8, CD71, CD25 оказывают влияние на повышение АД, так как участвуют в поражении структуры канальцев, которые в метаболическом отношении наиболее активны.

Данные, полученные по изучению иммунологических показателей в интерстициальном пространстве, указывают на влияние IgA, M, G и фибриногена, а также присутствие клеток с маркером CD71, секретирующих IL-6, и самого IL-6 в интерстиции на повышение АД в период остроты процесса.

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, при изучении биоптатов почек больных с ОПГН выявлено наличие 4 типов по данным иммунофлюоресцентного исследования. Кроме описанных ранее трех типов, отмечена группа лиц с отсутствием отложений иммуноглобулинов. Мы сочли возможным назвать их «иммунонегативный» тип. Детальная разработка типа «звездное небо» нами не проводилась в виду малого количества больных (2 человека).

Приведенные данные позволяют обсуждать механизм развития ОПГН. Провоцирующим фактором во всех случаях является какая-либо инфекция. Под влиянием экзогенного антигена происходит формирование иммунных комплексов в периферической крови, которые частично реутилизуются нейтрофилами, а оставшиеся попадают через кровоток в почечную ткань, где и оседают как в клубочке, так и в интерстиции. От характера их локализации и от интенсивности протекающей иммунновоспалительной реакции, от активности пролиферации и апоптоза, состояния фагоцитоза иммунных комплексов мезангиальными клетками, подоцитами, нейтрофилами и макрофагами развиваются четыре различных типа ОПГН.

У больных, имеющих отложения иммуноглобулинов по типу «звездное небо», и у пациентов с «иммунонегативным» вариантом ОПГН через 12 и 24 мес от начала заболевания протеинурия отсутствовала. Для объяснения указанных различий в течении и исходах заболевания нами проанализированы отложения Ig A, M, G, фибриногена, состав лимфоидной инфильтрации, отложения цитокинов, гломерулярная и интерстициальная пролиферация и апоптоз.

При сравнительном анализе этих показателей в биоптате почки стало очевидно, что самый неблагоприятный процесс поражения почечной ткани протекает в группе больных с «гирляндным» типом ОПГН. Как в клубочке, так и в интерстиции присутствует лимфоидный

инфильтрат, наиболее богатый в интерстиции. Обращает внимание присутствие клеток супрессорного фенотипа CD8 с мембранным антигеном DP-DQ локуса DR системы HLA, что свидетельствует о постоянной активации CD8 персистирующим экзогенным антигеном, который не утилизируется в составе иммунных комплексов как в клубочке, так и в интерстиции, т. е. система фагоцитоза не работает в ткани, а соответственно, до момента попадания в ткань, не работает в периферическом русле. Также при этом типе мононуклеары в составе инфильтрата активно синтезируют цитокины во внеклеточное пространство, которые запускают клеточную пролиферацию, но оставаясь до конца не востребованными, по-видимому, из-за избыточной секреции откладываются в ткани. Учитывая выраженные изменения в клубочке и в интерстиции, это приводит к вторичному более интенсивному отложению иммуноглобулинов, которые формируют крупные гранулы и гирлянды, характерные для «гирляндного» типа.

Таким образом, можно говорить о том, что «гирляндный» тип предопределен выраженным поражением интерстиция и клубочка, что в конечном итоге и приводит к более плохому прогнозу заболевания. Характерно, что апоптоз при этом типе ОПГН достаточно активен в интерстиции, что приводит к гибели интерстиция, развитию фиброза и поражению канальцев. В клубочке система очищения и восстановления посредством апоптоза не работает, что подтверждается присутствием лимфоидного инфильтрата и высокой пролиферативной активностью гломерулярных клеток в S-фазе.

При «мезангиальном» типе как в клубочках, так и интерстиции выявлено практически отсутствие мононуклеаров, т. е. можно говорить о пустом инфильтрате, и очень незначительное присутствие цитокинов (IL-10, IL-8). При этом в клубочке пролиферация гломерулярных клеток находится в пределах физиологической нормы, а апоптоз крайне активен, что и приводит к очищению и восстановлению структуры клубочка. В интерстициальной ткани — клеточная пролиферация в пределах нормы, активации апоптоза не выявлено. Все это вместе взятое предопределяет очень умеренное поражение почечной ткани, в результате чего Ig откладываются в мезангиальном матриксе в незначительном количестве, где и фагоцитируются мезангиальными клетками, нейтрофилами. Отсюда и благоприятный прогноз при этой форме заболевания.

Однако наиболее благоприятно протекает ОПГН при «иммунонегативном» типе, что определяется минимальным поражением почечной ткани. В частности, отсутствуют лимфоид-

ный инфильтрат и цитокины в клубочке и в интерстиции, пролиферация клеток нефрона находится в пределах физиологической нормы. В клубочке процесс апоптоза протекает активно, быстро очищая его. Все это вместе взятое предопределяет отсутствие иммуноглобулинов в почечной паренхиме. Если же иммунные комплексы появляются в ткани, то они активно удаляются путем фагоцитоза мезангиальными клетками, подоцитами и макрофагами. В данном случае мезангиальные клетки полностью выполняют функцию фагоцитоза, так как их пролиферация — в пределах «физиологической нормы», а «лишние» клетки сразу очищаются через апоптоз. Поэтому этот вариант — наиболее благоприятный по течению и исходу.

Данные, полученные при электронной микроскопии, подтвердили наши исследования, выявленные методом иммунофлуоресцентного анализа. Все типы ОПГН резко отличаются друг от друга по функциональному состоянию подоцита.

При «гирляндном» типе подоцит практически не работает из-за отрыва ножковых отростков от базальной мембраны и потери экспрессии $\alpha\beta 1$ -интегриновых рецепторов на ножковых отростках, более того, они все «слиты» и деформированы. Отделение подоцитов всегда является ответом на очень сильное повреждение. При патологии повреждается более чем одна клетка, но при этом соседние подоциты не способны закрыть обнаженную поверхность базальной мембраны, так как подоцит не обладает способностью к делению. Обнаженные поля базальной мембраны могут персистировать, обуславливая тяжесть протеинурии, так же как дальнейшие связанные с отделением подоцитов от базальной мембраны повреждения [5, 6].

Связь подоцитов с базальной мембраной осуществляется преимущественно за счет $\alpha\beta 1$ -интегриновых рецепторов, тем не менее не ясно, является ли эта связь единственным механизмом прикрепления подоцитов. Она не разрушается под воздействием этилендиаминтриуксусной кислоты, хотя известно, что интегринавая связь зависит от содержания ионов кальция. Также не влияет на интегринавую связь и специфический белок RDGS, разрушающий связи фибронектина и других лиганд *in vitro* [7]. Возможно, что интегринавые связи — не единственный фактор стабилизации подоцита с базальной мембраной [8].

При «мезангиальном» типе наблюдается гипертрофия подоцитов, что является ответом клетки при структурных повреждениях. Клеточная гипертрофия — результат увеличения нагрузки гиперфильтрацией. Изменения ножковых отростков носят адаптивный характер. Так же и адаптивная гипертрофия развивается в ус-

ловиях увеличения механической нагрузки, в результате увеличивается сила сцепления подоцитов с базальной мембраной.

Способность подоцитов к фагоцитозу служит для очищения мембраны подоцита и гломерулярной базальной мембраны [5].

«Иммунонегативный» тип ОПГН является самым благоприятным для прогноза заболевания и этому соответствует состояние подоцитов. Они не изменены, не гипертрофированы, ножковые отростки сохранены, т. е. подоциты покрывают базальную мембрану, активно участвуют в фагоцитозе без признаков гипертрофии. В этом большую роль играют мезангиальные клетки, так как они не пролиферируют из-за отсутствия пусковых факторов — цитокинов и лимфоидной инфильтрации.

Все приведенные данные свидетельствуют о необходимости иммунофлуоресцентной диагностики ОПГН.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сопоставляя данные этих исследований с клинико-лабораторными изменениями, мы подтвердили мнение о более тяжелом исходе при «гирляндном» типе. Это подтверждалось наличием более высокой протеинурии к моменту выписки из стационара и более высоким АД. Пытаясь объяснить механизмы этого явления, мы провели сопоставление методом иммунофлуоресцентного анализа лимфоидного инфильтрата, цитокинов, иммуноглобулинов, фибриногена, клеточной пролиферации и апоптоза при каждом типе ОПГН и нашли соответствующие зависимости, которые позволяют утверждать, что иммунофлуоресцентные типы ОПГН отражают глубинные истинные иммунологические изменения в почке.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Иллек Я.Ю., Бахiev X.Б., Эмирова А.А. Особенности этиологии и клиники первичного гломерулонефрита у детей // Мед. журн. Узбекистана.—1991.—№ 1.—С. 31–32.
2. Пальцев М.А., Иванов А.А. Возможные механизмы развития гломерулосклероза при нефропатиях различного генеза // Арх. пат.—1994.—№ 6.—С. 13–16.
3. Романенко А.М., Божко Е.Г., Колесник Н.А. Прогнозирование течения острого гломерулонефрита на основании иммунофлуоресцентного и электронно-микроскопического анализа // Люминесцентный анализ в медико-биологических исследованиях. Сб. науч. статей.—Рига, 1986.—С. 231–234.
4. Рябов С.И., Ракитянская И.А. Роль мононуклеаров в поражении нефрона у больных хроническим гломерулонефритом // Нефрология.—1997.—Т. 1, № 2.—С. 45–52.
5. Титова В.А. Роль подоцитов в развитии гломерулосклероза // Нефрология.—1999.—Т. 3, № 2.—С. 7–19.
6. Elger M., Kriz W. Podocytes and the development of segmental glomerulonephritis // Nephrol. Dial. Transplant.—1998.—Vol. 13, № 6.—P. 1368–1373.

7. Mundel P., Kriz W. Structure and function of podocytes: an update // *Anat. Embryol. (Berl.)*.—1995. Vol. 192, № 5.—P. 385–397.
8. Mundel P., Peiser J., Kriz W. Induction of differentiation in culture of rat and human podocytes // *J. Amer. Soc. Nephrol.*—1997.—Vol. 8, № 5.—P. 697–705.
9. Pascual M., Steiner G., Sadallan S. et al. Identification of membrane-bound CR1 (CD35) in human urine: evidence for its release by glomerular podocytes // *J. Exp. Med.*, 1994.—Vol. 179, № 3.—P. 889–899.
10. Rodriguez- Iturbe B. *Clinical Nephrology* // Oxford University Press, 1998.—Vol. 1.—P. 613–524.
11. Sorger K., Gesker M., Hubner E.K. et al. Subtypes of postinfection glomerulonephritis: Synopsis of clinical and pathological features // *Clin. Nephrol.*, 1982.—Vol. 17.—P. 114–128.

Поступила в редакцию 18.09.99 г.

© Коллектив авторов, 1999
УДК 616.611-002-036.12-076-097-037

И.А.Ракитянская, И.И.Трофименко, Т.В.Абрамова, И.К.Клемина

ВЗАИМОСВЯЗЬ ДАННЫХ ИММУНОФЛЮОРЕСЦЕНТНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ТКАНИ ПОЧКИ С КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ. СООБЩЕНИЕ I. ЗНАЧЕНИЕ ОТЛОЖЕНИЙ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ В ТКАНИ ПОЧКИ

I.A.Rakityanskaya, I.I.Trofimenko, T.V.Abramova, I.K.Klemina

THE INTERRELATIONSHIP OF THE DATA OF AN IMMUNOFLUORESCENT INVESTIGATION OF THE KIDNEY TISSUE WITH CLINICO-LABORATORY INDICES IN PATIENTS WITH CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS. COMMUNICATION 1. SIGNIFICANCE OF IMMUNOGLOBULIN DEPOSITIONS IN THE KIDNEY TISSUE

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

РЕФЕРАТ

Целью работы явилось исследование значимости отложений иммуноглобулинов (Ig) A, M, G в ткани почки для течения хронического гломерулонефрита (ХГН) и оценки его активности. Проведено исследование взаимосвязи данных иммунофлюоресценции и клинико-лабораторных данных на момент нефробиопсии у 193 больных с различными морфологическими формами ХГН.

В результате анализа выявлена большая значимость, по сравнению с другими видами иммуноглобулинов, отложений IgM и его связь с наличием высокой активности заболевания (артериальная гипертензия, протеинурия, состояние функции почек), с выраженностью гломерулярного склероза.

Ключевые слова: хронический гломерулонефрит, иммунофлюоресценция, ткань почки, иммуноглобулины A, M, G, отложения, клинико-лабораторные показатели.

ABSTRACT

The aim of the work was to investigate the significance of IgA, M, G in the kidney tissue for the progression of chronic glomerulonephritis (CGN) and assessment of its activity. The interrelationship of the data of immunofluorescent and clinico-laboratory data was investigated at the moment of nephro-biopsy in 193 patients with different morphological forms of CGN. The analysis showed great significance of depositions of IgM as compared with other immunoglobulines, and its relationship with the symptoms of high activity of the disease (arterial hypertension, proteinuria, state of the kidney function) with the degree of glomerular sclerosis.

Key words: chronic glomerulonephritis, immunofluorescence, kidney tissue, immunoglobulines A, M, G, depositions, clinico-laboratory indices.

ВВЕДЕНИЕ

Среди основных показателей, определяющих скорость прогрессирования ХГН и наступления хронической почечной недостаточности (ХПН), общепризнанно выделяют такие клинические и морфологические факторы, как артериальная гипертензия, величина протеинурии, частота обострений, наличие интерстициального склероза, наличие полулуний. Для каждой морфологической формы ХГН харак-

терны свои особенности отложений иммуноглобулинов и фракций комплемента. Однако их значение для течения заболевания остается неясным. Известно, что более тяжелое течение мезангиально-пролиферативного гломерулонефрита (МезПГН) отмечается при наличии отложений IgM в мезангии или, реже, вдоль капиллярной стенки, что позволило выделить IgM-нефропатию. В некоторых случаях с той же распространенностью обнаруживают отло-

жения фракции комплемента C_3 [2, 3]. Ряд авторов выделяют IgG-ассоциированный гломерулонефрит, характеризующийся диффузной мезангиальной пролиферацией, доминирующими IgG-депозитами, различной клинической картиной и относительно доброкачественным прогнозом [6,9]. В отношении развития IgA-нефропатии существует иная точка зрения на патогенез [5, 8].

Клинико-лабораторные особенности ХГН при наличии доминирующих отложений иммуноглобулинов разных классов позволяют предположить их возможную роль в развитии клинических проявлений и течение заболевания в каждом конкретном случае. С целью выявления взаимосвязи клинико-лабораторных проявлений заболевания с выявляемыми при иммунофлюоресцентном исследовании биоптатов почечной ткани отложений иммуноглобулинов проведено настоящее исследование.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Иммунофлюоресцентное исследование нефробиоптата проводили с использованием моноклональных антител к иммуноглобулинам А, М, G с Fitc-меткой («Дако», Германия). Изменение ткани оценивали прямым методом в люминесцентном микроскопе (ЛЮМАМ-Р36, ЛОМО, Россия). Степень свечения оценивалась в баллах (0–3), выделяли мезангиальное, вдоль капиллярных петель клубочка и интерстициальное расположение отложений.

Иммунофлюоресцентному исследованию подвергнуты биоптаты 193 больных с различными морфологическими формами ХГН. В связи с отсутствием на момент проведения обследования моноклональных антител к легким цепям, не была выделена в отдельную группу IgA-нефропатия.

Характеристика больных по морфологическому диагнозу, полу, возрасту, длительности заболевания к моменту нефробиопсии представлена в таблице.

Характеристика больных на момент нефробиопсии

Диагноз	МезПГН (n=124)	МПГН (n=42)	МГН (n=21)	ФСГС (n=6)	Всего (n=193)
Пол:					
мужской	71	27	14	4	116
женский	53	15	7	2	77
Средний возраст больных, годы, $\bar{X} \pm m$	30,98 $\pm$ 1,22	38,52 $\pm$ 2,21	44,77 $\pm$ 3,97	28,51 $\pm$ 4,82	34,16 $\pm$ 1,08
Средний срок заболевания на момент биопсии, годы, $\bar{X} \pm m$	3,85 $\pm$ 0,48	1,47 $\pm$ 0,39	4,19 $\pm$ 1,62	0,66 $\pm$ 0,20	3,27 $\pm$ 0,37

Примечание: МПГН — мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит; МГН — мембранозный гломерулонефрит; ФСГС — фокально-сегментарный гломерулосклероз.

У 128 больных из числа обследованных на момент биопсии регистрировалось обострение заболевания, у 56 — ремиссия. У 107 пациентов при нефробиопсии выявлен гломерулярный склероз разной степени выраженности, у 68 — склероза клубочков не найдено, в остальных 19 нефробиоптатах оценить выраженность гломерулярного склероза по различным причинам не удалось.

Наиболее частой клинической формой на момент нефробиопсии был изолированный мочевого синдром (45,6%), примерно с равной частотой встречались мочевого синдром в сочетании с артериальной гипертензией и нефротический синдром (20,7% и 21,2%, соответственно), реже всего наблюдалось сочетание нефротического синдрома с артериальной гипертензией (12,5%).

У каждого пациента на момент нефробиопсии оценены цифры артериального давления (АД), лабораторные данные (протеинурия, характер мочевого осадка, клинического анализа крови, показатели азотовыделительной функции почек, белкового спектра, концентрация холестерина сыворотки крови) и данные световой микроскопии (наличие и выраженность коркового и интерстициального отека и склероза, мезангиальной пролиферации, дистрофии канальцев, наличие и тяжесть гломерулярного склероза).

Проведено исследование влияния отложений иммуноглобулинов в ткани почки на характер изменения лабораторных показателей в общей группе, при разной активности заболевания (обострение, ремиссия), а также в зависимости от наличия или отсутствия гломерулярного склероза.

Взаимосвязь результатов иммунофлюоресцентного исследования и данных клинико-лабораторного обследования больных проводилась с помощью непараметрического коэффициента корреляции тау (τ) Kendall. Проводилось изучение влияния наличия (0/1) каждого вида отложений на клинико-лабораторные показатели, а при их значимости — интенсивности (1–3) отложений на тот же показатель.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ взаимосвязи отложений иммуноглобулинов А, М, G в ткани почки с цифрами АД выявил, что в группе больных с отсутствием гломерулярного

склероза, при наличии отложений IgM вдоль капиллярных петель клубочка регистрируются более высокие цифры систолического ($\tau=0,50$, $p<0,002$, $n=20$) и диастолического АД ($\tau=0,56$, $p<0,001$, $n=20$).

В общей группе больных с ХГН выявлено отрицательное влияние наличия и интенсивности отложений IgM, при их мезангиальной локализации, на величину клиренса креатинина ($\tau=-0,20$, $p<0,001$, $n=172$) и положительное влияние капиллярных отложений IgG на этот показатель ($\tau=0,31$, $p<0,001$, $n=163$).

При анализе взаимосвязи отложений IgA, IgM, IgG в интерстиции почки с показателями, характеризующими активность болезни (уровнем креатинина сыворотки крови, протеинурией, характером мочевого осадка и цифрами АД), при обострении ХГН выявлена взаимосвязь наличия отложений IgM в интерстиции с более высокими цифрами «разовой» протеинурии ($\tau=0,37$, $p<0,02$, $n=23$).

Анализировали взаимосвязь отложений иммуноглобулинов в интерстиции с активностью заболевания на момент нефробиопсии. Выявлено, что наличие отложений IgA ($\tau=-0,25$, $p<0,004$, $n=63$) и IgG ($\tau=-0,25$, $p<0,004$, $n=62$) характерно для меньшей активности заболевания, что, возможно, отражает стихание активности процесса и переход в ремиссию.

При исследовании связи отложений иммуноглобулинов в клубочке с морфологическими признаками склероза, при обострении ХГН, наличие отложений IgM вдоль капиллярных петель имело положительную корреляционную связь ($\tau=0,52$, $p<0,001$, $n=21$) с развитием гломерулярного склероза.

Далее была проанализирована связь отложений иммуноглобулинов в интерстиции с выраженностью морфологических изменений при обострении ХГН. Наличие интерстициальных отложений IgM влияло на интенсивность коркового ($\tau=0,42$, $p<0,01$, $n=22$) и мозгового ($\tau=0,33$, $p<0,04$, $n=22$) интерстициального отека. Связи с наличием и выраженностью интерстициального склероза не обнаружено. Влияние интерстициальных отложений IgM на выраженность отека, но не склероза, интерстиция позволяет расценивать их наличие как проявление активности ХГН, что подтверждается более высокими цифрами протеинурии у этих больных.

Проведенное исследование позволяет сделать вывод, что наибольшей клинической значимостью для оценки активности ХГН обладает IgM, чьи отложения вдоль капиллярных петель клубочка влияют на тяжесть артериальной гипертензии и на наличие гломерулярного склероза, в мезангиальной области — на величину клиренса креатинина, а в интерстиции —

на уровень протеинурии и на выраженность интерстициального отека. Напротив, при локализации отложений IgG вдоль капиллярных петель, отмечается более высокий клиренс креатинина, а в интерстиции — меньшая активность заболевания.

ОБСУЖДЕНИЕ

Выявление при иммунофлюоресценции в ткани почки депозитов иммуноглобулинов и их особенности при различных морфологических формах гломерулонефрита делает данные иммунофлюоресценции, несомненно, важным фактором при морфологической диагностике в нефрологии.

При исследовании взаимосвязи отложений иммуноглобулинов классов А, М, G при их локализации в клубочке (в мезангии и вдоль капиллярных петель) и в интерстиции с клиническими, лабораторными показателями, признаками гломерулярного склероза и интерстициального отека и склероза оказалось, что наибольшей значимостью обладает IgM. При наличии гломерулярной локализации IgM выявлялся более низкий уровень клиренса креатинина, более высокие цифры артериального давления, большая выраженность гломерулярного склероза. Выявление положительной корреляции отложений IgM с выраженностью артериальной гипертензии выявлено у больных без гломерулярного склероза, что исключает нефросклероз как причину гипертензии в данном случае. Интересно, что в описываемом случае отложения IgM локализуются вдоль капиллярных петель клубочка. В литературе обсуждается возможность повреждающего действия сосудистых депозитов иммуноглобулинов на капиллярную стенку с развитием более тяжелого морфологического повреждения [10]. Учитывая, что IgM имеет самую большую молекулярную массу из сывороточных иммуноглобулинов (900 000) [1], среди возможных объяснений выявленной взаимосвязи может обсуждаться негативное влияние этой крупной молекулы, при её сосудистой локализации, на гемодинамику клубочка с развитием внутриклубочковой гипертензии, а затем, возможно, и гипертензии системной. Хотя, безусловно, масса молекул не является единственным фактором, влияющим на развитие артериальной гипертензии в этом случае.

При выявлении отложений IgM в интерстиции у больных с обострением ХГН отмечена более высокая протеинурия и большая выраженность коркового интерстициального отека, чем у больных без этих отложений, что позволяет расценивать наличие депозитов IgM данной локализации как проявление текущей активности заболевания. В совокупности эти дан-

ные согласуются с данными литературы о более тяжелом гломерулярном повреждении при наличии депозитов IgM в нефробиоптате и о худшей почечной выживаемости [3].

Для IgA связи его отложений в клубочке с какими-либо клинико-лабораторными или морфологическими параметрами в общей группе не выявлено. IgA-нефропатия, как самостоятельное заболевание, по указанной выше причине не рассматривалась, что не позволяет отдельно оценивать значимость отложений IgA при этой болезни. Однако, по данным литературы, при IgA-нефропатии значимыми являются не отложения IgA вообще, а их локализация вдоль капиллярных петель клубочка, как определяющая худший прогноз и большую выраженность клинико-лабораторных проявлений заболевания [4, 7, 9, 10].

Существует мнение как об относительно доброкачественном прогнозе гломерулонефрита при наличии доминирующих депозитов IgG [6, 9], так и о неблагоприятном течении заболевания при наличии диффузных мезангиальных IgG-депозитов [3]. Отсутствие негативных влияний отложений IgG и выявление более высокого клиренса креатинина при их обнаружении вдоль капиллярных петель клубочка, по результатам работы, позволяет расцениваться депозиты IgG как относительно благоприятный фактор для оценки течения ХГН.

Кроме того, отложения IgG и IgA в интерстиции, в отличие от IgM, не связаны, по нашим данным, с активностью болезни и, возможно, являются признаком стихания остроты патологического процесса. Литературных данных об анализе отложений иммуноглобулинов в интерстиции нами обнаружено не было.

Выявленное влияние отложений иммуноглобулинов в ткани почки на клинико-лабораторные и морфологические параметры при ХГН может быть использовано для оценки тяжести и, возможно, прогноза заболевания. Од-

нако механизмы выявленных взаимосвязей нуждаются в дальнейшем исследовании.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный анализ позволяет расценивать наличие отложений IgM как свидетельство текущей активности заболевания и считать его наиболее неблагоприятным из отложений иммуноглобулинов, выявляемых при иммунофлюоресцентном анализе ткани почки при ХГН. Отложения IgA и IgG, по нашим данным, не оказывают столь выраженного негативного влияния и, более того, наличие IgG может в некоторых случаях расцениваться как относительно благоприятный фактор для прогноза ХГН.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Амброзиус Х., Андреас М., фон Баэр Р. и др. Иммунология (справочник).—Киев: Наук. думка, 1981.
2. Коэн А., Наст С. Иммуноопосредованные гломерулопатии // Нефрология.—1998.—Т. 2, № 1.—С. 106–115.
3. Brenner B.M., Rector F.C. The Kidney.—Philadelphia et al.: W.B.Saunders Company.—1996.—(5th ed).—Vol. 2.
4. D'Amico G., Minetti L., Ponticelli C. et al. Prognostic indicators in idiopathic IgA mesangial nephropathy // Quart. J. Med.—1986.—Vol. 59, № 228.—P. 363–378.
5. Galla J.H. IgA nephropathy // Kidney Int.—1995.—Vol. 47.—P. 377–387.
6. Kano K., Ueda Y., Iidaka, Ishimura T. Glomerulonephritis with predominant paramesangial IgG deposition // Pathol. Int.—1996.—Vol. 46, № 4.—P. 306–309.
7. Kobayashi Y., Tateno S., Hiki Y., Shigematsu M. IgA nephropathy : prognostic significance of proteinuria and histological alteration // Nephron.—1983.—Vol. 34.—P. 146.
8. Lai K.N. The cellular immunity and nature of IgA molecules in IgA nephropathy // Contrib. Nephrol.—1993.—Vol. 104.—P. 99–111.
9. Yoshikawa N., Iijima K., Shimomura M. et al. IgG-associated primary glomerulonephritis in children // Clinical Nephrology.—1994.—Vol. 42, № 5.—P. 281–287.
10. Yoshimura M., Kida H., Abe T. et al. Significance of IgA deposits on the glomerular capillary walls in IgA nephropathy // Amer. J. Kidney Dis.—1987.—Vol. 9, № 5.—P. 404–409.

Поступила в редакцию 17.09.99 г.

© Коллектив авторов, 1999
УДК 616.611-002-036.12-076-097-037

И.А.Ракитянская, И.И.Трофименко, Т.В.Абрамова, И.К.Клемина

ВЗАИМОСВЯЗЬ ДАННЫХ ИММУНОФЛЮОРЕСЦЕНТНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ТКАНИ ПОЧКИ С КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ. СООБЩЕНИЕ II. ЗНАЧЕНИЕ ОТЛОЖЕНИЙ ФРАКЦИЙ КОМПЛЕМЕНТА C1q, C3, C4 И C5 В ТКАНЯХ ПОЧКИ

I.A.Rakityanskaya, I.I.Trofimenko, T.V.Abramova, I.K.Klemina

THE INTERRELATIONSHIP OF THE DATA OF AN IMMUNOFLUORESCENT INVESTIGATION OF THE KIDNEY TISSUE WITH CLINICO-LABORATORY INDICES IN PATIENTS WITH CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS. COMMUNICATION II. SIGNIFICANCE OF DEPOSITIONS OF THE C1q, C3, C4 AND C5 COMPLEMENT FRACTIONS IN THE KIDNEY TISSUE

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

РЕФЕРАТ

Проведено исследование значения отложений фракций комплемента C1q, C3, C4 и C5 в ткани почки у больных с хроническим гломерулонефритом (ХГН) для течения заболевания и выраженности его клинко-лабораторных проявлений. Анализировалась взаимосвязь присутствия в ткани фракций комплемента с клинко-лабораторными и морфологическими данными на момент нефробиопсии у 51 больного с ХГН с различными морфологическими формами заболевания. Выявлено, что наличие отложений C3, C4, C5 ассоциируется с более тяжелыми клиническими, лабораторными и морфологическими данными, а при обнаружении отложений C1q, напротив, регистрируются более благоприятные лабораторные показатели. Полученные результаты могут быть использованы при оценке тяжести поражения и прогноза больных с ХГН.

Ключевые слова: хронический гломерулонефрит, иммунофлюоресценция, ткань почки, фракции комплемента C1q, C3, C4, C5, отложения, клинко-лабораторные показатели.

ABSTRACT

The significance of depositions of the fractions of C1q, C3, C4 and C5 complement was investigated in the kidney tissue of patients with chronic glomerulonephritis (CGN) for the progression of the disease and the degree of its clinico-laboratory manifestations. Under analysis was the relationship of the complement fractions present in the tissue with clinico-laboratory and morphological data at the moment of nephrobiopsy in 51 patients with different morphological forms of CGN. It was found that the presence of depositions of C3, C4, C5 was associated with more severe clinical, laboratory and morphological data. On the contrary, in the cases of depositions of C1q more favorable laboratory indices were registered. The results obtained can be used for the assessment of the severity of the disease and for prognosis of patients with CGN.

Key words: Chronic glomerulonephritis, immunofluorescence, kidney tissue, complement C1q, C3, C4, C5 fractions, depositions, clinico-laboratory indices.

ВВЕДЕНИЕ

Данные иммунофлюоресценции в нефрологии играют роль, значение которой трудно переоценить. Наряду с особенностями отложений иммуноглобулинов при разных морфологических формах ХГН, подобные же особенности имеются для отложений различных компонентов комплемента. Тем не менее, их значение для оценки особенностей течения

заболевания и его тяжести остается не определенным.

Значение отложений комплемента демонстрируется в исследованиях, выявляющих их связь с клиническими и гистологическими маркерами тяжести и плохого прогноза при ХГН [2, 8]. Обычно это связывают с наличием отложений C5b-9, C3 и, в меньшей степени, C4 [8,9]. Отложения C1q, напротив, как правило,

наблюдаются при более благоприятном течении заболевания [3, 5]. Однако имеются данные и об отсутствии корреляции между почечной выживаемостью и присутствием в ткани гломерулярных депозитов C1q, C3, C4 [1, 10].

Данное исследование проведено с целью выявления взаимосвязи клинико-лабораторных проявлений заболевания с отложениями выявляемых при иммунофлюоресценции фракций комплемента при ХГН.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Иммунофлюоресцентное исследование нефробиоптата проводили с использованием моноклональных антител к компонентам системы комплемента C1q, C3, C4, C5 с Fitc-меткой («Дако», Германия). Изменение ткани оценивали прямым методом в люминесцентном микроскопе (ЛЮМАМ-Р36, ЛОМО, Россия). Степень свечения оценивалась в баллах (0–3), выделяли мезангиальное, вдоль капиллярных петель клубочка и интерстициальное расположение отложений.

Оценка отложений компонентов комплемента C1q, C3, C4, C5 проведена в нефробиоптатах 51 больного. Среди обследованных 32 пациентов — с мезангиально-пролиферативным гломерулонефритом, 7 — с мембранозно-пролиферативным гломерулонефритом, 11 — с мембранозным гломерулонефритом и 1 больной — с фокально-сегментарным гломерулосклерозом. В 19 случаях клиническая форма заболевания представлена изолированным мочевым синдромом, в 15 — мочевым — в сочетании с артериальной гипертензией, в 8 случаях — нефротическим и в 5 — нефротическим синдромом с артериальной гипертензией.

У всех больных на момент нефробиопсии оценены цифры артериального давления (АД), лабораторные данные (протеинурия, характер мочевого осадка, клинического анализа крови, показатели азотовыделительной функции почек, белкового спектра, концентрация холестерина сыворотки крови) и данные световой микроскопии (наличие и выраженность коркового и мозгового интерстициальных отека и склероза, мезангиальной пролиферации, дистрофии канальцев, наличие и тяжесть гломерулярного склероза).

Проведено исследование влияния отложений фракций комплемента в ткани почки на характер изменения лабораторных показателей в общей группе, при разной активности заболевания (обострение, ремиссия), а также при наличии и отсутствии гломерулярного склероза.

Взаимосвязь результатов иммунофлюоресцентного исследования и данных клинико-лабораторного обследования больных проводи-

лась с помощью непараметрического коэффициента корреляции тау (τ) Kendall. Проводилось изучение влияния наличия (0/1) каждого вида отложений на клинико-лабораторные показатели, а при их значимости — интенсивности (1–3) отложений на тот же показатель.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ влияния отложений фракций комплемента C1q, C3, C4, C5 различной локализации на уровень АД выявил, что наличие отложений C4-компонента комплемента вдоль капиллярных петель клубочка обуславливает более высокие цифры диастолического АД ($\tau=0,29$, $p<0,04$, $n=28$).

В группе с отсутствием гломерулярного склероза при отложениях C3 и C4 вдоль капиллярных петель отмечались более высокие цифры систолического и диастолического АД (табл. 1).

Таблица 1
Влияние отложений C3- и C4-фракции комплемента вдоль капиллярных петель на цифры артериального давления в группе с отсутствием гломерулярного склероза

Коррелируемые показатели	n	τ	p
C3 капиллярной петли 0/1 — систолическое АД	17	0,43	<0,02
C3 капиллярной петли 0/1 — диастолическое АД	17	0,49	<0,01
C4 капиллярной петли 0/1 — систолическое АД	10	0,49	<0,05
C4 капиллярной петли 0/1 — диастолическое АД	10	0,49	<0,05

В группе с наличием гломерулярного склероза наличие отложений C5-фракции комплемента вдоль капиллярных петель оказывают положительное влияние на уровень систолического артериального давления ($\tau=0,41$, $p<0,03$, $n=16$).

В общей группе больных с ХГН при наличии отложений C1q-фракции комплемента являются лучшие показатели азотовыделительной функции почек (уровень креатинина сыворотки крови и клиренс креатинина крови). Подобная же закономерность отмечена и в группе с отсутствием гломерулярного склероза. Наличие же и интенсивность отложений C3-фракции комплемента в мезангии, напротив, характеризовало более высокие цифры креатинина сыворотки крови (табл. 2, 3).

В группе с наличием склероза клубочков, при наличии отложений фракции C5 вдоль капиллярных петель определялся более низкий клиренс креатинина крови ($\tau=-0,40$, $p<0,04$, $n=15$).

Таблица 2
Влияние отложений фракций комплемента
на лабораторные показатели активности ХГН

Коррелируемые показатели	n	τ	p
C1q капиллярной петли 0/1 — креатинин сыворотки крови	27	-0,30	<0,04
C1q капиллярной петли 0/1 — клиренс креатинина	25	0,28	<0,05
C3 мезангий 0/1 — креатинин сыворотки крови	46	0,24	<0,03
C3 мезангий 1-3 — креатинин сыворотки крови	45	0,25	<0,02

Таблица 3
Влияние отложений фракций комплемента
на лабораторные показатели активности ХГН в группе
с отсутствием гломерулярного склероза

Коррелируемые показатели	n	τ	p
C1q капиллярной петли 0/1 — креатинин сыворотки крови	10	-0,52	<0,04
C1q капиллярной петли 0/1 — клиренс креатинина	9	0,68	<0,02
C1q капиллярной петли 1-3 — клиренс креатинина	7	0,63	<0,05

Связи отложений фракций комплемента с характером мочевого осадка не выявлено.

Также был проведен анализ влияния отложений компонентов комплемента различных локализаций на выраженность морфологических изменений в почке.

Наличие отложений C1q вдоль капиллярных петель выявляет отрицательную связь с выраженностью коркового интерстициального склероза и, таким образом, может быть расценено как фактор, не влияющий на развитие склеротических изменений и, следовательно, прогностически благоприятный. Фактором, ассоциирующимся с большей выраженностью коркового склероза, представляется локализация C3 вдоль капиллярных петель клубочка. Наличие и интенсивность отложений C3 в мезангии коррелируют с выраженностью коркового отека и, возможно, характеризуют остроту процесса (табл. 4).

Суммируя изложенные данные, можно заключить, что наличие фракции C1q характеризуется более низкими цифрами креатинина крови, более высоким клиренсом креатинина крови, менее выраженным корковым интерстициальным склерозом. Для других исследуемых компонентов комплемента выявлены негативные влияния на клинико-лабораторные показатели. Наличие C3 в области капиллярных петель сопровождается более высоким АД и большей

выраженностью коркового интерстициального склероза. Присутствие отложений C3 в мезангии характеризуется повышением уровня креатинина крови, а также наличием и большей интенсивностью коркового отека, видимо, отражая высокую активность болезни. Наличие отложений C5 вдоль капиллярных петель сопровождается снижением клиренса креатинина крови. Независимо от вида фракции комплемента, кроме C1q, их локализация вдоль капиллярных петель клубочка, в отличие от мезангиальной, является фактором, способствующим развитию артериальной гипертензии, однако, более значимой оказываются фракции C4 и C3.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенный анализ взаимосвязи отложений фракций комплемента в ткани почки с клинико-лабораторными и морфологическими показателями позволяет сделать вывод о значимости некоторых из них. Обнаружено разное значение не только отдельных фракций комплемента, но и их локализации в клубочке. Выявляется связь C3-, C4- и C5-фракций с выраженностью артериальной гипертензии. Причем, при их именно капиллярной локализации отмечаются более высокие цифры АД. Для C3 и C4 эта зависимость определяется у больных без наличия гломерулярного склероза, который сам может быть причиной артериальной гипертензии. Возможно, что сосудистое расположение этих молекул, при определенных условиях, оказывает влияние на гемодинамику клубочка, что, в свою очередь, является одним из факторов, влияющих на цифры системного АД.

Кроме того, негативное влияние фракции C5, при её локализации вдоль капиллярных петель клубочка, проявляется не только в отношении цифр АД, но также и в отношении величины клиренса креатинина. Отложения C5, являясь компонентом мембраноатакующего комплекса C5b-9, реализующим цитолитическое

Таблица 4
Влияние отложений фракций комплемента
на морфологические показатели

Коррелируемые показатели	n	τ	p
C1q капиллярной петли 0/1 — корковый интерстициальный склероз	23	-0,30	<0,05
C1q капиллярной петли 1-3 — корковый интерстициальный склероз	14	-0,60	<0,003
C3 мезангий 0/1 — корковый интерстициальный отек	44	0,32	<0,003
C3 мезангий 1-3 — корковый интерстициальный отек	25	0,50	<0,001
C3 капиллярной петли 0/1 — корковый интерстициальный склероз	40	0,39	<0,001

действие каскада активации комплемента, вероятно, отражают его повреждающее действие на мембрану и обуславливают выявляемую тяжесть клинко-лабораторных проявлений.

При отложении С3 вдоль капиллярных петель клубочка регистрируются более высокие цифры АД и более выраженный корковый интерстициальный склероз, при мезангиальной их локализации — более высокий уровень креатинина сыворотки крови и большая интенсивность коркового интерстициального отека. Последние два фактора могут быть расценены как свидетельство обострения. Согласно данным литературы, наличие отложений С3 ассоциируется не только с более тяжелым морфологическим поражением почек, но и с большей тяжестью клинических проявлений заболевания [2, 4, 6—8]. При динамическом исследовании нормализация анализов мочи ассоциировалась с исчезновением депозитов С3 в биоптате [4, 6, 7].

При обнаружении отложений С1q, независимо от наличия склероза клубочков, у больных отмечались более благоприятные показатели, характеризующие функцию почек (клиренс креатинина и содержание креатинина в сыворотке крови). При морфологическом исследовании у этих больных отмечена меньшая тяжесть коркового интерстициального склероза. Полученные нами результаты соответствуют данным литературы, согласно которым наличие С1q при различных формах гломерулонефрита ассоциируется с лучшим клиническим исходом заболевания [3, 5].

Таким образом, результаты проведенной работы представляют интерес для диагностики и решения вопроса о прогнозе больных. Однако механизмы, лежащие в основе выявленных зависимостей, требуют уточнения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный анализ позволяет оценивать наличие отложений фракций комплемента С3, С4, С5, как оказывающих неблагоприятное воздействие на тяжесть клинко-лабораторных

проявлений и морфологические признаки склероза. Отложения же С1q не оказывают отрицательного влияния на оцениваемые клинические и морфологические показатели.

Таким образом, приведенные данные демонстрируют значимость отложений фракций комплемента не только для диагностики отдельных форм ХГН по характеру их отложений в ткани почки, но и для его течения, тяжести клинических проявлений и, возможно, прогноза заболевания.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Chida Y., Tomura S., Takeuchi J. Renal survival rate of IgA nephropathy // *Nephron*.—1985.—Vol. 40.—P. 189–194.
2. Clarkson A.R., Seymour A.E., Thompson A.J. et al. IgA nephropathy: a syndrome of uniform morphology, diverse clinical features and uncertain prognosis // *Clin. Nephrol.*—1977.—Vol. 8.—P. 459–471.
3. Davenport A., Maciver A.G., Mackenzie J.C. C1q nephropathy: do C1q deposits have any prognostic significance in the nephrotic syndrome? // *Nephrol. Dial. Transplant.*—1992.—Vol. 7, № 5.—P. 391–396.
4. Hara M., Yoshida R., Inaba S. et al. C3 deposition in IgA nephropathy in children and adolescents // *Acta Paediatrica Japonica, Overseas Edition*.—1991.—Vol. 33, № 3.—P. 335–344.
5. Kuwano M., Ito Y. et al. A case of congenital nephrotic syndrome associated with positive C1q immunofluorescence // *Pediatric Nephrology*.—1993.—Vol. 7, № 4.—P. 281–287.
6. Montinaro V., Gesualdo L., Ranieri E. et al. Renal cortical complement C3 gene expression in IgA nephropathy // *J. Amer. Soc. Nephrol.*—1997.—Vol. 8, № 3.—P. 415–425.
7. Oren R., Laufer J., Goldberg I. et al. C3, C4, factor B and HLA-DR alpha mRNA expression in renal biopsy specimens from patients with IgA nephropathy // *Immunology*.—1995.—Vol. 86, № 4.—P. 575–583.
8. Rautberg E.W., Lieberknecht H.M., Wingen M., Ritz E. Complement membrane attack (MAC) in idiopathic IgA glomerulonephritis // *Kidney Int.*—1987.—Vol. 35.—P. 820–829.
9. Sheerin N.S., Springall T., Carroll M.C. et al. Protection against anti-glomerular basement membrane (GBM)-mediated nephritis in C3- and C4-deficient mice // *Clin. Experim. Immunology*.—1997.—Vol. 110, № 3.—P. 403–409.
10. Soejima M. Clinical course of IgA nephropathy. A correlative study between renal histology and clinical features // *Fukuoka Acta Med.*—1987.—Vol. 78, № 9.—P. 455–464.

Поступила в редакцию 17.09.99 г.

© Коллектив авторов, 1999
УДК 616.61-008.64-085.38-073.27:616.633-001.573

А.Ш.Румянцев, А.Г.Кучер, Е.В.Григорян

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДИКИ ОДНОПУЛОВОЙ МОДЕЛИ КИНЕТИКИ МОЧЕВИНЫ ДЛЯ ОЦЕНКИ ВЫРАЖЕННОСТИ КАТАБОЛИЗМА БЕЛКА У ДИАЛИЗНЫХ БОЛЬНЫХ

A.Sh.Rumyantsev, A.G.Kucher, E.V.Grigoryan

THE USE OF UREA KINETIC MODELING FOR THE ESTIMATION OF PROTEIN CATABOLISM IN CHRONIC HEMODIALYSIS PATIENTS

Кафедра пропедевтики внутренних болезней, курс нефрологии и диализа Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова

РЕФЕРАТ

У 113 стабильных больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН) оценивали пищевой статус и скорость катаболизма белка во время гемодиализа (ГД) и в междиализный период. Наличие белково-энергетической недостаточности (БЭН) различной степени тяжести выявлено в 74% случаев. При легкой степени БЭН преобладающей ее формой была смешанная, а при среднетяжелой — маразм. При адекватном ГД ведущей причиной маразма был интрадиализный гиперкатаболизм белков. Смешанная форма развивалась при сочетании протеинурии и/или низкой скорости синтеза белка с увеличением скорости его деградации.

Ключевые слова: гемодиализ, белково-энергетическая недостаточность, модель кинетики мочевины.

ABSTRACT

The nutritional status and the protein catabolism rate were estimated in 113 stable patients with ESRD during dialysis sessions and at interdialytic periods. The presence of protein energy malnutrition (PEM) of various degrees was detected in 74% of the cases. In patients with a mild degree of PEM the mixed form prevailed while the medium degree was characterized by marasmus. In cases with adequate hemodialysis the main cause of marasmus was the intradialytic hypercatabolism. The mixed form developed in combination of proteinuria and/or low rate of protein synthesis with a higher rate of its degradation.

Key words: hemodialysis, protein-energy malnutrition, urea kinetic modeling.

ВВЕДЕНИЕ

Обмен белка является предметом постоянного пристального внимания нефрологов. Многочисленными исследованиями показано, что выраженность катаболизма белков оказывает существенное влияние на длительность и качество жизни диализных больных [11, 12, 15]. В связи с этим предложен широкий спектр способов оценки белкового обмена, от антропометрии до различных математических моделей. Последние подкупают возможностью не только констатировать наличие белково-энергетической недостаточности (подход качественный), но и дают возможность решить вопрос о конкретных способах ее коррекции (подход количественный).

Несмотря на разнообразие математических формул, предложенных для расчетов, в их основе чаще всего лежит однопуловая модель кинетики мочевины. Она предполагает равномерное распределение мочевины в средах организма. С одной стороны, в этом ее прелесть, так как для

того, чтобы дать конкретные рекомендации больному, необходимо знание элементарных параметров и наличие микрокалькулятора. С другой стороны, к ее недостаткам можно отнести трудности точного определения объема распределения мочевины.

Мы, как и многие другие авторы, не избежали искушения попытаться найти оригинальное решение проблемы оценки белкового катаболизма. При этом предметом особого интереса послужила сама процедура гемодиализа (ГД).

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследовали 113 больных с хронической почечной недостаточностью, получающих лечение хроническим ГД в отделении гемодиализа НИИ нефрологии СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова.

Бикарбонатный диализ проводили на аппаратах фирм «Althin», «Gambro», «Braun», «Freze-nius» длительностью 12–15 ч в неделю, с использованием воды, очищенной методом обрат-

ного осмоса на аппарате фирмы «Millipore». Использовали отечественные и зарубежные диализаторы с площадью поверхности 1,0–1,5 м². Скорость кровотока составляла в среднем 250 мл/мин, скорость потока диализата — не более 500 мл/мин. Адекватность диализной процедуры определяли по J.T.Daugirdas [10]. Пищевой статус больных оценивали по G.L.Bilbrey, T.L.Cohen [9], данным антропометрии, учитывали концентрацию общего белка и альбумина крови. Для определения скорости катаболизма белка применяли однопуловую модель кинетики мочевины: в междиализный период по рекомендациям J.A.Sargent, F.A.Gotch [13], а во время процедуры ГД — по собственной оригинальной формуле [5]. Потребление пищевого белка оценивали с учетом пищевых дневников.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В табл. 1 и 2 приведена клинико-лабораторная характеристика обследованных больных.

Таблица 1
Клиническая характеристика больных ($\bar{X} \pm m$)

Показатель	Значение
М/Ж	64/49
Возраст, годы	41,3 $\pm$ 11,1
Активность течения болезни, баллы	1,56 $\pm$ 0,33
Длительность болезни, годы	16,2 $\pm$ 4,2
Длительность АГ, годы	9,5 $\pm$ 3,7
Длительность ХПН, годы	6,1 $\pm$ 1,5
Длительность ГД, мес	41,2 $\pm$ 12,7
М/Д прибавка массы тела, кг	2,78 $\pm$ 0,52
КТ/V, усл. ед.	1,21 $\pm$ 0,04
Частота ИБС (есть/нет)	59/54
Индекс Кетле, кг/м ²	22,3 $\pm$ 3,9
Объем гемотрансфузий, мл/год	1275 $\pm$ 997
Индекс тяжести анемии, усл. ед.	17,9 $\pm$ 10,5
Систолическое АД, мм рт. ст.	139,0 $\pm$ 22,3
Диастолическое АД, мм рт. ст.	87,1 $\pm$ 14,9

Таблица 2
Лабораторная характеристика больных ($\bar{X} \pm m$)

Показатель	Значение
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	2,37 $\pm$ 0,32
Ретикулоциты, %	0,65 $\pm$ 0,31
Гематокрит, %	23,8 $\pm$ 3,2
Гемоглобин, г/л	75,7 $\pm$ 10,3
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	191 $\pm$ 27
Общий белок, г/л	67,3 $\pm$ 6,5
Альбумин, г/л	37,4 $\pm$ 3,8
Креатинин, ммоль/л	1,03 $\pm$ 0,17
Мочевина, ммоль/л	25,1 $\pm$ 4,3
Калий, ммоль/л	5,52 $\pm$ 0,71
Натрий, ммоль/л	137,2 $\pm$ 3,0
Кальций, ммоль/л	0,98 $\pm$ 0,07
Фосфор, ммоль/л	2,12 $\pm$ 0,56
Железо, мкмоль/л	23,6 $\pm$ 10,9
Трансферрин, мкмоль/л	65,1 $\pm$ 19,9
Холестерин, ммоль/л	4,1 $\pm$ 0,8
Мочевая кислота, ммоль/л	0,80 $\pm$ 0,13

Среди них было 64 мужчины и 49 женщин в возрасте от 21 до 68 лет. Основным заболеванием у 77% являлся хронический гломерулонефрит, у 18% — хронический пиелонефрит и у 5% — поликистоз почек. Активность течения заболевания, в соответствии с рекомендациями С.И.Рябова, В.В.Ставской [7], оценивали как среднюю, что определяло относительно большую длительность болезни. Артериальная гипертензия у наших пациентов развивалась в среднем за 5–7 лет до развития ХПН. К моменту начала исследования лечение гемодиализом проводилось около 3,5 лет. В группу вошли пациенты с адекватным ведением ГД, так как «доза диализа» (КТ/V) превышала 1,2. Клинические проявления ИБС отмечались у половины больных, несмотря на относительно молодой возраст, умеренную артериальную гипертензию, а также нормальную концентрацию холестерина крови. Величина индекса Кетле позволяла думать о том, что в целом пищевой статус группы был удовлетворительным. Артериальная гипертензия была выражена умеренно и корригировалась среднетерапевтическими дозами гипотензивных препаратов.

Клинические и лабораторные данные свидетельствовали о наличии анемии средней степени тяжести. Параметры, косвенно характеризующие запасы белка в организме (концентрация общего белка и альбумина крови), в среднем колебались в пределах нормальных значений. Уровень азотистых показателей соответствовал ХПН IIIa ст. Выраженной дизэлектролитемии не отмечалось. Показатели обмена железа были скорригированы назначением препаратов железа per os.

Несмотря на кажущееся благополучие пациентов, у большинства из них были выявлены признаки белково-энергетической недостаточности. Так, у 47% отмечалась БЭН легкой степени, у 27% — средней степени тяжести и лишь у 26% — она отсутствовала. Отмечалась прямая зависимость между выраженностью БЭН и возрастом ($r=+0,47$, $p<0,01$), длительностью ГД-лечения ($r=+0,41$, $p<0,01$), наличием нефротического синдрома в анамнезе ($r=+0,29$, $p<0,01$), мужским полом ($r=+0,21$, $p<0,05$).

Эксперты ВОЗ рекомендуют выделять 3 формы БЭН: маразм, квашиоркор и смешанную. Среди наших пациентов с легкой степенью БЭН преобладающей формой была смешанная: 57% и 43% ($p>0,1$), тогда как при среднетяжелой преобладал маразм: 63% и 37%, соответственно ($p<0,05$).

У пациентов без БЭН скорость катаболизма белка во время процедуры диализа практически не отличалась от расчетной. В междиализный период скорость катаболизма белка соответство-

вала потреблению белка по пищевым дневникам ($r=+0,73$, $p<0,001$). У больных с маразмом скорость катаболизма белка во время сеанса диализа увеличивалась в 6–8 раз, а в междиализный период — не отличалась от предыдущей группы. При смешанной форме БЭН в большинстве случаев реальная скорость катаболизма белка во время диализа была ниже расчетной, а в междиализный период ниже, чем у пациентов без БЭН: $1,35\pm 0,11$ и $1,01\pm 0,12$ г/(кг·ч), $p<0,05$.

Наличие маразма коррелировало с возрастом ($r=+0,53$, $p<0,01$), мужским полом ($r=+0,49$, $p<0,01$), длительностью ГД ($r=+0,60$, $p<0,005$), скоростью катаболизма белка во время сеанса ГД ($r=+0,75$, $p<0,001$).

Смешанная форма БЭН имела связь с протеинурией ($r=+0,52$, $p<0,01$), длительностью ГД ($r=-0,49$, $p<0,01$), возрастом ($r=-0,33$, $p<0,05$), скоростью катаболизма белка во время сеанса ГД ($r=-0,51$, $p<0,01$) и в междиализный период ($r=-0,38$, $p<0,01$).

ОБСУЖДЕНИЕ

К основным причинам развития БЭН у диализных больных относят обычно следующие три [14]:

1) клинические (плохой аппетит, «плохой диализ», сопутствующие заболевания);
2) психологические (незнание о содержании белка в продуктах, низкая прибавка массы тела в междиализный период);

3) социальные (необходимость в посторонней помощи при приготовлении пищи и/или при покупке продуктов).

В настоящем исследовании мы попытались по возможности исключить первые две и свести к минимуму третью. Однако даже в этом случае отсутствие БЭН зарегистрировано менее, чем у трети больных.

В чем же проблема? Ведь хорошо известно, что на додиализном этапе применение малобелковой диеты с содержанием белка 0,6 г/кг массы тела в течение 2–3 лет, а иногда и более не приводит к значимому ухудшению пищевого статуса. С момента начала ГД количество белка в диете увеличивается в 2 раза, однако у многих пациентов довольно быстро развивается БЭН.

Некоторые из причин, влияющих на пищевой статус, хорошо известны: возраст, мужской пол, длительность ГД, «плохой диализ», недостаточное количество белка в диете. Вместе с тем, не стоит сбрасывать со счетов скорость катаболизма белка во время самой процедуры ГД.

Как было показано ранее, в исследовании с альбумином, меченным ^{131}I , в том случае, когда истинная скорость катаболизма белка ниже расчетной, синтез альбумина у диализных больных

резко подавлен [4]. Это позволяет предложить следующую схему развития форм БЭН.

В дебюте диализной терапии достаточно сильно сказывается влияние факторов додиализного периода [1]. К ним можно отнести в первую очередь протеинурию, которая приводит к истощению пула плазменных белков [2], а также малобелковую диету, способствующую снижению мышечной массы тела [8]. В подобной ситуации даже небольшое увеличение катаболизма белка во время процедуры ГД не компенсируется стандартно рекомендуемой диетой, содержащей белок в дозе 1,2 г/кг массы тела. Результат — развитие смешанной формы БЭН.

Через 1–2 года у диализных больных развивается анурия, т. е. исчезает серьезная причина потери висцеральных белков. Все отчетливее прослеживается влияние усиления диализного (в 8–10 раз) катаболизма на деградацию белков соматических [6]. Результат — развитие маразма.

Среди обследуемых не было зарегистрировано ни одного случая квашиоркора, что может быть связано с особенностями сформированной группы. Однако, с теоретической точки зрения, трудно представить, какие причины могли бы привести к квашиоркору, как изолированной форме БЭН, при длительном адекватном лечении ГД.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При оценке пищевого статуса диализных больных, получающих адекватный диализ, основное внимание справедливо уделяют количеству белка в диете. Известно, что его недостаток приводит к увеличению скорости деградации экспортируемых из печени белков [3] и, как следствие, к снижению пула соматических белков. Вместе с тем, как показано в настоящем исследовании, необходимо учитывать степень катаболизма белка во время процедуры диализа. Недостаточная его коррекция сопровождается уменьшением запасов висцеральных белков.

С течением времени комбинация обеих причин вызывает БЭН. Коррекция диеты приводит к хорошим результатам не у всех больных именно в силу недооценки важности диализного гиперкатаболизма белков. Использование предлагаемого нами подхода может помочь снизить частоту БЭН у больных на ГД.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Волков М.М. Влияние течения заболевания почек до диализа на результаты гемодиализной терапии // Автореф. дис....канд. мед. наук.—СПб., 1998.
2. Кожевников А.Д., Козлов В.В., Румянцев А.Ш. Особенности белкового обмена при нефротическом синдроме // Нефротический синдром / С.И.Рябов.—СПб.: Гиппократ, 1992.—С. 215–225.

3. Мальцев Г.Ю., Гаппаров М.М. Адаптация обновленных белков печени крыс к пищевому белку с низкой биологической ценностью // *Вопр. мед. химии.*—1995.—Т. 41, № 2.—С. 29–32.
4. Румянцев А.Ш., Дегтерева О.А., Кучер А.Г., Костерева Е.М. Сравнение математического и радиоизотопного методов оценки белкового катаболизма у диализных больных // *Диализное лечение больных с ХПН — рабочее совещание главных нефрологов и заведующих отделениями хронического гемодиализа.*—СПб, 1995.—С. 74.
5. Румянцев А.Ш., Козлов В.В., Жлоба А.А. Катаболизм белков // *Лечение хронической почечной недостаточности / С.И.Рябов.*—СПб., 1997.—С. 409–421.
6. Румянцев А.Ш., Есаян А.М., Бурова Т.М., Козлов В.В. Катаболизм белков у больных с хронической почечной недостаточностью, получающих лечение хроническим гемодиализом // *Нефрология.*—1999.—Т. 3, № 1.—С. 75–79.
7. Рябов С.И., Ставская В.В. Прогностическое значение морфологических и клинических особенностей хронического гломерулонефрита // *Тер. арх.*—1990.—Т.62, № 6.—С. 27–34.
8. Bergstrom J. Why are dialysed patients malnourished // *Amer. J. Kidney Dis.*—1995.—Vol. 26, № 1.—P. 229–241.
9. Bilbrey G.L., Cohen T.L. Identification and treatment of protein-caloric malnutrition in chronic hemodialysis patients // *Dial. Transplant.*—1989.—Vol. 18, № 4.—P. 669–677.
10. Daugirdas J.T. Second generation logarithmic variable volume Kt/V: an analysis of error // *J. Amer. Soc. Nephrology.*—1993.—Vol. 4, № 10.—P. 1205–1213.
11. Kopple J.D. Effect of nutrition on morbidity and mortality in maintenance dialysis patients // *Amer. J. Kidney Dis.*—1994.—Vol. 24, № 6.—P. 1002–1009.
12. Lindsay R.M., Heidenheim A.P., Spanner E. et al. Adequacy of hemodialysis and nutrition — Important determinants of morbidity and mortality // *Kidney Int.*—1994.—Vol. 44, Suppl. 1.—P. 85–91.
13. Sargent J.A., Gotch F.A. Mathematic modeling of dialysis therapy // *Kidney Int.*—1980.—Vol. 18, Suppl. 10.—P. 2–10.
14. Sehgal A. R., Leon J., Soinski J. A. Barriers to adequate protein nutrition among hemodialysis patients // *J. Renal Nutrition.*—1998.—Vol. 8.—P. 179–187.
15. Sherman R.A., Cody R.P., Solanchick J.C. Body weight and adequacy of hemodialysis: Results of an ESRD network study // *ASAIO J.*—1993.—Vol.3 9, № 4.—P. 933–935.

Поступила в редакцию 23.10.99 г.

© М.М.Волков, 1999
УДК 616.61-008.64-036.12-085.38-073.27=037

М.М.Волков

ЗАВИСИМОСТЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СОСТОЯНИЯ БЕЛКОВОГО ОБМЕНА БОЛЬНЫХ НА ГЕМОДИАЛИЗЕ ОТ ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПОЧЕК В ДОДИАЛИЗНОМ ПЕРИОДЕ

М.М. Volkov

DEPENDENCE OF PROTEIN METABOLISM PARAMETERS OF DIALYSIS PATIENTS ON THE FEATURES OF RENAL DISEASE AT THE PREDIALYSIS PERIOD

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

РЕФЕРАТ

Для выявления особенностей течения почечного заболевания и проводимого лечения до гемодиализа (ГД) на состояние белкового обмена в период диализной терапии проведено ретроспективное наблюдение в динамике за 138 больными от начала почечного заболевания до окончания наблюдения за больным на ГД. Определялись общепринятые в клинической практике показатели белкового обмена: общий белок сыворотки крови (ОБ), альбумин сыворотки крови (А), изменение массы тела. Нами показано, что характер течения заболевания и проводимого лечения при хронической почечной недостаточности (ХПН) до ГД оказывает заметное влияние на диализный период. У больных с более высокими значениями ОБ и А при ХПН будет лучше состояние питания на ГД. В додиализный период ХПН, наряду с уровнем ОБ и А, имеет значение величина протеинурии, длительность нефротического синдрома (показано особо неблагоприятное влияние персистирующего типа нефротического синдрома). После начала гемодиализной терапии уровень ОБ повышается, причем значительно у больных с более низким уровнем ОБ, А, высокой протеинурией, наличием нефротического синдрома.

В период ГД, наряду с показателями состояния белкового обмена при ХПН, существенное влияние на уровень ОБ и А оказывает тип ГД (при использовании бикарбонатного ГД по сравнению с ацетатным ГД показатели белкового обмена были значительно лучше). Нами обнаружено, что проведение энтеросорбции благоприятно влияет на состояние питания больных (как при ХПН, так и в начальный период ГД). Применение малобелковой диеты при ХПН, строгость соблюдения которой оценивалась ретроспективно только по результатам опроса больных, не влияет на состояние белкового обмена при ХПН и на ГД, однако этот вопрос требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: хроническая почечная недостаточность, гемодиализ, общий белок сыворотки крови, альбумин сыворотки крови, малобелковая диета, энтеросорбция.

ABSTRACT

The retrospective follow-up of 138 patients was performed in dynamics from the beginning of renal disease before hemodialysis (HD) till the end of the observation on dialysis. The parameters of protein metabolism generally accepted in clinical practice (total serum protein /TP/, serum albumin /A/, changed body mass) were used. The aim of the work was to reveal the features of the renal disease and of treatment at the predialysis period influencing the results of hemodialysis therapy. It was shown that the state of protein metabolism at the chronic renal failure (CRF) period before HD exerted noticeable influence on the dialysis period. It means that patients with higher TP and A before HD have a better state of nourishment on HD. The degree of proteinuria and of the nephrotic syndrome (especially of the persistent type) at the predialysis period of CRF were found to have unfavorable influence on the protein metabolism of patients on dialysis. After the beginning of dialysis therapy the level of TP and A increased, the changes being more remarkable in patients with lower TP and A, high proteinuria and nephrotic syndrome (with the persistent type in particular) at the predialysis period.

During HD treatment the levels of TP and A depend not only on the course of the disease at the predialysis period but also in great extent on the type of dialysis: protein metabolism of the patients on bicarbonate dialysis was much better as compared with the acetate dialysis). It was shown that enterosorption had favorable influence on the protein metabolism parameters both in CRF and at the initial period of HD. Low protein diet at the CRF period estimated retrospectively only by the data of the patient's questionnaire did not influence the state of protein metabolism at the predialysis and dialysis periods. However further investigations are thought to be necessary.

Key words: chronic renal failure, hemodialysis, total serum protein, serum albumin, low protein diet, enterosorption.

ВВЕДЕНИЕ

Состояние питания больных на ГД определяющим образом влияет на выживаемость. Больные с признаками истощения, низкими значениями альбумина сыворотки крови имеют высокую летальность [3, 8, 13, 14]. Состояние питания больных на ГД определяется многими факторами: адекватностью проводимого диализа [4, 9], особенностями диетотерапии [5], сопутствующей патологией [4], медикаментозным лечением.

Влияние типа ГД на показатели белкового обмена противоречиво. Многие авторы отмечали лучшее состояние питания больных при использовании бикарбонатного ГД по сравнению с ацетатным [2, 6, 12, 20], что объясняется повышенным катаболизмом белка у больных, находящихся на ацетатном ГД. Другие исследователи не находили существенных различий в состоянии питания больных [17]. Таким образом, данные о характере влияния типа ГД на состояние белкового обмена больных противоречивы, хотя преобладает точка зрения о преимуществе бикарбонатного ГД.

Значительно меньше изучены вопросы влияния течения заболевания и проводимого лечения до ГД на результаты диализного лечения. В основном внимание уделялось изучению влияния малобелковой диеты в додиализном периоде ХПН на результаты ГД, причем данные малочисленны и противоречивы. Ряд авторов считают, что соблюдение малобелковой диеты улучшает результаты лечения гемодиализом [11]. Было также показано, что на фоне диеты в период ХПН, содержащей 0,3 г/кг белка с добавлением аминокислот, улучшается выживаемость на ГД [21]. Существует также мнение, что выживаемость больных на ГД не зависит от факта соблюдения малобелковой диеты при ХПН [16, 18]. Наконец, имеется точка зрения, что малобелковая диета может вызывать истощение больных, ухудшать состояние белкового обмена на ранней стадии ГД [19], приводить к повышению летальности и более длительному стационарному лечению на ГД [7].

Применение энтеросорбции с использованием угля марки СКН в период ХПН благоприятно влияет на состояние белкового обмена, способствует повышению выживаемости больных [1]. Однако не изучено ее влияние на течение ГД.

Не исследовалась динамика показателей белкового обмена до ГД и после начала диализной терапии, что обусловлено зачастую недостаточным наблюдением за больными в период ХПН до ГД. Только в отдельных работах отмечено быстрое улучшение показателей белкового обмена в начальном периоде ГД [10].

Следует отметить, что в доступной литературе нет работ, посвященных оценке таких фак-

торов течения заболевания в додиализном периоде, как темп прогрессирования ХПН, наличие нефротического синдрома, величины протеинурии, уровней ОБ и А и других особенностей течения заболевания, способных повлиять на результат ГД. Не проводилось определение динамики изменений основных показателей, отражающих белковый обмен, в додиализном периоде и на ГД.

Целью настоящей работы являлось определение факторов течения заболевания в период ГД и особенно в додиализный период, влияющих на состояние белкового обмена больных на ГД.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Течение заболевания почек было изучено у 138 больных — от момента начала или выявления болезни почек до окончания наблюдения на ГД. У 66,7% больных диагностирован хронический гломерулонефрит, у 11,6% — было сочетание хронического гломерулонефрита и хронического пиелонефрита, у 12,3% — поликистоз почек, существенно меньше было больных с хроническим пиелонефритом — 6,5% и лишь 4 пациента (2,9%) были с прочими заболеваниями почек. Морфологически диагноз хронического гломерулонефрита был подтвержден у 47 больных (43,5%). В среднем, в начале ГД возраст больных составлял $36,4 \pm 0,9$ года. Общая продолжительность наблюдения большинства больных (81,4%) превышала 10 лет и составляла, в среднем, 16,9 лет.

35,5% больных получали бикарбонатный ГД, 15,2% — смешанный — были переведены на бикарбонатный ГД после кратковременного лечения ацетатным ГД, 40,6% — ацетатный ГД 1-го типа (с применением современных пластинчатых и капиллярных диализаторов для однократного применения), 8,7% лечились менее совершенным ацетатным ГД 2-го типа (с диализаторами многократного применения типа Kiil).

В период ХПН у 24,1% больных с хроническим гломерулонефритом наблюдались эпизоды нефротического синдрома, причем у 2,8% был персистирующий нефротический синдром, у остальных — рецидивирующий.

При появлении азотемии всем пациентам назначали малобелковую диету с содержанием белка при ХПН IIА ст. $0,6-0,9$ г/(кг·сут), при ХПН IIБ—III ст. — $0,5-0,6$ г/(кг·сут). По результатам опроса больных, строго соблюдали малобелковую диеты — 52,6%, с нарушениями — 27,2%, не соблюдали, несмотря на рекомендации нефрологов, — 20,2%. В период ХПН почти половине больных (64 человека, или 46,4%) проводили энтеросорбцию, причем 16 из них после энтеросорбции осуществляли также и гемосорбцию. Энтеросорбенты марки

СКН назначали больным, как правило, при уровне креатинина крови выше 0,4 ммоль/л в дозе 1,0–2,0 мл/кг массы тела в сутки в 2–3 приема. Противопоказаниями к применению энтеросорбентов являлись: выраженная гипертензия, плохо корригируемая медикаментозными препаратами, наличие отеков и асцита, язвы желудочно-кишечного тракта, геморрой, запоры. Длительность проведения энтеросорбции составляла от 1 до 41 мес, в среднем, $8,4 \pm 1,0$ мес.

Для детального анализа весь период наблюдения был разделен на 4 этапа (периода):

1-й этап (доазотемический) — от начала или выявления заболевания до появления признаков ХПН IIА ст. (стабильного уровня креатинина от 0,2 до 0,4 ммоль/л);

2-й этап (азотемический) — от момента выявления ХПН IIА ст. до начала регулярной гемодиализной терапии;

3-й этап (начальный этап гемодиализа) — 1-й год диализной терапии;

4-й этап (весь период диализной терапии) — от начала регулярной диализной терапии до момента окончания наблюдения.

Выделение начального периода ГД позволяло легче выявить влияние додиализного периода.

Состояние белкового обмена больных на всех этапах течения заболевания оценивалось по таким общепринятым показателям, как уровень общего белка и альбумина крови, рассчитанным как произведение ОБ и процентного содержания А, определяемого методом электрофореза.

Для оценки значимости ОБ и А для предсказания величины этих показателей на последующих этапах течения заболевания проведено попарное сравнение качества моделей результатов множественного регрессионного анализа (по показателю R^2), включающих эти параметры. При существующих методиках показатель ОБ оказался более точным, чем А ($p=0,013$). Поэтому для оценки состояния белкового обмена мы отдавали предпочтение ОБ.

Анализ одновременного влияния большого количества факторов, сложный характер взаимосвязи изучаемых показателей настоятельно требовали применять многофакторные методы исследования (множественный регрессионный анализ).

Сначала определены факторы, влияющие на состояние белкового обмена в период ГД, потом определялась связь показателей белкового обмена на ГД и в додиализный период.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Учитывая значительное влияние уровня ОБ и А в период ГД на выживаемость больных, была поставлена задача оценить характер связи показателей, отражающих белковый обмен, в додиализном периоде и на ГД, исследовать динамику уровня ОБ и А на различных этапах течения заболевания.

Факторы, определяющие уровень ОБ и А в течение всего периода гемодиализной терапии. С помощью множественного регрессионного анализа определено, что на уровень ОБ и А на ГД влияют особенности течения заболевания и проводимого лечения как во время диализной терапии, так и в додиализный период ХПН (табл. 1).

На уровни ОБ и А в значительной степени влияет тип проводимой диализной терапии: при использовании бикарбонатного ГД, по сравнению с ацетатным ГД, эти показатели были значительно выше. Влияние длительности диализной терапии на состояние белкового обмена заключается в том, что у пациентов с большей длительностью лечения на ГД были выше уровни ОБ и А. Это можно расценить скорее как благоприятное влияние хорошего состояния питания больных на выживаемость, чем улучшение показателей белкового обмена на фоне длительной гемодиализной терапии. Уровни ОБ и А на ГД были значительно выше у пациентов с более высокими значениями ОБ и А в начальном периоде ГД.

Важно подчеркнуть, что на величину ОБ и А на ГД существенно влияло течение заболевания в додиализный период ХПН: ОБ и А на ГД были ниже у больных с низкими величинами ОБ и А в период ХПН, при значительной су-

Таблица 1
Факторы, определяющие уровень общего белка и альбумина в течение всего периода гемодиализной терапии (суммарный результат множественного регрессионного анализа)

Показатели	Факторы, определяющие уровень за весь период гемодиализа			
	Общего белка		Альбумина	
	t	p	t	p
Общий белок (альбумин) на 1-м году гемодиализа, г/л	14,99	<0,001	16,32	<0,001
Тип гемодиализа, баллы	6,03	<0,001	6,41	<0,001
Общий белок (альбумин) при ХПН, г/л	5,01	<0,001	3,62	<0,001
Суточная потеря белка при ХПН, г	2,91	<0,005	2,64	<0,01
Наличие и вариант нефротического синдрома до гемодиализа	2,55	<0,025	2,07	<0,05
Длительность лечения на гемодиализе, мес	5,04	<0,001	4,38	<0,001
Уровень диастолического АД на гемодиализе, мм рт. ст.	2,41	<0,025	2,33	<0,025

точной потере белка, наличии персистирующего варианта нефротического синдрома. Это подтверждают также данные ковариационного анализа: с учетом типа ГД у больных с рецидивирующим вариантом нефротического синдрома до ГД содержание ОБ за период ГД было ниже, чем у пациентов без нефротического синдрома до ГД ($p < 0,05$). Однако влияние додиализного периода на состояние белкового обмена в период ГД оказалось меньше, чем диализных факторов. Установлено, что тип проводимого ГД определял уровень ОБ на 27,8%, в то время как наличие и вариант нефротического синдрома до ГД — только на 4,5%. Обратная связь уровня диастолического артериального давления и ОБ на диализе свидетельствует о неблагоприятном влиянии высокой гипертензии на состояние белкового обмена.

Таким образом, кроме типа ГД, на состоянии белкового обмена на ГД заметное влияние оказывают такие характеристики додиализного периода ХПН, как показатели ОБ и А, величина протеинурии, наличие и вариант нефротического синдрома.

Факторы, определяющие уровень ОБ и А на 1-м году ГД. Значения ОБ и А на 1-м году ГД определяются следующими факторами течения заболевания на ГД и в додиализный период ХПН (табл. 2).

Наиболее сильное влияние на уровни ОБ и А на 1-м году ГД оказывает тип ГД (при бикарбонатном ГД эти показатели были существенно выше, чем при ацетатном ГД), а также уровни протеинемии и альбуминемии при ХПН (прямая корреляционная связь).

Существенно влияет на содержание ОБ и А в начальный период ГД величина протеинурии при ХПН; при высокой протеинурии при ХПН

у больных отмечались более низкие значения ОБ и А на 1-м году ГД.

При наличии в додиализный период нефротического синдрома, особенно персистирующего, значения ОБ и А в начальный период ГД были заметно ниже. Проведение энтеросорбции при ХПН, особенно длительное, оказывало благоприятное влияние на состояние белкового обмена (приводило к некоторому повышению ОБ и А на ГД), причем независимо от остальных факторов.

Не обнаружено значимого влияния на состояние белкового обмена на ГД особенностей течения заболевания почек в доазотемическом периоде и проводимого лечения малобелковой диетой, глюкокортикоидами и цитостатиками.

Для прогнозирования величины ОБ на 1-м году ГД можно использовать следующую формулу ($R^2=0,31$; $F=20,0$; $p<0,001$):

$$ОБ = 55,9 + 0,27 \times ОБ_1 - 2,67 \times ГД,$$

где ОБ — уровень ОБ на 1-м году ГД, г/л;

ОБ₁ — уровень ОБ в период ХПН до ГД, г/л;

ГД — тип ГД в баллах (1 — бикарбонатный ГД, 2 — смешанный ГД, 3 — ацетатный ГД 1-го типа, 4 — ацетатный ГД 2-го типа).

Из формулы видно, что уровень ОБ в начальном периоде ГД будет ниже у больных с более низким ОБ в период ХПН и при использовании ацетатного ГД, по сравнению с бикарбонатным.

При анализе динамики уровня ОБ во всей группе больных выявлено повышение ОБ на 1-м году ГД, по сравнению с додиализным периодом ХПН (с $64,8 \pm 0,8$ г/л до $66,5 \pm 0,5$ г/л; $t=2,42$; $p<0,025$). Отмечалась некоторая тенденция к дальнейшему повышению ОБ за весь период ГД до $66,9 \pm 0,5$ г/л, по сравнению с начальным его периодом ($p<0,1$).

Определены факторы течения заболевания, влияющие на величину повышения уровня ОБ и А на 1-м году ГД, по сравнению с додиализным периодом ХПН. Повышение уровня ОБ было значительно больше при более низком ОБ при ХПН ($p<0,001$) и при использовании бикарбонатного ГД, по сравнению с ацетатным ГД ($p<0,001$). На величину повышения А также сильно влиял уровень А при ХПН ($p<0,001$) и тип ГД ($p<0,001$).

Влияние особенностей течения почечного заболевания на уровень ОБ и А при ХПН. На показатели белкового обмена при ХПН до ГД влияли следующие показате-

Таблица 2
Факторы, влияющие на уровень общего белка и альбумина на 1-м году ГД (суммарный результат множественного регрессионного анализа)

Показатели	Факторы, определяющие уровень на 1-м году гемодиализа			
	Общего белка		Альбумина	
	t	p	t	p
Тип гемодиализа, баллы	5,37	<0,001	4,65	<0,001
Общий белок (альбумин) при ХПН до диализа, ммоль/л	4,10	<0,001	4,18	<0,001
Суточная потеря белка при ХПН до диализа, г	3,14	<0,005	3,24	<0,005
Наличие и вариант нефротического синдрома до ГД, баллы	2,53	<0,025	1,84	<0,1
Длительность энтеросорбции при ХПН, мес	2,59	<0,025	2,82	<0,01
Длительность нефротического синдрома при ХПН, мес	2,01	<0,05	1,44	>0,1

ли течения заболевания и проводимого лечения (табл. 3).

Факторы, влияющие на уровень общего белка и альбумина при ХПН до гемодиализа

Показатель	Уровень при ХПН, г/л			
	Общего белка		Альбумина	
	t	p	t	p
Суточная потеря белка при ХПН, г	3,10	<0,001	3,95	<0,005
Длительность энтеросорбции при ХПН, мес	4,07	<0,005	3,61	<0,001
Длительность нефротического синдрома при ХПН, мес	7,21	<0,01	6,79	<0,001
Наличие и вариант нефротического синдрома до гемодиализа, баллы	4,25	<0,001	3,13	<0,005

Уровень ОБ и А при ХПН до ГД определялся, главным образом, величиной протеинурии. Выявлено также влияние типа нефротического синдрома и его длительности при ХПН: ОБ и А при ХПН были достоверно ниже при наличии нефротического синдрома в додиализный период, особенно при его персистирующем варианте. Обнаружено высокодостоверное, независимое от других факторов, влияние проведения энтеросорбции (оцениваемое по показателю длительности проведения ее при ХПН) на уровне ОБ и А. Выявлено также влияние диагноза: так, в период ХПН у больных с хроническим гломерулонефритом ОБ и А были значительно ниже, чем у пациентов с поликистозом почек ($p<0,001$).

Определена тесная прямая корреляционная связь между уровнями при ХПН и в доазотемическом периоде ОБ ($r=0,54$; $p<0,001$), а также значениями А в эти периоды ($r=0,55$; $p<0,001$), что доказывает влияние состояния белкового обмена в период до развития ХПН на течение азотемического периода.

Динамика уровня ОБ и А на различных этапах течения заболевания в группах больных. Для уточнения влияния типа ГД на состояние белкового обмена прослежена динамика уровня ОБ в группах больных, получавших бикарбонатный и смешанный ГД ($n=70$) и ацетатный ГД 1-го типа ($n=56$; рис. 1).

В период ХПН группы не различались по диагнозу, на-

личию и варианту нефротического синдрома, уровню ОБ, А ($p>0,10$). На 1-м году ГД при использовании бикарбонатного ГД и смешанного ГД, по сравнению с ацетатным ГД, ОБ оказался существенно выше. За весь период ГД также отмечались значительные различия в группах по ОБ. Таким образом, использование бикарбонатного ГД или своевременный перевод больных на этот тип ГД благоприятно влияют на показатели белкового обмена.

Для определения связи состояния белкового обмена при ХПН и в период лечения ГД проведено сравнение показателей в группах больных с уровнем ОБ при ХПН 65 г/л и более ($n=24$) и менее 65 г/л ($n=20$), получавших бикарбонатный ГД и смешанный ГД (рис. 2).

Выбор групп больных с одностипным ГД связан с сильным влиянием вида ГД на состояние белкового обмена. Больные с низким уровнем ОБ при ХПН были более молодого возраста ($p<0,005$); при ХПН у них была значительно большей продолжительность нефротического синдрома ($p<0,025$) и выше протеинурия ($p<0,025$). Важно подчеркнуть, что уровень ОБ в этой группе оставался ниже и на 1-м году ГД ($67,6\pm 1,2$ г/л против $70,8\pm 1,1$ г/л; $p<0,05$), что свидетельствует о связи между уровнями ОБ при ХПН и на ГД.

ОБ на 1-м году ГД повышался в большей степени у пациентов с более низкими значениями протеинемии в додиализном периоде ХПН, что соответствует выводам, полученным при множественном регрессионном анализе.

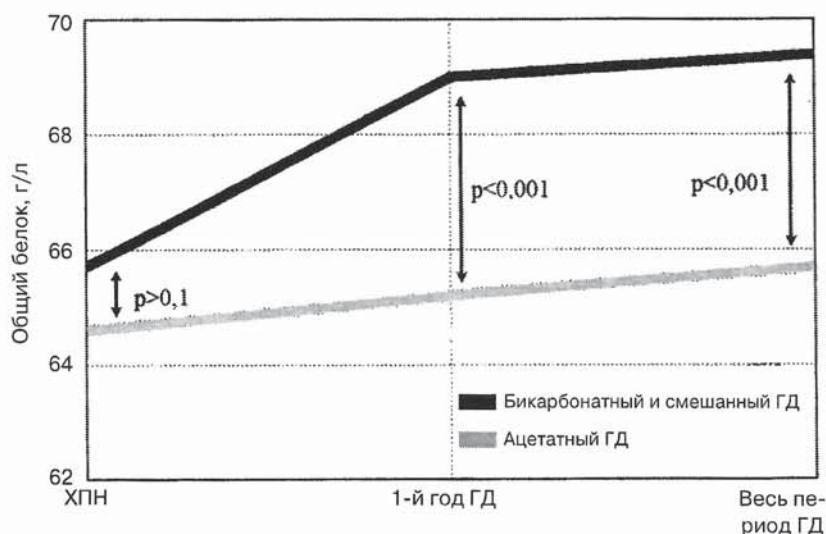


Рис. 1. Динамика общего белка крови у больных с различными типами ГД.

Определена динамика ОБ на разных этапах заболевания в группах больных с различным уровнем этих параметров при ХПН, получавших ацетатный ГД (рис. 3).

В группах больных, находящихся на ацетатном ГД 1-го типа с уровнем ОБ при ХПН 65 г/л и более ($n=37$) и менее 65 г/л ($n=41$), выявлено, что в последней группе было больше пациентов с хроническим гломерулонефритом и его сочетанием с хроническим пиелонефритом ($p<0,05$), при ХПН была значительно большей продолжительность нефротического синдрома ($p<0,025$), выше протеинурия ($p<0,01$), уровень холестерина ($p<0,025$), меньше длительность проведения энтеросорбции при ХПН ($p<0,025$). Уровень ОБ в этой группе был ниже на 1-м году ГД ($64,9\pm0,9$ г/л и $68,1\pm0,9$; $p<0,025$) и за весь период ГД ($64,8\pm0,9$ г/л и $68,3\pm0,8$ г/л; $p<0,01$), что свидетельствует о связи уровня ОБ при ХПН и на ГД.

Прослежена динамика ОБ в группах больных без нефротического синдрома и с различными вариантами нефротического синдрома в додиализном периоде (рис. 4)

В период ХПН у пациентов с нефротическим синдромом был значительно ниже ОБ, выше протеинурия. После начала ГД уровень ОБ в группах больных с нефротическим синдромом значительно повышался, что, очевидно, связано с резким снижением диуреза и уменьшением потери белка с мочой. Вместе с тем, в начальном периоде ГД уровень ОБ в группе пациентов с персистирующим нефротическим синдромом до ГД оставался ниже по сравнению с пациентами без нефротического синдрома ($p<0,05$), что свидетельствует об определенном неблагоприятном влиянии персистирующего варианта нефротического синдрома до ГД на состояние белкового обмена в начальном периоде ГД. В этой группе в начальном периоде ГД отмечались также более низкие значения гемоглобина ($p<0,05$).

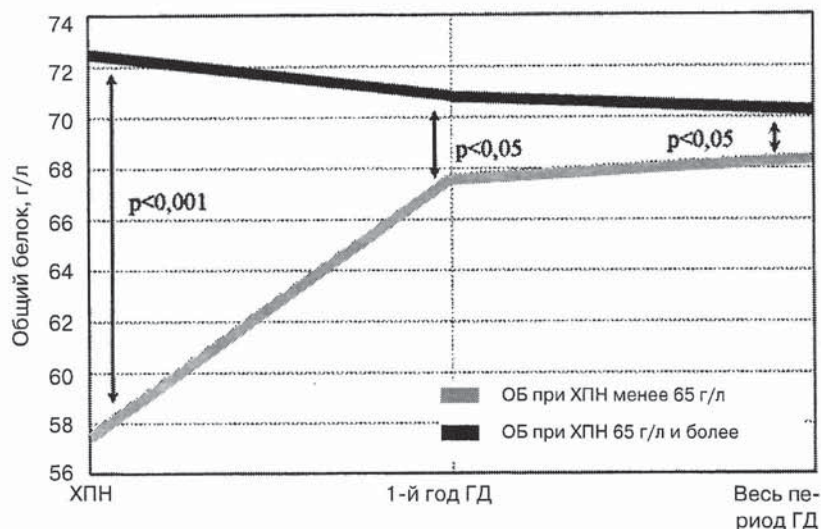


Рис. 2. Динамика общего белка сыворотки крови в группах с разным его уровнем при ХПН, получавших бикарбонатный и смешанный ГД.

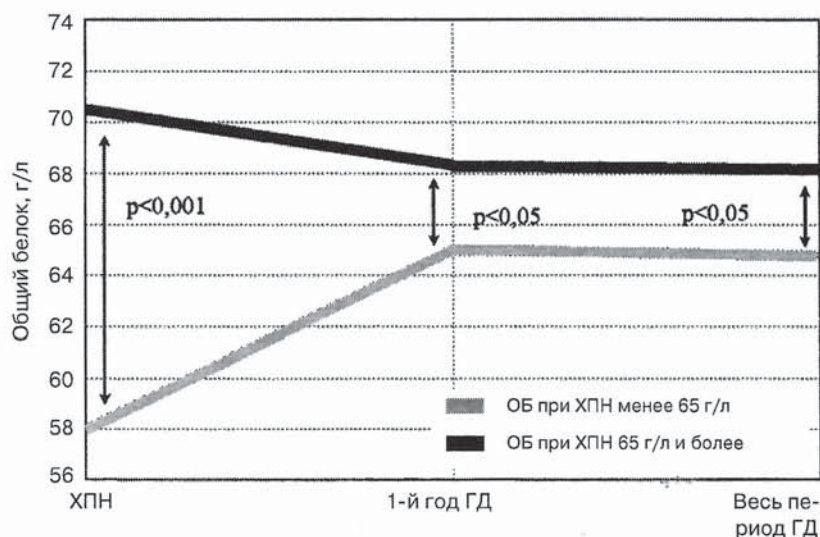


Рис. 3. Динамика общего белка сыворотки крови в группах с разным его уровнем при ХПН, получавших ацетатный ГД.

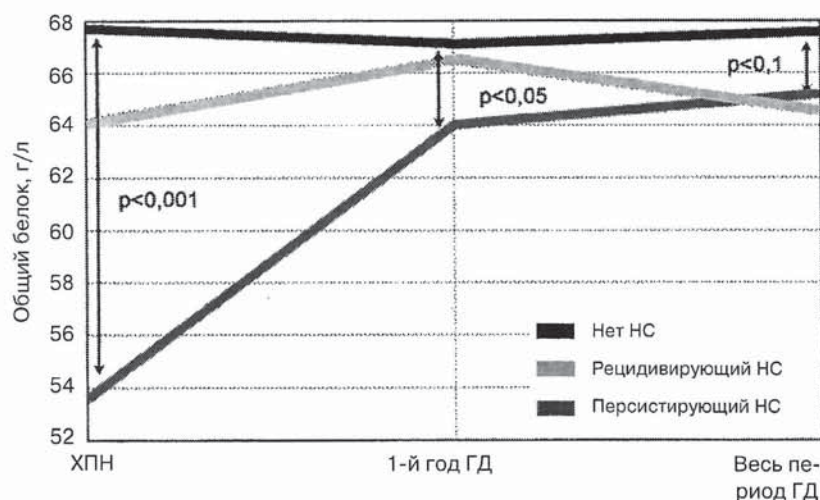


Рис. 4. Динамика общего белка крови у больных с различными вариантами нефротического синдрома до гемодиализа.

Влияние соблюдения малобелковой диеты при ХПН на состояние белкового обмена на ГД. Для определения возможного влияния соблюдения малобелковой диеты при ХПН (оцениваемой по результатам опроса больных) на состояние белкового обмена при ХПН и на ГД были использованы многофакторные методы анализа, проведено сравнение групп с разным типом соблюдения малобелковой диеты в период ХПН и на 1-м году ГД. По результатам множественного регрессионного анализа у пациентов, строго соблюдавших диету, медленнее прогрессировала ХПН (по скорости изменения величины $1/Cr$; $p < 0,025$), более длительно проводилась энтеросорбция ($p < 0,025$), был более высоким уровень холестерина ($p < 0,025$).

При сравнении показателей в группах с разным типом соблюдения малобелковой диеты выявлено, что у больных, соблюдавших малобелковую диету по сравнению с пациентами, не соблюдавшими ее, более длительно проводилась энтеросорбция ($p < 0,05$) и чаще отмечался нефротический синдром ($p < 0,05$). Связь между назначением малобелковой диеты и проведением энтеросорбции подтверждается тем фактом, что энтеросорбция выполнялась всегда на фоне малобелковой диеты; это обстоятельство затрудняет выявление самостоятельного влияния малобелковой диеты и заставляет оценивать его только с помощью многофакторных методов. Связь малобелковой диеты и скорости прогрессирования ХПН можно объяснить как лучшими условиями для назначения малобелковой диеты при более медленном прогрессировании ХПН, так и замедлением прогрессирования ХПН на фоне малобелковой диеты. Наличие нефротического синдрома требовало более тщательного наблюдения за больными, которым чаще назначалась малобелковая диета. Влияния качества соблюдения малобелковой диеты при ХПН на уровень ОБ крови при ХПН и в начальном периоде ГД при множественном регрессионном анализе не выявлено. Уровень ОБ в период ХПН в группах больных, строго соблюдавших диету, соблюдавших с периодическими нарушениями и не соблюдавших ее, не различался ($p > 0,10$). Не наблюдалось различий в этих группах по уровню ОБ также на 1-м году ГД и за весь период ГД ($p > 0,10$).

Таким образом, малобелковая диета при используемой методике ее оценки не оказывает влияния на состояние питания больных в период ХПН и на диализе. Для более корректной оценки влияния малобелковой диеты целесообразно изучение качества соблюдения диеты с помощью более точных лабораторных методов и проведение рандомизированных исследований (учитывая частое назначение малобелковой диеты в сочетании с энтеросорбцией).

ОБСУЖДЕНИЕ

Состояние белкового обмена на ГД существенно связано с выживаемостью больных на ГД. Однако особенности течения заболевания при ХПН до ГД, влияющие на состояние белкового обмена в начальный период ГД, изучены недостаточно. Немногочисленные работы посвящены в основном исследованию влияния применения малобелковой диеты при ХПН на состояние белкового обмена на ГД, причем эти данные противоречивы [7, 11, 16, 18, 19]. Таким образом, проблема влияния малобелковой диеты и состояния белкового обмена на преддиализных этапах ХПН на состояние белкового обмена на ГД изучена недостаточно.

Нами было изучено состояние белкового обмена, определена динамика уровня ОБ на разных этапах течения заболевания, выявлены факторы, влияющие на его уровень. В литературе (в частности, зарубежной) для оценки состояния белкового обмена чаще всего используется уровень А. Нами обнаружено, что прогностическая значимость моделей, включающих ОБ, была выше, по сравнению с А, что позволило сделать вывод о том, что при существующих в настоящее время методиках определения показатель ОБ, по сравнению с А, оказался несколько более точным.

Нами показано, что состояние белкового обмена при ХПН до ГД оказывает заметное влияние на диализный период, и у больных с более высокими значениями ОБ при ХПН будет лучше состояние питания на ГД. В додиализный период ХПН, наряду с уровнем ОБ и А, имеют значение величина протеинурии, длительность и тип нефротического синдрома (доказано особое неблагоприятное влияние персистирующего типа нефротического синдрома). После начала гемодиализной терапии уровень ОБ повышается, причем значительно у больных с более низким уровнем ОБ, А, высокой протеинурией, наличием нефротического синдрома, что обусловлено резким снижением диуреза и потери белка с мочой. Таким образом, сглаживаются различия в состоянии белкового обмена больных после начала диализной терапии.

В период ГД, наряду с показателями состояния белкового обмена при ХПН, существенное влияние на уровень ОБ и А оказывает тип ГД (при использовании бикарбонатного ГД, по сравнению с ацетатным ГД, показатели белкового обмена были значительно хуже). Такое влияние типа ГД подчеркивалось многими авторами и связано с повышенным катаболизмом белка при использовании ацетатного ГД [2].

Б.Г.Лукичев [1] показал, что на фоне длительного применения энтеросорбции в азотемический период у больных повышались ОБ, А,

что отражает улучшение состояния белкового обмена. Влияние проведения энтеросорбции при ХПН на результаты ГД не исследовалось. Нами обнаружено, что проведение энтеросорбции благоприятно влияет на состояние питания больных, как при ХПН, так и в начальный период ГД. Механизм благоприятного влияния энтеросорбции на белковый обмен нами специально не изучался, однако можно предположить, что за счет уменьшения уремии интоксикации может снижаться катаболизм белка и повышаться синтез белков печенью.

Применение малобелковой диеты при ХПН, строгость соблюдения которой оценивалась по результатам опроса больных, не влияла на состояние белкового обмена при ХПН и на ГД, однако этот вопрос требует дальнейшего изучения. Также не выявлено влияния проводимой терапии ХГН глюкокортикостероидами и цитостатиками на показатели белкового обмена при ХПН и на ГД.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Течение заболевания в период ХПН оказывает определенное влияние на состояние белкового обмена на ГД: при низких уровнях ОБ и А, значительной потере белка с мочой в период ХПН и при наличии нефротического синдрома в додиализный период (особенно персистирующего варианта) результаты ГД оказываются хуже.

2. После начала гемодиализной терапии уровень ОБ повышается, причем значительно у больных с более низким ОБ, наличием нефротического синдрома, что обусловлено резким снижением диуреза и потери белка с мочой. Таким образом, различия в состоянии белкового обмена пациентов значительно уменьшались.

3. В период ГД существенное влияние на уровень ОБ и А оказывает тип ГД (при использовании ацетатного ГД показатели белкового обмена значительно хуже, чем у больных на бикарбонатном ГД).

4. Энтеросорбция, проводимая при ХПН, благоприятно влияет на состояние питания больных в начальный период ГД. Применение малобелковой диеты при ХПН, оцениваемая по результатам опроса больных, терапия глюкокортикостероидами и цитостатиками не влияют на состояние белкового обмена при ХПН и на ГД.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Лукичев Б.Г. Сорбенты в терапии хронической почечной недостаточности // Автореф. дис. ... д-ра. мед. наук.—СПб., 1994.—35 с.
2. Шостка Г.Д., Тяги С. Течение хронической почечной недостаточности при ацетатном и бикарбонатном гемодиализе // Тер. арх.—1991.—Т. 63, № 8.—С. 83–93.

3. Avram M.M., Mittman N., Bonomini L. et al. Markers for survival in dialysis: A seven-year prospective study // *Amer. J. Kidney Dis.*—1995.—Vol. 26, № 1.—P. 209–219.
4. Bergstrom J. Anorexia and malnutrition in hemodialysis patients // *Blood Purif.*—1992.—Vol. 10, № 1.—P. 35–39.
5. Bergstrom J. Nutrition and mortality in hemodialysis // *J. Amer. Soc. Nephrol.*—1995.—Vol. 6, № 5.—P. 1329–1341.
6. Chiappini M.G., Moscatelli M., Bartoli R. et al. Effect of different dialysis methods on the nutritional status (NS) of hemodialysis patients // *Nephrol. Dial. Transplant.*—1990.—Vol. 5, № 8.—P. 699.
7. Degoulet P., Legrain M., Reach I. et al. Mortality risk factors in patients treated by chronic dialysis // *Nephron.*—1982.—Vol. 31.—P. 103–110.
8. Foley R.N., Parfrey P.S., Harnett J.D. et al. Hypoalbuminemia, cardiac morbidity, and mortality in end-stage renal disease // *J. Amer. Soc. Nephrol.*—1996.—Vol. 7, № 5.—P. 728–736.
9. Himmelfarb J., Holbrook D., McMonagle E. et al. Kt/V, nutritional parameters, serum cortisol, and insulin growth factor-1 levels and patient outcome in hemodialysis // *Amer. J. Kidney Dis.*—1994.—Vol. 24, № 3.—P. 473–479.
10. Kaufmann P., Smolle K.H., Horina J.H. et al. Impact of long-term hemodialysis on nutritional status in patients with end-stage renal failure // *Clinical Investig.*—1994.—Vol. 72, № 10.—P. 754–761.
11. Kluthe R., Luttgen F.M., Heinze V. et al. Predialysis strategy and long-term prognosis of RDT-patients // *Proc. 2nd Prague Symposium on Renal Failure.*—Lund: Gambro Publ., 1979.—P. 47.
12. Knoflach A., Binswanger U. Acetate (A) vs. bicarbonate (B) buffered dialysis: Extraction of urea // *Kidney Int.*—1994.—Vol. 45, № 6.—P. 1785.
13. Lowrie E.G., Huang W.H., Lew N.L. Death risk predictors among peritoneal dialysis and hemodialysis patients: a preliminary comparison // *Amer. J. Kidney Dis.*—1995.—Vol. 26, № 1.—P. 220–228.
14. Lowrie E.G., Lew N.L. Death risk in hemodialysis patients: The predictive value of commonly measured variables and an evaluation of death rate differences between facilities // *Amer. J. Kidney Dis.*—1990.—Vol. 15, № 5.—P. 458–482.
15. Mailloux L.U., Napolitano B., Bellucci A.G. et al. The impact of co-morbid risk factors at the start of dialysis upon the survival of ESRD patients // *ASAIO J.*—1996.—Vol. 42, № 3.—P. 164–169.
16. McClellan W., Tuttle E. Diet prior to initiation of hemodialysis and subsequent risk of early mortality // *Kidney Int.*—1989.—Vol. 35, № 1.—P. 256.
17. Otte K.E., Lillevand S.T., Rasmussen A.G. et al. Acetate or bicarbonate for dialysis: A randomised, double-blind controlled trial // *Nephrol. Dial. Transplant.*—1990.—Vol. 5, № 11.—P. 931–936.
18. Rayner H.C., Burton H.R., Burnett C. et al. Changes in nutritional status of patients with chronic renal failure on a low protein diet // *Nephron.*—1993.—Vol. 63, № 3.—P. 154.
19. Ritz E., Mehls O., Gilli G. et al. Protein restriction in the conservative management of uremia // *Amer. J. Clin. Nutr.*—1978.—Vol. 31.—P. 1703.
20. Seyffarth G., Ensminger A., Scholz R. Significant increase of body mass during long-term bicarbonate dialysis / 4th Int. Congr. Nutr. Metab. in Renal Dis.—1985.—P. 254.
21. Walser M. Effects of a supplemented very low protein diet in predialysis patients on the serum albumin level, proteinuria, and subsequent survival on dialysis // *Mineral Electrolyte Metab.*—1998.—Vol. 24, № 1.—P. 64–71.

Поступила в редакцию 22.09.99 г.

© Коллектив авторов, 1999
УДК 159.9:616.61-008.64-036.12-089.843-058

Н.Н.Петрова, А.Б.Кабаков, В.Н.Баранецкая

ПСИХОСОМАТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ТРАНСПЛАНТАЦИЮ ПОЧКИ

N.N.Petrova, A.B.Kabakov, V.N.Baranetskaya

PSYCHOSOMATIC CHARACTERISTICS OF PATIENTS TREATED BY KIDNEY TRANSPLANTATION

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

РЕФЕРАТ

На примере больных с терминальной хронической почечной недостаточностью после успешной трансплантации почки показаны взаимосвязи между личностно-поведенческими, социальными и клиническими характеристиками, которые могут быть положены в основу создания индивидуализированных реабилитационных программ для этих пациентов.

Ключевые слова: психосоматика, психологическая защита, трансплантация.

ABSTRACT

Successful transplantation of the kidney in patients with the end-stage of renal disease has shown interrelationship between the personal behavior, social and clinical characteristics which can be used as a basis for creation of individual programs of rehabilitation of such patients.

Key words: psychosomatics, psychological defense, transplantation.

ВВЕДЕНИЕ

В начале 70-х годов в научных исследованиях и клинической практике наметилось повышение интереса к психосоматической медицине [5]. На смену преобладающей биомедицинской модели, в рамках которой не было места социальному, психологическому, бихевиоральному, пришла биопсихосоциальная модель, предполагающая роль психологических, биологических и социальных факторов в развитии, течении и исходе соматических и психических расстройств [4].

В настоящее время в нашей стране все большую актуальность приобретает проблема изменений психики хронических больных [3]. В связи с увеличением продолжительности жизни пациентов с хронической почечной недостаточностью (ХПН) на фоне лечения методом аллотрансплантации почки возрастает значимость психосоматических взаимоотношений в условиях функционирования трансплантата.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

На примере 29 больных (13 мужчин и 16 женщин), перенесших аллотрансплантацию почки в связи с ХПН, исследовались психосоматические соотношения в условиях психотравмирующей ситуации, обусловленной витальной угрозой. Больные в возрасте от 20 до 59 лет

(средний возраст составил $37,1 \pm 12,6$ года) имели среднее специальное или высшее образование. В большинстве случаев имела место микро-социальная адаптация: только 4 больных считали себя одиночками, остальные указали на наличие семьи. В то же время, треть больных, преимущественно женщины, были бездетны (1 мужчина в возрасте около 20 лет), вследствие основного заболевания. Длительность хронического заболевания почек — от 1 года до 37 лет. Все больные получали перед трансплантацией лечение методом перманентного гемодиализа в различных центрах Санкт-Петербурга в сроки от 1 года до 5 лет (в среднем $2,4 \pm 1,1$ года). У 3 пациентов в анамнезе была трансплантация почки с последующим отторжением трансплантата. Продолжительность функционирования трансплантата на момент обследования — от 1 мес до 10 лет (в среднем $3,6 \pm 1,2$ года).

В обследовании использованы клинико-кажественные и социально-демографические данные в сочетании с рядом экспериментально-психологических методик, в том числе методика Спилберга для определения уровня тревожности, опросник Хайма для изучения ведущих типов копинг-поведения как способов преодоления фрустрирующей и угрожающей ситуации по трем сферам функционирования:

когнитивной, поведенческой и эмоциональной. Структура психологической защиты определялась с помощью опросника «Индекс жизненного стиля». Для изучения поведенческих тенденций в структуре личности использовался «Hand-test». Ответы испытуемых делятся на две основные категории: межличностные (описывают характер взаимодействия с другими людьми и делятся на следующие виды — «агрессия», «директивность», «аффектация», «коммуникация», «зависимость», «экзгибиционизм») и средовые (характеризуют отношение к миру в целом — «активность», «пассивность»). Выделяют еще две крупные оценочные категории — «Плохая приспособляемость» (суммарная оценка параметров — «напряженность», «увечность», «страх») и «Уход» (суммарная оценка параметров — «описание», «галлюцинации» и «отказ»). Эти две категории являются составляющими фактора «Патология».

Полученные данные обработаны с применением методов статистического анализа, в том числе метода линейных корреляций.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Психическое состояние больных, перенесших трансплантацию почки, характеризуется наличием тревожных расстройств (в 30% случаев выраженность тревоги превышала средний уровень). Показатели личностной тревожности повышены у 52% пациентов. У 30,8% больных, перенесших аллотрансплантацию почки, отмечаются депрессивные расстройства. Повышенная тревожность, как устойчивая личностная характеристика, в большей степени свойственна пациентам женского пола ($p < 0,01$).

Чем старше пациенты, тем сильнее потребность в общении, выше коммуникативность ($p < 0,05$).

Больные женского пола, по сравнению с мужчинами, чаще используют механизм психологической защиты «реактивные образования» ($r < 0,0001$), который нивелируется с возрастом ($p < 0,01$) у больных обоего пола, и механизм совладения «активное избегание» ($p < 0,05$). Бездетным пациенткам в большей степени свойствен эффективный когнитивный копинг-механизм — «установка собственной ценности», связанный с высокой оценкой возможностей в решении проблемы, повышением самооценки ($p < 0,05$). Больные, имеющие детей, отличаются тенденцией к конструктивному когнитивному копингу «сохранению самообладания», т. е. более высокому самоконтролю ($p < 0,05$).

Наряду с этим, при наличии семьи больным в большей степени свойственно стремление к «отступлению», к изоляции от активных interpersonalных контактов, что принято рассмат-

ривать как неэффективное копинг-поведение ($p < 0,05$). Результаты, полученные при помощи «Hand-test», также свидетельствуют о том, что больные, имеющие семью, более замкнуты, имеют более узкий круг социальных связей (связь с параметром «коммуникация», $p < 0,005$), склонны отказываться от значимых жизненных ролей, заменяя активную деятельность раздумыванием, воображением, переживаниями («уход», «описание»; $p < 0,01$).

Чем выше уровень образования, тем в меньшей степени больные склонны к «сотрудничеству» со значимыми лицами в решении проблем ($p < 0,01$).

«Диссимуляция», сопряженная с обесцениванием трудностей, и «подавление эмоций» (неадаптивные копинг-стратегии когнитивной и эмоциональной сфер) характерны для больных, у которых срок лечения методом перманентного гемодиализа до трансплантации меньше ($p < 0,05$). По мере увеличения срока лечения методом гемодиализа усиливается психологическая «зависимость», потребность в помощи и поддержке со стороны других людей ($p < 0,05$), с чем сопряжено уменьшение вероятности открытого агрессивного поведения.

Больные с меньшим сроком жизни с трансплантатом в большей степени склонны прибегать к такому незрелому механизму психологической защиты как «замещение» ($p < 0,05$), при котором происходит разрядка подавляемых чувств на менее опасные или более доступные объекты, чем тот, который вызвал эти эмоции.

Неадаптивный поведенческий механизм «активное избегание» и относительно адаптивный эмоциональный механизм «пассивная ко-операция», а также относительно адаптивный когнитивный механизм «придача смысла» нивелируются по мере увеличения продолжительности жизни с трансплантатом (соответственно, $p < 0,01$, $0,001$ и $0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Частота тревожно-депрессивных расстройств у больных с ХПН в отдаленные сроки после трансплантации соответствует таковой у больных в условиях лечения гемодиализом [1].

В системе психологической защиты больных с ХПН после трансплантации преобладают неадаптивный поведенческий вариант копинга, который предполагает пассивность, стремление к уединению, покою, изоляции, уходу от активного преодоления кризисной ситуации и, в конечном счете, отказ от ее разрешения, а также незрелый механизм психологической защиты, связанный, прежде всего, с предотвращением выражения неприемлемых для собственной личности чувств, мыслей и поведенческих реак-

ций и имеющий отношение к искажению самовосприятия.

Микросоциальный фактор играет существенную роль в формировании особенностей поведения в стрессовых ситуациях у больных. Наличие семьи, детей, высокий уровень образования ограничивают стремление к поиску психологической поддержки извне и способствует мобилизации собственных (личностных и ближайшего окружения) ресурсов для решения проблем.

Лечение гемодиализом перед трансплантацией налагает определенный отпечаток на личностно-поведенческие характеристики больных с функционирующим трансплантатом, способствуя формированию черт зависимости, нивелированию анозогностического отношения к болезни и подавлению эмоций, агрессивности, что соответствует ранее полученным нами данным [2]. В процессе жизни с трансплантатом происходит качественная трансформация адаптивных механизмов у больных с ХПН.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Успешная трансплантация почки с длительным функционированием трансплантата высту-

пает как своеобразный копинг-ресурс, способствующий трансформации системы совладания со стрессом. Результаты исследования позволяют разработать индивидуализированные психокоррекционные и реабилитационные программы и повысить уровень психосоциальной реабилитации больных с ХПН при лечении методом трансплантации.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Петрова Н.Н. Аффективно-личностные расстройства у больных с хронической почечной недостаточностью при лечении гемодиализом // Журн. психиатр. и мед. психол. им. Бехтерева.—1995.—№ 3.—С. 3–13.
2. Петрова Н.Н. Тревожные расстройства у больных с ХПН в условиях лечения гемодиализом // Нефрология.—1997.—№ 2.—С. 61–65.
3. Соколова Е.Т., Николаева В.В. особенности личности при пограничных расстройствах и соматических заболеваниях.—М., 1995.
4. Engel G.L. The need for a new medical model: a challenge for biomedicine // Science.—1977.—Vol. 196, № 4285.—P. 129–136.
5. Lipowski Z.J. Current trends in psychosomatics. The Dartmouth symposium // Int. J. Psych. med.—1974.—Vol. 5, № 4.—P. 303–308.

Поступила в редакцию 14.10.99 г.

© А.Г.Гадаев, М.Э.Рахимова. 1999
УДК 616.12-008.331.1-085-036.8:616.61-002.3-036.12

А.Г.Гадаев, М.Э.Рахимова

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВЛИЯНИЯ КОВЕРЕКСА НА КЛИНИКО-ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У ЖЕНЩИН ФЕРТИЛЬНОГО ВОЗРАСТА С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОГО ПИЕЛОНЕФРИТА

A. G. Gadaev, M. E. Rakhimova

THE EFFECTIVENESS OF THE COVEREX INFLUENCE ON CLINICO-HEMODYNAMIC INDICES IN FERTILE WOMEN WITH HYPERTENSION AGAINST THE BACKGROUND OF CHRONIC PYELONEPHRITIS

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

РЕФЕРАТ

Для изучения клинико-гемодинамической эффективности коверекса обследованы 22 женщины, средний возраст — $38,9 \pm 1,46$ лет, с артериальной гипертензией на фоне хронического пиелонефрита (ХрПН) в стадии латентного воспаления в процессе курсовой (3-недельной и 3-месячной) монотерапии. В качестве контроля обследованы 15 здоровых женщин аналогичного возраста.

В результате как при 3-недельном так и при 3-месячном курсе монотерапии коверексом, наряду с клиническим улучшением, наблюдалось достоверное снижение систолического, диастолического и среднего артериального давления. В целом гипотензивная эффективность монотерапии коверексом при 3-недельной терапии составляла 55,4%, а после 3-месячного курса — 81,5%. Она обусловлена снижением ОПСС и ПСС у обследуемых.

В процессе 3-месячного курса монотерапии отмечалось достоверное снижение степени гипертрофии левого желудочка.

Диастолическая функция левого желудочка в процессе лечения улучшилась за счет увеличения максимальной скорости его раннего наполнения при практически неизменной скорости предсердного. В процессе коррекции АД коверексом у больных с АГ наблюдается достоверное повышение ЭПК, что говорит о нефропротекторной способности препарата.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, лечение, центральная, периферическая и почечная гемодинамика.

ABSTRACT

Clinico-hemodynamic effectiveness of Coverex was investigated in 22 women at the age of $38,9 \pm 1,46$ years with hypertension against the background of chronic pyelonephritis (CPN) at the stage of latent inflammation in the process of monotherapy (three weeks and 3 months). As a control group 15 healthy women of the same age were observed.

As a result of the three weeks and of three months monotherapy with Coverex a reliable decrease of systolic, diastolic and average arterial pressure was observed which was accompanied by clinical improvements. Hypotensive effectiveness of monotherapy with Coverex during three weeks of treatment was 55,4% and after the three months course it was 81,5%. It was due to decreased resistance of common peripheral vessels and of the kidney vessels resistance in the observed women.

In the process of the three months monotherapy a reliable decrease of the left ventricle hypertrophy was noted.

The diastolic function of the left ventricle was improved in the process of treatment owing to increased maximum velocity of early filling of the left ventricle with practically unchanged velocity of the atrium filling. In the process of correction of arterial pressure with Coverex in patients with arterial hypertension a reliable increase of effectiveness of kidney blood supply was observed suggesting the nephroprotecting ability of the preparation.

Key words: arterial hypertension, treatment, central, peripheral and kidney hemodynamics.

ВВЕДЕНИЕ

Проблема оптимальной фармакотерапии артериальной гипертензии (АГ), несмотря на широкий спектр существующих антигипертензивных лекарственных средств, остается актуальной [1—4, 9]. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) относят к препаратам первого ряда, благодаря их высокой эффективности, хорошей переносимости и протекторным свойствам в отношении органов-мишеней при лечении как эссенциальной, так и симптоматической АГ [5, 7, 10—12, 15]. ИАПФ второго поколения с пролонгированным действием в этом отношении более перспективны [8, 13, 14]. Одним из их представителей является коверекс (престариум, периндоприл), который обладает липофильными свойствами и, как другие представители этого класса, активизируется лишь после метаболической трансформации (гидролиза) в печени и других органах. Почечная экскреция в виде активных диацидных метаболитов — основной путь элиминации данного препарата [8, 10]. Возможность использования его при нефрогенных гипертензиях до настоящей времени до конца не изучена.

Цель настоящего исследования — изучение клинической эффективности коверекса, а также его влияния на показатели центральной, периферической и почечной гемодинамики у женщин фертильного возраста (ЖФВ) с АГ на фоне хронического пиелонефрита (ХрПН) в стадии латентного воспаления в процессе курсовой (3-недельной и 3-месячной) монотерапии.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Нами обследованы 22 женщины фертильного возраста (средний возраст — $38,9 \pm 1,46$ лет) с АГ на фоне ХрПН, длительностью заболевания $9,1 \pm 0,96$ лет, со средними показателями систолического артериального давления (САД) $160,3 \pm 2,56$ мм рт.ст. и диастолического артериального давления (ДАД) — $102,7 \pm 2,02$ мм рт.ст. В качестве контроля обследованы 15 здоровых женщин аналогичного возраста.

Диагноз хронического пиелонефрита с артериальной гипертензией во всех случаях был верифицирован на основании жалоб, анамнеза, объективного осмотра, результатов лабораторно-инструментального исследования и данных 3-разового измерения АД по методу Н.С.Короткова [6]. Все больные получали ИАПФ—коверекс в виде монотерапии в дозе от 4 до 6 мг в зависимости от исходного уровня АД. У всех пациенток, кроме одной, завершивших полный курс терапии коверексом, переносимость препарата была хорошая.

В исследование не включали больных с заболеваниями печени, другими паренхиматозными заболеваниями почек и лиц, имевших

противопоказания к применению исследуемых групп препаратов. Другие виды симптоматической АГ были исключены в ходе тщательного комплексного обследования.

Наряду с общеклиническими лабораторными и инструментальными исследованиями, для изучения гемодинамических параметров использовали ЭхоКГ и изотопную нефрографию. Обследования проводили трехкратно: до лечения, после 3-недельного и 3-месячного курса монотерапии.

ЭхоКГ проводили на ультразвуковом аппарате Aloka SSD 630 с электронно-селекторными датчиками частотой 2,5 и 3,5 МГц в одномерном и двухмерном режимах после 30-минутного физического и психического покоя в положении на левом боку с использованием всех принятых позиций.

Эхокардиограммы записывали не менее чем в трех последовательных сердечных циклах с последующей расшифровкой видеозаписи. Определяли конечный диастолический размер (КДР), конечный систолический размер (КСР), толщину задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ) и межжелудочковой перегородки (ТМЖП).

На основе полученных данных с применением персональной ЭВМ IBM PC/AT и программного пакета LOTUS, рассчитывали следующие параметры: масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ) — определялась по методике ASE [Devereux R.B. et al., 1986], индекс массы миокарда левого желудочка (иММЛЖ); конечный диастолический объем (КДО) и конечный систолический объем (КСО) рассчитывали по формуле L. E. Teicsholz и соавт. (1976).

Ударный объем (УО), минутный объем кровообращения определяли расчетным способом, а среднее динамическое давление (АДср.) — по формуле Хикэма.

Общее периферическое сопротивление сосудов рассчитывали по формуле:

$$\text{ОПСС} = \text{АДср.} \times 79,92 / \text{МОК, дин} \times \text{с} \times \text{см}^{-5}.$$

Внутримиокардиальное напряжение в конце фазы изометрического сокращения изучали методом, предложенным R.A.Ratshine и соавт. (1972).

Систолическую и насосную функции левого желудочка оценивали по его фракции выброса (ФВ) в процентах. Определяли ударный (УИ) и сердечный (СИ) индексы.

О диастолической функции левого желудочка судили по максимальной скорости раннего диастолического кровонаполнения (Е), максимальной скорости позднего диастолического наполнения (А) и их отношению (Е/А).

Эффективный почечный кровоток (ЭПК) рассчитывали с использованием компьютерной

программы, специально разработанной для обработки нефрограмм, полученных в процессе радионуклидного исследования почек. Программа использует алгоритмы, основанные на клиренсовом способе оценки кривых изменения отношения «активность/время».

Почечное сосудистое сопротивление (ПСС) определяли по эффективному почечному кровотоку, аналогично расчету ОПСС по формуле:

$$\text{ПСС} = (\text{АДср.} \times 1332 \times 60) / \text{ЭПК} (\text{дин} \times \text{с} \times \text{см}^{-5}).$$

Статистическая обработка, оценка достоверности клинического материала были выполнены с использованием вычислительных (IBM PC/AT) и программных (STATGRAPHICS) средств.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В результате 3-недельного курса лечения (таблица), наряду с клиническим улучшением (исчезновением головных болей, головокружения, шума в ушах, неприятных ощущений в области сердца), наблюдалось достоверное снижение САД, ДАД, АДср. на 15,4%, 14,56%, 14,97% ($p < 0,01$), а после 3-месячной терапии эти показатели снизились на 20%, 18,5%, 19,2% ($p < 0,03$), соответственно. В целом гипотензивная эффективность монотерапии коверексом при 3-недельной терапии составляла 55,4%, а после 3-ме-

сячного курса — 81,5%, достигнув значений АД 128/85 мм рт. ст. Она не сопровождалась изменением частоты сердечных сокращений.

Показатели гипертрофии левого желудочка: ТМЖП, ТЗСЛЖ, ММЛЖ, иММЛЖ, ВМН, стрессовые показатели после 3-недельного курса не потерпели значительных изменений, а после 3-месячного курса лечения они достоверно уменьшились на 10,89%, 10,97%, 14,64%, 28,66%, 35,44%, 27,68%, соответственно ($p < 0,03$). Это косвенно указывало на уменьшение степени гипертрофии левого желудочка. При этом фракция выброса после 3-недельного курса увеличилась на 13,38%, а после 3-месячного — на 23,34% (см. таблицу).

Диастолическая функция левого желудочка в процессе лечения улучшилась за счет увеличения максимальной скорости раннего наполнения ЛЖ на 11,5%, отношения ее к скорости предсердного наполнения ЛЖ (Е/А) — на 12,8% после 3-недельного курса и на 38,7% (31,1%) — после 3-месячного, соответственно, при практически неизменной скорости предсердного наполнения. Это свидетельствовало об улучшении диастолической функции левого желудочка, обусловленное в основном увеличением периода раннего кровонаполнения ЛЖ.

Объемные показатели КДР(КДО), КСР(КСО) снизились на 6,05% (7,44%), 11,01%

Показатели центральной и почечной гемодинамики ($\bar{X} \pm m$) в процессе курсовой (3-недельной и 3-месячной) монотерапии коверексом больных с артериальной гипертензией на фоне хронического пиелонефрита

Показатели	Контроль	Больные с АГ на фоне Хр ПН, n=22				Δ_{2-3}	Δ_{2-4}	p		
	1	2	3	4	1-2			3-4	1-4	
	n=15	До лечения	После 3 нед	После 3 мес	%			%	К-1	2-3
САД, мм рт. ст.	111,7±2,47	160,3±2,63	135,23±2,24	127,5±1,73	-15,4	-19,98	<0,001	<0,03	<0,03	
ДАД, мм рт. ст.	72,67±1,88	102,73±2,02	87,3±1,22	84,48±0,96	-14,6	-18,5	<0,01	нд	<0,05	
АДср., мм рт. ст.	85,66±2,05	121,82±2,13	103,26±1,51	98,45±1,18	-14,97	-19,2	<0,01	<0,03	<0,03	
КДР, см	4,21±0,06	4,83±0,10	4,53±0,08	4,13±0,08	-6,05	-13,7	нд	нд	нд	
КСР, см	2,95±0,07	3,53±0,10	3,11±0,09	2,80±0,1	-11,09	-20,1	<0,05	нд	нд	
КДО, мл	85,27±2,68	111,9±4,40	102,4±4,05	96,32±2,71	-7,45	-12,3	<0,05	нд	<0,05	
КСО, мл	78,88±3,12	88,64±4,53	81,35±3,05	74,35±2,32	-8,94	-17,2	<0,05	<0,05	нд	
ТМЖП, см	0,89±0,027	1,12±0,03	1,11±0,03	1,00±0,02	-4,16	-10,89	<0,03	нд	<0,05	
ТЗСЛЖ, см	0,89±0,025	1,12±0,03	1,02±0,04	1,0±0,023	-5,74	-10,97	<0,03	нд	<0,05	
ФВ, %	72,5±1,41	59,4±1,29	66,86±0,68	72,73±1,39	13,38	23,34	<0,03	<0,03	<0,05	
УО, мл	71,8±2,60	65,22±2,70	67,77±3,01	72,54±3,04	4,6	10,8	<0,05	нд	нд	
УИ, мл/м ⁻²	41,08±1,56	35,90±1,63	37,16±1,56	39,77±1,58	2,7	9,8	нд	нд	нд	
СИ, л/м ⁻²	3,15±0,14	2,86±0,13	2,90±0,12	3,07±0,12	1,3	7,3	нд	нд	нд	
МОК, мл	5,51±0,24	5,20±0,22	5,28±0,23	5,61±0,23	3,76	10,2	нд	нд	нд	
ВМН, дин·см ²	122,7±5,06	234,8±9,71	190,0±7,67	149,1±6,43	-17,13	-35,44	<0,01	<0,05	<0,05	
Стресс, дин/см ²	126,3±4,92	163,0±5,14	135,7±5,29	128,5±3,22	-17,2	-27,68	<0,03	<0,05	нд	
ММЛЖ, г	121,1±5,03	207,9±9,20	187,5±9,28	173,3±8,67	-7,68	-14,64	<0,01	нд	<0,03	
иММЛЖ, 1·м ⁻²	68,90±2,85	104,05±3,45	88,72±2,22	73,88±3,09	-12,94	-28,66	<0,01	<0,05	<0,05	
ОПСС, дин·с·см ⁻⁵	1271,9±54,8	1781,9±84,8	1611,3±59,1	1412,0±59,42	-9,7	-17,17	<0,03	нд	<0,05	
Е, м/с	0,70±0,037	0,61±0,024	0,68±0,023	0,76±0,013	11,49	38,66	<0,03	<0,05	нд	
А, м/с	0,54±0,027	0,73±0,032	0,69±0,027	0,67±0,02	-5,73	-5,7	<0,03	нд	<0,05	
Е/А	1,30±0,055	0,86±0,050	0,95±0,021	1,07±0,035	12,8	31,1	<0,03	нд	нд	
ЭПК, мл/мин	1174,88±56,1	790,01±38,58	977,56±48,4	1017,8±34,89	21,3	24,29	0,01	<0,05	нд	
ПСС, дин·с·см ⁻⁵	5884,3±228,7	13064,5±941,4	9075,3±699	7843,2±312,1	-21,3	-30,47	<0,01	<0,05	<0,05	

(25,96%) после 3-недельного курса и на 13,7% (12,3%), 20,1% (17,2%) — после 3-месячного, соответственно (см. таблицу).

Изменений насосной функции сердца не наблюдалось, так как УО, УИ, МОК, СИ не претерпевали существенных изменений. Однако и здесь в конечном итоге зарегистрирована тенденция к увеличению этих показателей. Сходные данные были получены другими исследователями, применявшими как коверекс (периндоприл, престариум), так и близкие к нему по механизму действия ингибиторы АПФ [8, 11]. Полагают, что отсутствие рефлекторного стимулирования сердечно-сосудистой системы при снижении ОПСС на фоне применения ИАПФ является результатом уменьшения центрального и периферического активирования нейромедиаторных процессов вследствие уменьшения генерации ангиотензина II. Эта фармакодинамическая особенность ингибиторов АПФ является их важным клиническим преимуществом по сравнению с остальными вазодилататорами, в том числе и блокаторами кальциевых каналов дигидропиридиновой группы, так как гемодинамическая разгрузка сердца при отсутствии стимуляции создает наиболее благоприятные условия для его функционирования [5, 9, 10].

Важнейшая детерминантная способность любого гипотензивного препарата стабильно корректировать АД при монотерапии связана с его влиянием на регионарный кровоток. Экспериментально установлено, что ангиотензин II является основным физиологическим фактором, регулирующим почечный кровоток при изменениях перфузионного давления, и основным патофизиологическим звеном повышения внутрипочечного сосудистого сопротивления (ПСС), которое с большим постоянством регистрируется при АГ. Имеются клинические наблюдения о том, что при использовании ингибиторов АПФ в качестве гипотензивных средств почечный кровоток может повышаться [5, 11, 15].

Мы изучили влияние коверекса на почечный кровоток и почечную сосудистую сопротивляемость у исследуемых больных.

На фоне 3-недельного курса монотерапии ЭПК повысился на 21,3%, а клиренс изотопа — на 22,05% ($p < 0,01$); после 3-месячного — эти показатели повысились на 24,29% и 32,38%, соответственно, достигнув нормального уровня (ЭПК — $1017,8 \pm 34,9$ мл/мин, клиренс изотопа — $9,78 \pm 0,73$). Улучшения почечного кровотока и снижение показателей артериального давления при лечении коверексом были обусловлены снижением ОПСС и ПСС на 9,7% и 21,3% ($p < 0,01$) после 3-недельного курса и на 17,17% и 30,5% ($p < 0,05$) — после 3-месячного курса, соответственно (см. таблицу). Это говорит о том, что

коверекс устранял нарушения со стороны как центральной гемодинамики, так и регионарного сопротивления почечных сосудов. Соответствующие результаты были получены А.Я. Ивлевой и соавт. при лечении рамиприлом больных с артериальной гипертонией среднетяжелого течения в процессе 12-недельного курса монотерапии [5].

В результате анализа взаимоотношений между показателями центральной, периферической и почечной гемодинамики у больных с АГ на фоне ХрПН после 3-недельного курса лечения коверексом выявлены положительные корреляционные связи между САД и КДР ($r=0,59$), КСР ($r=0,53$), КСО ($r=0,54$), ММЛЖ ($r=0,44$), ВМН ($r=0,76$); КДР и ММЛЖ ($r=0,74$), КДО и ММЛЖ ($r=0,69$), САД и ПСС ($r=0,45$). Такие же положительные корреляции имели ДАД или АДср. с вышеперечисленными показателями. Отрицательные корреляционные связи были между ТЗСЛЖ и СИ ($r=0,47$), УИ и ОПСС ($r=-0,82$), ЭПК и ПСС ($r=-0,88$).

3-месячная терапия коверексом характеризовалась существенными изменениями характера взаимоотношений между изучаемыми параметрами, в частности, потерей старых корреляций и появлением новых, характеризующих переход изучаемых систем в качественно новое состояние. Отмечены достоверные положительные корреляционные связи между следующими показателями: САД с КСР, КДО, КСО ($r=0,38$, $r=0,33$, $r=0,3$), ОПСС ($r=0,58$), ВМН ($r=0,38$), ДАД с ВМН ($r=0,68$), ОПСС ($r=0,48$); ТМЖП с ВМН ($r=0,74$); ММЛЖ с ПСС ($r=0,48$); ОПСС с ПСС ($r=0,34$) и т. д. Отрицательная корреляционная связь была между ЭПК и ПСС ($r=-0,84$), Е и ПСС ($r=-0,73$).

Следует отметить, что сравнительный анализ эффективности влияния коверекса на показатели АД, центральной, периферической и почечной гемодинамики выявил более выраженный его гипотензивный эффект при 3-месячном курсе лечения, что характеризовалось стабилизацией АД до уровня гемодинамических показателей контрольной группы у 81,5% пациентов.

Наряду с положительным гемодинамическим эффектом, характеризующимся достоверным уменьшением КДР (КДО), КСР (КСО) до нормы, произошло уменьшение степени гипертрофии ЛЖ, о чем свидетельствуют снижение ТМЖП, ТЗСЛЖ, ММЛЖ, иММЛЖ. Однако полного обратного регресса гипертрофии ЛЖ до нормальных величин по этим показателям достигнуть не удалось, что диктовало необходимость продолжения гипотензивной терапии.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты наших исследований показали, что улучшение диастолической функции ЛЖ

после 3-месячного курса лечения, обусловленное в основном увеличением максимальной скорости раннего наполнения, может наблюдаться при кратковременной терапии в результате гипотензивного эффекта. При длительном лечении дальнейшая нормализация диастолической функции ЛЖ обусловлена регрессией гипертрофии миокарда. Параллельно с улучшением диастолической — полностью нормализуется систолическая функция ЛЖ; увеличивается ФВ и уменьшается КСО.

В отношении влияния 3-месячного курса лечения коверексом на ЭПК и клиренса радионуклида можно констатировать достоверное их увеличение, при этом ПСС достоверно снизилась, что подтверждает нефропротекторные свойства исследуемого препарата.

Таким образом, коверекс обладает высокой терапевтической эффективностью и отсутствием побочных действий. При этом ЧСС у обследуемых больных не претерпевают существенных изменений. Гипотензивный эффект коверекса как при коротком, так и продолжительном курсе монотерапии при артериальной гипертензии на фоне ХрПН в суточной дозе 4–6 мг обусловлен снижением ОПСС, ПСС, а также регрессией гипертрофии ЛЖ. Высокий гипотензивный эффект, возможность регрессии гипертрофии миокарда, улучшение диастолической и систолической функций левого желудочка, а также наличие нефропротекторных свойств, позволяет рекомендовать коверекс в качестве препарата первого ряда при лечении женщин фертильного возраста с АГ на фоне хронического пиелонефрита.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Короткий 3-недельный курс монотерапии коверексом в суточной дозе 4–6 мг у женщин фертильного возраста позволяет получить выраженный гипотензивный эффект у 55,4% ЖФВ. Он обусловлен понижением ОПСС, ПСС, без рефлекторной стимуляции сердечно-сосудистой системы.

2. На фоне короткого курса монотерапии коверексом достигнуто достоверное улучшение параметров почечной гемодинамики, оцениваемой по эффективному почечному кровотоку и почечному сосудистому сопротивлению.

3. Продолжительный 3-месячный курс монотерапии коверексом в суточной дозе 4–6 мг у женщин фертильного возраста характеризуется высокой гипотензивной эффективностью, достигающей 81,5%, что ассоциируется с развитием протекторных влияний препарата на органы-мишени. Достигается обратное развитие

ГЛЖ, улучшение диастолической и систолической функции ЛЖ.

4. В процессе стабильной коррекции АД коверексом у больных с АГ наблюдается достоверное повышение ЭПК, что также свидетельствует о нефропротекторной способности препарата.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Аканов А.А., Пиржанов Б.Т., Каиббеков А.К. и др. Артериальная гипертензия среди женщин // *Здравоохран. Казахстана*.—1990.—№ 2.—С. 7–8.
2. Арабидзе Г.Г., Арабидзе Гр.Г. Фармакотерапия артериальной гипертензии // *Тер. арх.*—1997.—№ 8.—С. 80–85.
3. Арабидзе Г.Г., Арабидзе Гр.Г. Гипотензивная терапия // *Кардиология*.—1997.—Т. 37, № 3.—С. 88–95.
4. Бритов А. Н. Борьба с АГ // *Врач*.—1997.—№ 5.—С. 33–34.
5. Ивлева А.Я., Моисеева В.С., Антия И.Д. Рамиприл при лечении гипертонической болезни. Фармакологическое обоснование эффективности терапии начальных поражений сердца и почек // *Тер. арх.*—1993.—№ 4.—С. 52–58.
6. Инструментальные методы исследования сердечно-сосудистой системы // *Справочник под ред. Т.С.Виноградовой*.—М.: Медицина, 1986.—С. 340–360.
7. Лордкипанидзе Н.Л., Палеева Ф.М., Арабидзе Г.Г. Влияние каптоприла на уровень артериального давления и функциональное состояние почек при симптоматических (почечных) артериальных гипертензиях стабильного и злокачественного течения // *Бюлл. Всес. кардиологического центра АМН СССР*.—М., 1983.—Т. 2.
8. Нестеров Ю.И., Гольдберг Г.А. Длительная монотерапия престариумом, энапом и ломиром у больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией: клиническая эффективность, гемодинамика и морфофункциональные показатели сердца // *Тер. арх.*—1998.—№ 9.—С. 64–67.
9. Ольбейская Л.И. Фармакотерапия артериальных гипертензий.—М., 1994.—175 с.
10. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В., Савина Н.М. О современной классификации ингибиторов ангиотензин I-превращающего фермента // *Кардиология*.—1998.—Т. 38, № 6.—С. 82–85.
11. Ярцев В.Е., Струговщиков А.Я., Ивлева А.Я. и др. Изменения центральной гемодинамики и деятельности почек при лечении эналаприлом больных гипертонической болезнью // *Тер. арх.*—1992.—Т. 64., № 8.—С. 43–46.
12. Liebson P.R., Grandits G.A., Dianzumba S. et al. Comparison of five antihypertensive monotherapies and placebo for change in left ventricular mass in patients receiving nutritional-hygienic therapy in Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS) // *Circulation*.—1995.—Vol. 92, № 3.—P. 698–706.
13. Opie L.H. Angiotensin converting enzyme inhibitors, 2nd ed.—New York.—1994.
14. Vaur L., Dutrey-Dupague C., Boussac J. et al. Differential effects of missed dose of perendopril and enalapril on blood pressure control in hypertensive patients // *J. Cardiovasc. Pharmacol.*—1995.—Vol. 26.—P. 127–131.
15. Zucchelli P., Zuccala A. Pharmacological treatment of renal parenchymal hypertension // *Contrib. Nephrol.*—1994.—Vol. 106.—P. 198–201.

Поступила в редакцию 09.09.99 г.

© К.М.Сергеева, 1999
УДК 616.611-002-036.8-07-037-053.2/.5

К.М.Сергеева

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ ХАРАКТЕРА ТЕЧЕНИЯ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА У ДЕТЕЙ

K.M.Sergeeva

CLINICO-LABORATORY CRITERIA OF ESTIMATION OF GLOMERULONEPHRITIS COURSE IN CHILDREN

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

РЕФЕРАТ

При проспективном наблюдении на протяжении от 2–5 до 15–20 лет за 496 больными с гломерулонефритом (ГН), заболевшими в разные возрастные периоды, определены клиничко-лабораторные критерии, влияющие на характер течения ГН у детей. Установлено, что характер течения определяют клиническая форма ГН, возраст заболевшего, длительность артериальной гипертензии, нефротический синдром, нарушение осмотического гомеостаза, почечные дисфункции по результатам нагрузочных проб с водной депривацией и водной нагрузкой. Хронизации процесса способствуют сенсibilизация к почечному антигену, гипореактивность Т-системы иммунитета, лимфоцитотоксичность сыворотки, К-клетки и R-белок. У пациентов, заболевших ГН в 13–16-летнем возрасте, сравнительно рано появляются гипертензия (через 5–9 лет) и хроническая почечная недостаточность.

Сравнительный анализ характера течения в двух группах больных, заболевших в 1950–1970 гг. (196 человек) и в 1980–1990 гг. (300 человек), показал, что эволюция ГН за последние десятилетия произошла в сторону латентных и хронических форм заболевания с более ранним снижением почечных функций.

Ключевые слова: эволюция гломерулонефрита, клинические формы, возрастные особенности, критерии хронизации.

ABSTRACT

The clinico-laboratory criteria influencing the character of the course of glomerulonephritis (GN) in children were determined during a prospective follow-up of 496 GN patients who fell ill at different age periods. The observations continued from 2–5 till 15–20 years. It was found that such indicators as clinical form of GN, age of the patient, duration of arterial hypertension, nephrotic syndrome, disturbance of the osmotic homeostasis, renal dysfunctions according to the results of loading tests with water deprivation and water loading were responsible for the character of the course. The chronic character of the process can be due to sensibilization to the renal antigen, hyperactivity of the immunity T-system, lymphocytotoxicity of the serum, K-cells and R-protein. In GN patients who fell ill at the age of 13–16 years hypertension (in 5–9 years) and chronic renal failure made their appearance relatively early.

A comparative analysis of the course character in 2 groups of patients who fell ill in 1950–1970 (196 patients) and in 1980–1990 (300 patients) has shown that the evolution of GN for the recent decades developed towards the latent and chronic forms of disease with the earlier reducing of renal functions.

Key words: evolution of glomerulonephritis, clinical forms, age features, criteria of chronicity.

ВВЕДЕНИЕ

Эволюция гломерулонефрита у детей за последние десятилетия произошла в сторону учащения латентных и хронических форм заболевания с более ранним снижением почечных функций, в том числе за счет присоединения тубулоинтерстициального компонента [5, 6, 14, 15].

Издавна при гломерулонефрите описывались три классических клинических симптома: отеки, гематурия, гипертензия. Однако в последние годы все реже встречается типичное

циклическое течение болезни с присутствием всей триады симптомов. Согласно принятой в педиатрии Винницкой классификации, клинически при гломерулонефрите выделяются формы: нефритическая, нефротический синдром, изолированный мочевого синдром и смешанная форма (с нефротическим синдромом, гематурией и гипертензией). Выделение клинических форм признается целесообразным в связи с возможностью их определения на основе клинических и функциональных методов исследования,

а также с учетом того, что каждому из клинических вариантов болезни в большинстве случаев соответствует определенный тип морфологических изменений в почках [5, 10, 12].

Общепризнано, что при первичном иммунокомплексном гломерулонефрите у детей первых 5–6 лет жизни преобладают минимальные изменения клубочков — минимальный гломерулит [8, 10]. Распространенным вариантом гломерулярного поражения в детском возрасте является мезангиопролиферативный гломерулит, отличающийся относительно доброкачественным течением. Мембранозный гломерулонефрит в детском возрасте встречается значительно реже, чем у взрослых, но часто при HBs-антигене [5, 11, 12]. Более тяжелое течение у детей, как и у взрослых, имеет мезангиокапиллярный гломерулонефрит, который чаще встречается у детей старшего возраста [8]. Сочетание интракапиллярных изменений клубочков с экстракапиллярными (или ГН с полулуниями) у детей бывает относительно редко и несколько чаще у подростков в возрасте 12–15 лет и более. Этот вариант отличается наиболее тяжелым течением и прогнозом. Фибропластический гломерулит у детей, как и у взрослых, считается эволютивной формой, могущей явиться исходом любого морфологического варианта гломерулонефрита [12, 16]. Относительно чаще он бывает у детей 12–13 лет и старше, что связывается с большей продолжительностью побочного заболевания. У детей в пре- и пубертатный период фибропластический тип гломерулита может развиваться и за более короткий промежуток от начала заболевания (6–10 мес). При фибропластическом гломерулонефрите резко выражен тубулоинтерстициальный компонент (ТИК). Прогрессирующее течение, особенно у подростков, имеет гломерулонефрит с фокально-сегментарным гломерулосклерозом с частым исходом в хроническую почечную недостаточность [13]. Основным проявлением фокально-сегментарного гломерулосклероза является значительная протеинурия, сопровождаемая полным или неполным симптомокомплексом нефротического синдрома в сочетании с микро- или макрогематурией.

Целью нашей работы было выявление особенностей течения гломерулонефрита по результатам длительного проспективного наблюдения за больными и установление наиболее информативных клинико-лабораторных критериев для оценки характера течения заболевания в детском возрасте.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Для решения поставленной задачи проведено длительное проспективное наблюдение за двумя

группами больных гломерулонефритом детей. Первую группу составили 196 больных с острым гломерулонефритом, находившихся в клинике в 1950–1970 гг., у них проведен анализ течения и исхода заболевания от 3–5 до 15–20 лет. Вторая группа — 300 детей, больных гломерулонефритом, наблюдавшихся в 1980–1990 гг. от 2 до 8 лет. В обеих группах первично подвергнуты анализу клинико-лабораторные данные на ранних сроках заболевания больных в стационаре, что сводило до минимума влияние на результаты исследований проводимой терапии. Учитывались данные семейного анамнеза, особенности дебюта гломерулонефрита, динамика клинико-лабораторных показателей, иммунологических сдвигов, функционального состояния почек. При оценке прогностической роли клинических симптомов гломерулонефрита основное внимание уделено первым неделям и месяцам заболевания.

У 60 больных гломерулонефритом (35 пациентов — с острым, 25 — с хроническим) проведено комплексное клинико-иммунологическое исследование. При подборе методов иммунологического обследования исходили из необходимости комплексной оценки клеточных и гуморальных механизмов иммунного ответа в сочетании с оценкой фагоцитоза, как фактора неспецифической защиты организма.

Исследование клеточного звена иммунного ответа включало определение ряда показателей иммунного статуса [числа лимфоцитов, Т-лимфоцитов и их субпопуляций с супрессорной активностью — теофиллинчувствительной (ТФЧ) субпопуляции, В-лимфоцитов], показателей функциональной активности некоторых клеточных реакций (миграционной активности лейкоцитов — спонтанной и в присутствии митогена и почечного антигена, активности К-клеток). Участие гуморальных реакций в иммунологическом процессе у больных оценивалось по показателям уровня циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), лимфоцитотоксических антител (ЛЦ) и R-белка в сыворотке крови. Мононуклеарные клетки (лимфоциты и моноциты) выделяли в градиенте плотности фиколл-верографии [18]. Определение количества основных субпопуляций лимфоцитов проводилось методами розеткообразования: Т-лимфоцитов — с эритроцитами барана [19], В-лимфоцитов — с эритроцитами мыши [24], ТФЧ-клеток — в тесте подавления розеткообразования в присутствии теофиллина [21]. Функциональную активность Т-лимфоцитов (их Трзт-субпопуляции) определяли в тесте торможения миграционной активности лейкоцитов [1]. При этом оценивали спонтанную миграцию лейкоцитов и ее изменение под влиянием неспецифического митогена

(конканавалина А) и антигена базальной мембраны почки человека 0 (I) группы крови, погибшего от несчастного случая. Антиген готовили путем гомогенизации коркового слоя почки в 0,32 М растворе сахарозы с последующим дробным центрифугированием при различных показателях g . Исследовали функциональную активность К-клеток по отношению к куриным эритроцитам [4]. Фагоцитарную функцию нейтрофилов оценивали с помощью НСТ-теста [23] в микромодификации М.Е.Виксмана и А.Н.Маянского [3]. Изучали спонтанную («базальную») активность фагоцитоза и стимулированную в присутствии продигозана 0,003% и гетерогенных иммунных комплексов (приготовленных *in vitro*). Уровень ЦИК исследовали водно-кислотным методом Л.С.Косицкой, Б.Н.Софронова [7]. Лимфоцитотоксичность сыворотки определяли методом комплементзависимой цитотоксичности (КЗЦТ) сывороток больных по отношению к тимоцитам мышей [22] в модификации Г.А.Белокрылова [2]. Уровень R-белков в сыворотках больных определяли по степени ингибирования исследуемыми сыворотками реакции гемагглютинации между Rh+-эритроцитами и анти-R-эритроцитами и анти-R-сывороткой [17].

У 105 больных гломерулонефритом (60 — с острым, 45 — с хроническим) проведено исследование осморегулирующей функции почек на индуцированные сдвиги водного баланса: проба с 18-часовой депривацией, характеризующей концентрационную функцию почек, и проба с водной (22 мл/кг массы тела) нагрузкой, характеризующей водовыделительную функцию и функцию осмотического разведения. Содержание осмотически активных веществ в крови и моче определялось на осмометре «Advanced Instruments» (США).

При обработке данных использованы методы параметрической и непараметрической статистики, а также с помощью многофакторных методов анализа были определены показатели, влияющие на характер течения гломерулонефрита у детей.

РЕЗУЛЬТАТЫ

С целью выяснения факторов, способствующих затяжному и хроническому течению гломерулонефрита, был проведен анализ течения и исхода острого ГН у 196 госпитализированных детей. Анализу подвергнуты клинико-лабораторные данные на ранних сроках заболевания и пребывания больных в стационаре, что сводило до минимума влияние на результаты исследований проводимой терапии. Затяжное течение выявлено у 51 (26%). Оно наблюдалось чаще у детей, имевших хронический тонзиллит (66,7%), в то время как у детей с циклическим

течением тонзиллит статистически достоверно встречался в 2 раза реже (34,5%). Удалось установить, что существенное влияние на характер течения оказывает возраст, в котором развился ОГН. Так, затяжное течение болезни отмечалось, соответственно, у 19,4% детей до 7 лет, у 26,6% — в 7–9 лет, у 32,3% — в 10–12-летнем возрасте и у 38,7% — заболевших в возрасте 13 лет и старше. При затяжном течении ГН наблюдалась большая длительность гипертензии. Из 19 пациентов, у которых гипертензия держалась более 3 нед, у 14 было затяжное течение болезни. Вместе с тем, существенных различий в частоте наличия гипертензии у больных с незатяжным (49%) по сравнению с затяжным течением ОГН не имелось (58,8%). У больных с затяжным течением наблюдалась более выраженная протеинурия (3,3 г/л — в 40%, тогда как при незатяжном течении — в 23%), макрогематурия (соответственно, в 64% и 46,2%) и лейкоцитурия (64,7% и 44,1%). Различия по всем показателям статистически достоверно ($p < 0,05$). Лейкоцитурия у детей с затяжным течением ОГН отмечалась не только чаще, но была и более продолжительной, чем у больных с незатяжным течением: у всех пациентов с лейкоцитурией в течение 5 нед и более имелось затяжное течение ГН.

Особое прогностическое значение имеет наличие нефротического синдрома в дебюте ОГН. Так, из 21 больного, имевшего нефротический синдром в остром периоде болезни, у 6 наблюдался переход в хронический нефрит при катamnестическом наблюдении от 3–5 до 10 лет, в то время как из 56 пациентов без нефротического синдрома переход в хронический нефрит отмечен только у 3. Эти данные дают основание считать, что нефротический синдром ухудшает как ближайший, так и отдаленный прогноз. Особенно неблагоприятный прогноз при сочетании НС с гипертензией — у детей в подростковом периоде. Из приведенных данных следует, что необходимо учитывать прогностические критерии с учетом возраста больных и этапов развития гломерулонефрита.

Как мы могли отметить, во все сроки от начала ОГН (особенно со 2-го месяца) наблюдалось более значительное и более длительное снижение клубочковой фильтрации у детей с затяжным течением болезни, чем с незатяжным течением ОГН. Так, к концу 2-го месяца от начала ОГН только у 2 из 22 детей с незатяжным течением болезни отмечалось понижение величины скорости клубочковой фильтрации по клиренсу эндогенного креатинина (от 50 до 60 мл/мин), а у пациентов с затяжным течением клубочковая фильтрация была снижена у 4 из 6, у двух из них она составила от 40 до 50 мл/мин.

После 2 мес от начала ОГН у всех обследованных с незатяжным течением отмечены нормальные величины скорости клубочковой фильтрации, а при затяжном — клубочковая фильтрация была снижена еще у 3 из 9 детей, обследованных позднее 3 мес от начала болезни, что указывает на незавершенность патологического процесса в почках.

У 67 больных проведено исследование стрептококкового антигена в сыворотке крови. Стрептококковый антиген обнаруживался чаще, в большей концентрации и более длительное время в крови детей с ОГН, у которых заболевание приняло в дальнейшем затяжное течение. Это проявлялось уже в ранние сроки болезни и приобретало прогностическое значение. У больных с наличием стрептококкового антигена в первые 3 нед заболевания приняло затяжное течение в 55,5%, а при отсутствии — в 2 раза реже (25,5%). Аналогичные различия сохраняются и на III–VI декадах заболевания (60% против 33%). Эти данные дают основание считать, что продолжительность циркуляции микробного антигена в крови имеет существенное значение для характера течения ОГН.

Оказались весьма значительными различия в содержании антистрептолизина-О (АСЛО) у больных сравниваемых групп. Титры более 500 ед./мл в первые 20 дней от начала нефрита у больных с затяжным течением в дальнейшем отмечались в 1,5 раза чаще. Еще более значительны были эти различия на III–VI декадах заболевания: титры АСЛО выше 500 ед./мл констатировались у 47% больных с затяжным течением и лишь у 28% пациентов — с незатяжным течением ОГН ($p < 0,05$), а титры АСЛО 100 ед./мл отмечались при затяжном течении в 6 раз чаще. Таким образом, определение АСЛО способствует пониманию характера течения и тенденции развития патологического процесса. Выявлена некоторая зависимость между титрами АСЛО и выраженности протеинурии и гематурии. Имелись значительные различия в содержании антистрептокиназы (АСК) в сыворотках детей с затяжным и незатяжным течением. В первые две декады высокие титры АСК более 400 ед./мл в сыворотках крови больных с затяжным течением определялись в 30%, а с острым течением — в 11%, на III–VI декадах заболевания, соответственно — 23,7% и 8,8%. Исследование АСК имеет известное прогностическое значение у больных с высокими титрами АСК (больше 400 ед./мл), в первые 20 дней заболевание принимает затяжное течение чаще (у 12 из 25), чем у детей с низким содержанием АСК (у 21 из 96). Различие достоверно ($p < 0,05$). Затяжное течение чаще возникает при наличии хронических очагов инфекции, из которых может поступать микробный антиген.

Таким образом, у большинства детей в первой группе наблюдался постстрептококковый острый гломерулонефрит. Диагноз острого гломерулонефрита ставился на основании совокупности клинико-лабораторных критериев: острое начало через 2–3 нед после перенесенной инфекции (чаще стрептококковой), наличие отеков, гематурии, гипертензии, серологические сдвиги в крови, в большинстве случаев циклическое течение. Процесс продолжался в среднем до 2–6 мес с благоприятной динамикой. Однако у 51 из 196 (26%) больных на ранних сроках наблюдения было констатировано затяжное течение, а у 20 — затем хроническое. У 16 из 20 длительность наблюдения составила от 5 до 14 лет. В табл. 1 представлены особенности хронического нефрита, начавшегося в разном детском возрасте.

Таблица 1
Особенности хронического нефрита, начавшегося в разном детском возрасте

Возраст, в котором имелся нефрит	Длительность изолированного мочевого синдрома (лет)	Срок появления гипертонии (лет)	Когда наступила смерть
До 6 лет	5,9	—	—
7–9 лет	13, 9, 7	—	—
10–12 лет	14, 11, 4, 3, 5	—	—
13 лет и старше	14,5	5, 9, 11	2

Как видно из материалов этой таблицы, у большинства больных в течение длительного времени имелись изменения в виде изолированного мочевого синдрома. Последнее свидетельствовало об относительно благоприятном течении хронического гломерулонефрита, начавшегося в детском возрасте в указанной группе больных. Однако при начале заболевания в подростковом возрасте (13 лет и старше) через довольно короткий срок появилась гипертония и у 2 пациентов наступил неблагоприятный исход.

В табл. 2 представлено среднее время появления гипертонии и хронической почечной не-

Таблица 2
Среднее время появления гипертонии и почечной недостаточности у больных с хроническим нефритом, заболевших в разные возрастные периоды детства

Возраст при начале заболевания (лет)	Количество больных	Среднее время появления гипертонии (лет)	Количество больных	Среднее время появления ХПН (лет)
2–6	4	29,8	2	35
7–11	9	18,2	8	24,8
12–13	7	7,9	2	13
14–16	11	4,3	4	7,5

достаточности (ХПН) у больных с хроническим нефритом, заболевших в различные возрастные периоды детства. Как видно, чем меньше возраст, в котором началось заболевание, тем больше срок до момента появления стойкой гипертензии и ХПН. Исключение составляют случаи заболевания нефритом в возрасте 14–16 лет, когда сравнительно рано появляются гипертония и почечная недостаточность.

Во второй группе пациентов (300 человек) по результатам проспективного наблюдения острый гломерулонефрит наблюдался у 81 (27%), хронический нефрит — у 214 детей (71,3%) и быстро прогрессирующий гломерулонефрит с летальным исходом в срок от 3 нед до 5 мес имел место у 5 больных (1,7%).

Гломерулонефрит с нефритическим синдромом в начале заболевания был у 75 детей (25%). Типичное острое циклическое течение можно было диагностировать только у 38 детей (12,7%). Еще у 31 больного гломерулонефрит начался с нефритического синдрома, но катамнез от 2 до 8 лет свидетельствовал о сохранении изолированного мочевого синдрома, т. е. развитии ХГН. У двоих детей нефритическая форма имела рецидивирующее течение с сохранением изолированного мочевого синдрома между активными эпизодами (наблюдение 5 и 7 лет). У троих вслед за «классическим» началом с нефритического синдрома последовало прогрессирующее течение с развитием типичной смешанной формы со стойкой артериальной гипертензией, снижением клубочковой фильтрации. Гематурическую форму или изолированный мочевой синдром выявили у 111 больных. Нефротический синдром (нефротическая форма) наблюдался в 67 случаях (22,3%), из них 17 детей достигли полной и стойкой клинико-лабораторной ремиссии в течение двух лет, у 2 детей при наличии клинической ремиссии можно предполагать присоединение ТИК. У 48 больных первый эпизод гломерулонефрита с нефротическим синдромом ознаменовал начало хронического течения, из них в 8 случаях заболевание прогрессировало с переходом в смешанную форму с присоединением стойкой артериальной гипертензии. Одной из больных этой подгруппы проведена трансплантация почки через 6 лет от начала гломерулонефрита.

Вопреки широко распространенному представлению [5, 6, 12], анализ течения гломерулонефрита с нефротическим синдромом не позволил говорить о преобладании липоидного нефроза как основной нозологической формы, проявляющейся нефротическим синдромом у детей. Критерии, предложенные Европейской ассоциацией по изучению нефротического син-

дрома для выделения липоидного нефроза (преимущественно мужской пол, младший возраст, рецидивирующее течение без присоединения артериальной гипертензии и ХПН, почти полное отсутствие гематурии, хороший эффект от преднизолона [20]), дают основание диагностировать липоидный нефроз только в 12 случаях из 67 (21%).

У 48 больных второй группы гломерулонефрит начался в тяжелой форме с наличием нефротического синдрома, гематурии и артериальной гипертензии. Лишь у 6 больных с этой формой удалось добиться стойкой ремиссии через 2–4 года. У 15 детей гломерулонефрит закончился летально в сроки от 3 нед до 4 лет.

Анализ прогностической значимости основных клинических проявлений гломерулонефрита в первые дни заболевания и затем к концу 2-, 4-й недели и после 1-го месяца течения нефрита у детей второй группы позволил говорить о ведущей роли двух симптомов: повышение артериального давления с последующим сохранением гипертензии и снижение величины скорости клубочковой фильтрации.

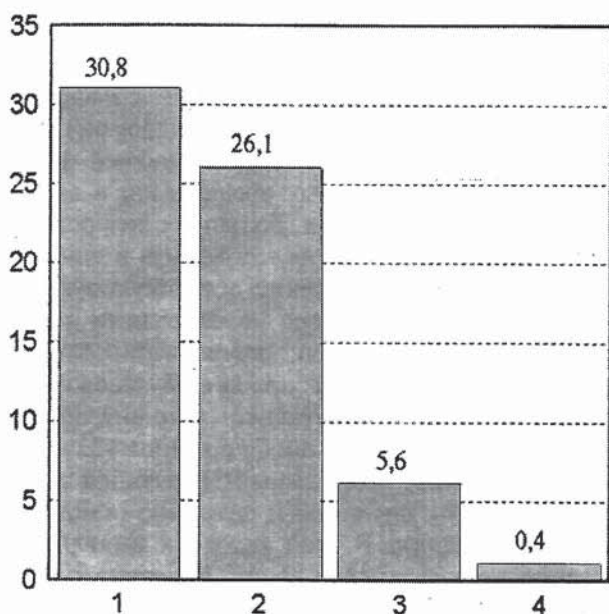
Изучение динамики артериальной гипертензии показало, что если этот симптом сохраняется в течение 2 нед, то с высокой степенью достоверности он фиксируется до конца 1-го месяца.

Существует также достоверная связь между артериальной гипертензией в первые 2 и 4 нед и низкой скоростью клубочковой фильтрации в первые 4 нед гломерулонефрита (соответственно, $\chi^2=43$ и 61 ; $p=0,001$).

Вероятность возникновения почечной недостаточности значительно возрастает у больных, у которых имеется гипертония. Так, из 113 больных с изолированным мочевым синдромом или нефротической формой ХГН с острым нефритом в анамнезе почечная недостаточность имела только у 4 (3,5%), а при наличии гипертонии — у 44 из 160 (27,5%), т. е. в 7 раз чаще.

Степень активности гломерулонефрита в первые два года влияет на хронизацию заболевания (рисунок). Совокупность больных, катамнез которых прослежен в течение 5 лет, принята за 100%. Как видно, чем большее число детей находилось в состоянии полной клинико-лабораторной ремиссии к концу 2-го года, тем меньшее число обострений отмечено у них в следующие 3 года.

Прогностическое значение в отношении хронизации почечного процесса имеет присоединение ТИК, особенно у детей в пре- и пубертатный период. Клиническим эквивалентом ТИК является прогрессирующее снижение оптической плотности мочи и лейкоцитурия; при функциональном исследовании почек — сни-



Зависимость числа активных эпизодов за 3–5 лет хронического гломерулонефрита от частоты наступления ночной ремиссии к концу 2-го года.

По оси абсцисс — число активных эпизодов в период с 3-го по 5-й годы ХГН; по оси ординат — процент детей от всех наблюдавшихся в течение 5 лет (и принятых за 100%), у которых к концу 2-го года констатирована полная клинико-лабораторная ремиссия.

жение экскреции водородных ионов и аммония, а также максимального гидруреза; при УЗИ — наличие гипертрофированных почечных пирамид; снижение функции осмотического концентрирования [9, 14, 15].

Проведенная комплексная оценка иммунологических показателей, клинико-иммунологические сопоставления у 60 больных гломерулонефритом в возрасте от 1,5 до 15 лет (35 — с острым, 25 — с хроническим) позволила выявить критерии для оценки характера течения болезни при различных клинических вариантах (нефротическом или нефритическом синдромах).

У больных с острым гломерулонефритом (ОГН) имеют место сходные сдвиги по ряду иммунологических показателей: снижение Т-лимфоцитов и ТФЧ-лимфоцитов, повышение уровня М-РОК ($9,72 \pm 1,42$ и $7,03 \pm 1,21$, соответственно), снижение активности К-клеток ($33,82 \pm 1,61$ и $29,54 \pm 1,42$), отклонение всех показателей миграционного теста. Вместе с тем, у больных с нефротическим и нефритическим синдромами ОГН отмечены различия по некоторым иммунологическим показателям. Так, в группе больных с нефротическим синдромом, по сравнению с группой больных с нефритическим синдромом, выявлено резкое угнетение нестимулированного фагоцитоза по НСТ-тесту ($1,32 \pm 0,20$ против $3,84 \pm 0,22$) и существенное повышение уровня лимфоцитотоксинов (ЛЦ) в сыворотке ($24,51 \pm 0,62$ против $15,53 \pm 1,11$) при

близких к нормальным показателях ЦИК и R-белка. В подгруппе детей до 5 лет с нефротическим синдромом отмечено угнетение ТФЧ-лимфоцитов ($6,17 \pm 1,89$), чего не наблюдалось в аналогичной возрастной группе больных с нефритическим синдромом ($22,0 \pm 6,00$). У больных с нефритическим синдромом выше был уровень ЦИК ($0,050 \pm 0,01$ против $0,040 \pm 0,004$ в группе больных с нефротическим синдромом) и R-белка ($8,82 \pm 0,72$ против $6,0 \pm 0,80$), а также показатель ответа фагоцитов на иммунные комплексы ($15,55 \pm 2,53$ и $10,92 \pm 3,11$). При повторном обследовании в динамике отмечено сохранение отклонений по большинству иммунологических показателей в периоде неполной клинико-лабораторной ремиссии в обеих группах больных, при этом значения показателей гуморальных иммунологических реакций оставались более высокими у больных с нефритическим синдромом.

Таким образом, сравнение иммунологических характеристик больных с разными клиническими формами острого гломерулонефрита позволило выделить наиболее информативные диагностические показатели: уровень ЦИК, R-белка и ЛЦ в сыворотке, показатели фагоцитоза, нестимулированного и стимулированного иммунными комплексами.

Для определения прогностической значимости каждого из исследуемых показателей было проведено сопоставление иммунологических характеристик больных с ОГН с разными вариантами течения заболевания. Выявлено, что в активную стадию у больных с наиболее благоприятным (острым циклическим) течением заболевания в сравнении с больными с затяжным и рецидивирующим течением отсутствовали высокие значения ЛЦ в сыворотках ($8,22 \pm 1,56$ против $23,30 \pm 2,45$ и $27,84 \pm 2,99$, соответственно). Наряду с этим больные с циклическим течением гломерулонефрита отличались от больных с затяжным течением более высоким уровнем ЦИК ($0,053 \pm 0,004$ против $0,036 \pm 0,005$), а от больных с рецидивирующим течением — менее существенным угнетением ТФЧ-лимфоцитов ($0,41 \pm 0,07$ против $0,16 \pm 0,03$) и менее выраженным повышением М-РОК ($9,25 \pm 1,68$ против $14,50 \pm 3,07$).

При повторном обследовании в группе больных с циклическим течением уровень ЛЦ в сыворотке возрастал до $15,56 \pm 2,01$, что все же существенно ниже, чем в группе больных с рецидивирующим течением ($24,9 \pm 3,21$). Кроме того, эти две группы больных отличались по уровню М-РОК ($9,42 \pm 0,32$ — в группе с циклическим течением и $6,72 \pm 0,25$ — в группе с рецидивирующим течением) и показателю активности К-клеток ($55,6 \pm 3,15$ и $33,35 \pm 1,75$, соот-

ветственно). Больные с затяжным течением при повторном обследовании практически не отличались от больных с циклическим течением заболевания.

Уже в первые 2–4 нед ОГН по результатам исследований, проводимых сотрудниками нашей кафедры, можно выделить 2 группы больных, четко различающихся по дальнейшему характеру течения. Доброкачественное циклическое течение ОГН с высокой вероятностью достижения полной клинико-лабораторной ремиссии иммунологически соответствует быстрому исчезновению из циркуляции полисахаридного антигена стрептококка или «понижающейся антигенной кривой», что предполагает низкую активность микробного очага и малую интенсивность антигенной стимуляции в случаях, если стрептококк выступает как основной этиологический агент. У детей с благоприятным течением нефрита отмечается умеренное изменение активности иммунных реакций: достаточно быстрое восстановление базальной активности фагоцитоза по НСТ-тесту в сочетании с тенденцией к нормализации численности Т-клеток, из супрессорной популяции (ТФЧ-клеток) и миграционной активности лимфоцитов (по РТМЛ), восстановление антителозависимой киллерной активности при сохранении высокого содержания R-белка, очевидно способствующего нейтрализации лимфоцитотоксинов. Кроме того, у детей с высокой вероятностью ремиссии ГН к концу 2-го года в острую стадию выявлена более активная реакция бласттрансформации лимфоцитов на ФГА. Таким образом, вероятность наступления клинико-лабораторной ремиссии к концу 2-го года у этой группы пациентов иммунологически обусловлена достаточно активной и сбалансированной реакцией всех основных звеньев иммунной системы на кратковременную и умеренную антигенную стимуляцию.

У больных с затяжным течением ГН с тенденцией к хронизации чаще и длительнее фиксировались высокий и очень высокий титры стрептококкового антигена (сохраняющиеся на 2-м месяце заболевания), отмечались повышающаяся и волнообразная «антигенные кривые» в сочетании с динамикой титров АСЛ-О в виде «высокой стационарной», «волнообразной» и «восходящей» формами кривых, отсутствие сдвигов по ряду клеточных показателей (численность Т-клеток и ТФЧ-клеток, показателей миграции лейкоцитов, низкой активностью К-клеток). У больных с затяжным течением ГН с тенденцией к хронизации отмечались невысокий резерв фагоцитарной активности по НСТ-тесту, значительное повышение лимфоцитотоксичности в сочетании с высоким титром ЦИК. Это свидетельствует о более глубоком дисбалансе им-

мунной системы с дефицитом клеточного звена, что и обуславливает хронизацию ГН.

У 60 больных с ОГН (40 детей — с нефритическим, 20 — с нефротическим синдромом) проведены исследования осморегулирующей функции почек. Всех больных обследовали в активный период заболевания, больные с нефротическим синдромом ОГН обследованы и в динамике через 4–6 мес. Изучение осморегулирующей функции почек проведено на основании исследования реакции почки на индуцированные сдвиги водного баланса: проба с 18-часовой депривацией, характеризующей концентрационную функцию почек, и проба с водной (22 мг/кг массы тела) нагрузкой, характеризующей водо-выделительную функцию и функцию осмотического разведения. В этих условиях выявлялись резервные возможности почек. В активную фазу ОГН, как при нефротическом синдроме, так и при нефритическом на высоте водной депривации достигается достоверно меньшая осмолярность мочи, чем в контроле, что приводит к снижению концентрационного индекса осмотически активных веществ. При этом оказывается достоверно сниженной реабсорбция осмотически свободной воды, косвенно отражающая недостаточную проницаемость собирательных трубок для воды и относительно пониженную осмолярность интерстиция глубоких слоев мозгового вещества почки. Однако механизмы внутрипочечного транспорта осмотически активных веществ, приводящие к этим сдвигам, несколько различаются в зависимости от клинической формы ОГН. При НС в условиях водной депривации в организме происходит относительная задержка калия, о чем свидетельствует замедление скорости выведения этого электролита, снижение его фракционной экскреции, значительное уменьшение калия в моче. Максимальная осмолярность мочи при индуцированной дегидратации достигается преимущественно за счет выведения натрия, доля которого в общей осмолярности мочи увеличена, в среднем, на 37,5% против нормы при достоверном увеличении экскретируемой функции натрия на 33,3%, по сравнению с контрольной группой здоровых детей. О преимущественном выведении натрия и относительной задержке калия при НС в условиях водной депривации говорит и увеличение отношения Na/K в моче. Вероятно, происходит усиление реабсорбции калия, что может иметь компенсаторное значение: в условиях водной депривации почки, будучи неспособными к адекватным ответам на нагрузку (задержке натрия и воды), компенсируют свой дефект задержкой калия для поддержания изосмии крови.

У больных с ОГН с НС проба с водной депривацией выявляет более значительные нару-

шения осморегуляции, о чем говорит статистически значимая гиперосмолярность плазмы и небольшое, но достоверное увеличение концентрации калия в крови. В этой группе больных весьма существенно снижение концентрации креатинина и мочевины в моче. Доля мочевины в общей осмолярности мочи имеет тенденцию к снижению, не достигая, однако, статистически значимого порога. Вклад калия и натрия в общую осмолярность мочи примерно одинаков: экскретируемые фракции обоих электролитов превышают соответствующие величины на 34% и 33,3%. Таким образом, отличие в экскреции осмотически активных веществ в обеих группах проявляется различным участием дистального отдела нефрона в формировании соотношения воды и осмотически активных веществ в моче. Более детальное представление об этих различиях дают результаты оценки собственно выделительной функции почек. В активную фазу нефритической формы ОГН на фоне индуцированной гипергидратации почкам не удается достигнуть достаточного разведения, на что указывает значительно более высокая минимальная осмолярность мочи, чем в контрольной группе, а также по сравнению с НС значимо снижен минутный диурез, увеличен концентрационный индекс осмотически активных веществ и снижен клиренс осмотически свободной воды, что позволяет говорить о снижении эффективности водовыделительной функции почек и косвенно судить о снижении реабсорбции натрия в восходящем колоне петли Генле. Как компенсаторную реакцию у этих больных можно расценивать весьма значительное увеличение дистальной экскреции осмотически активных веществ преимущественно за счет натрия.

Из 40 детей с нефритическим синдромом ОГН 12 больным проведена проба с индуцированной гидратацией в динамике через 4–6 мес от начала заболевания. По данным клинико-лабораторного обследования, 6 из них находились в стадии полной клинико-лабораторной ремиссии. В этой подгруппе состав плазмы и мочи в обоих режимах гидратации не отличался от нормы, полностью восстанавливались показатели концентрационной функции при водной депривации и функции разведения при водной нагрузке, а также показатели транспорта осмотически активных веществ в обоих режимах. Дальнейшие наблюдения за больными этой подгруппы в течение 3–7 лет позволяют говорить о полной и стойкой клинико-лабораторной ремиссии у всех шестерых детей, практически равноценной выздоровлению. Дети второй подгруппы (6 человек) были госпитализированы в клинику по поводу увеличения мочевого осадка после перенесенной ОРВИ. В 1-ю неде-

лю пребывания в стационаре у всех отмечены признаки интоксикации: слабость — у 4, бледность — у 3, головная боль — у 2, плохой аппетит — у 3, однократная рвота — у 2, боли в животе — у 3 и в пояснице — у 1. Отеков не наблюдалось ни у кого. У 3 больных однократно зафиксирован подъем систолического артериального давления на 10–15 мм рт. ст. выше нормы, снижение гемоглобина в крови — до $110,8 \pm 15,1$ г/л, плазменный уровень общего белка ($63,7 \pm 4,9$ г/л), холестерина ($5,5 \pm 0,9$ ммоль/л), мочевины ($4,3 \pm 0,6$ ммоль/л). Скорость клубочковой фильтрации у одного ребенка составляла 60 мл/мин, у остальных — $98,2 \pm 3,5$ мл/мин. По данным исследования мочи, обнаружены умеренные признаки активности ГН: суточная потеря белка — 0,87–0,28 г, гематурия — 69,5–68,2 эритроцитов в поле зрения и $15\text{--}35 \cdot 10^6$ /л — по пробе Нечипоренко, лейкоцитурия — 13,5–5,1 клеток в поле зрения и $5\text{--}15 \cdot 10^6$ /л — по пробе Нечипоренко. Совокупность клинико-лабораторных данных позволила говорить о наличии ТИК, который явился основным фактором хронизации ГН у больных этой подгруппы.

Анализ показателей транспорта калия, натрия, мочевины и осмотически активных веществ у них не выявил существенных отличий от показателей контрольной группы. Существенные изменения выявлены при анализе показателей, характеризующих концентрационную функцию почек. Так, максимальная осмотическая концентрация мочи достигала лишь $823,5 \pm 86,14$ мосм/кг H_2O (83,8% от нормы), что в сочетании со снижением минутного диуреза определило снижение максимальной реабсорбции осмотически свободной воды до $0,44 \pm 0,061$ мл/мин ($p < 0,01$), это более чем в 1,5 раза ниже контрольных данных. Одновременно выявлено и снижение концентрационного индекса до $2,8 \pm 0,29$ ($p < 0,01$), характеризующего снижение продольного кортикомедуллярного концентрационного градиента и клиренса осмотически активных веществ ($0,71 \pm 0,074$ мл/мин, $p < 0,05$). В условиях водной нагрузки у больных с ОГН с ТИК происходит снижение общей осмотической концентрации крови на 3,8 мосм/кг H_2O и некоторые изменения ионного состава: у них выше концентрация калия и натрия. В совокупности эта особенность отразилась и на статистически достоверном повышении общей концентрации осмотически активных веществ в крови ($278,0 \pm 2,86$ мосм/кг H_2O ; $p < 0,05$). Вероятно, последнее обстоятельство вызывает компенсаторное увеличение концентрации натрия в моче, а также отчетливое увеличение так называемой фракционной или понефронной экскреции натрия. При этом несмот-

ря на то, что скорость выведения мочевины ($0,20 \pm 0,032$ ммоль/мин) была ниже, чем в контрольной группе, фракционная экскреция осмотически активных веществ в целом достоверно выше ($2,9 \pm 0,51\%$; $p < 0,05$). Оценка топики изменения транспорта осмотически активных веществ, доступная в условиях водного диуреза, выявила достоверное повышение фракционной дистальной экскреции натрия ($12,7 \pm 2,34\%$; $p < 0,05$) и осмотически активных веществ в целом ($33,9 \pm 2,44\%$) при том, что проксимальная фракционная экскреция осмотически активных веществ ($3,3 \pm 1,11\%$) сопоставима с величиной для контрольной группы. Однако указанная особенность, проявляющаяся усилением дистального транспорта осмотически активных веществ, и прежде всего натрия, определила и дефект осмотического разведения, проявившийся в увеличении осмотической концентрации мочи и собственно водовыделительной функции почек: клиренс осмотически свободной воды был достоверно снижен ($4,1 \pm 0,39$ мл/мин; $p < 0,05$). При этом показатель, косвенно характеризующий участие почки в волюморегуляции (клиренс безнатриевой воды) был не изменен ($5,6 \pm 1,80$ мл/мин). По сравнению с контрольной группой, показатели минутного диуреза были снижены, а концентрационный индекс, наоборот, — повышен. Клиренс осмотически активных веществ соответствовал данным, полученным в группе здоровых детей. В целом указанные особенности могут свидетельствовать о нарушении процессов канальцевого транспорта осмотически активных веществ, прежде всего в дистальной части нефрона.

Таким образом, наличие у детей при проведении функциональных нагрузочных проб указанных проявлений тубулярной дисфункции позволяет диагностировать тубулоинтерстициальные изменения. При этом изменение функционирования канальцевого аппарата как последствия отека интерстиция, наблюдаемого при наличии развернутого нефритического синдрома, и последующий склероз стромы определяют нарушение массообмена, выявляемого в виде нарушения концентрационной функции и функции осмотического разведения. Надо отметить, что в группе больных с ТИК, обследованных в обычном режиме гидратации, достоверных отклонений парциальных функций почек не выявлено.

Взаимосвязь парциальных функций почек и величины протеинурии при всех формах ГН носит однонаправленный характер.

Величина протеинурии находится в достоверно отрицательной корреляции с величиной клиренса осмотически свободной воды, с величиной проксимальной экскреции осмотически

активных веществ, что может явиться косвенным подтверждением концепции, выдвинутой В.Я.Плоткиным о роли пиноцитоза белка в проксимальных канальцах почки в хронизации процесса.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенный сравнительный анализ характера течения гломерулонефрита у заболевших детей в 1950—1970 гг. и 1980—1990 гг., по данным проспективного наблюдения от 3—5 до 15—20 лет, подтвердил учащение за последние десятилетия латентных и хронических форм заболевания, более раннее снижение почечных функций и развития ХПН. Несмотря на выявленные общие закономерности изменений в разные сроки от начала гломерулонефрита, его активности и дальнейшего течения, довольно большие различия изученных параметров существуют в зависимости от ведущего синдрома, особенно длительности гипертензии и нефротического синдрома, присоединения тубулоинтерстициального компонента, функциональных нарушений почек. Все это указывает на значимость влияния клинической формы гломерулонефрита на исход заболевания.

Наличие артериальной гипертензии и низкой скорости клубочковой фильтрации к концу 2—3-й недели влияет на исход гломерулонефрита к концу 2-го года от начала заболевания. Ведущими клиническими проявлениями, определяющими прогноз гломерулонефрита, являются симптомы 1-го месяца болезни и степень ее активности в первые 2 года. Клинические проявления следует признать ведущими при определении характера течения и прогноза острого гломерулонефрита у детей.

Течение хронического гломерулонефрита зависит также от возраста, в котором возникло заболевание. Чем в более старшем возрасте развивается гломерулонефрит, тем более неблагоприятно течение, короче латентный период, раньше появляются стойкая гипертензия и хроническая почечная недостаточность. Обращает внимание неблагоприятное течение гломерулонефрита при начале его у подростков 14—16 лет. Отмеченные возрастные особенности гломерулонефрита могут иметь значение для объяснения характера течения и прогнозирования заболевания.

Течение гломерулонефрита с благоприятным исходом можно прогнозировать при быстром исчезновении из циркуляции полисахаридного антигена стрептококка или так называемой «понижающейся кривой» стрептококкового антигена, при достаточно быстром восстановлении базальной активности фагоцитоза по НСТ-тесту в сочетании с тенденцией к норма-

лизации Т-клеток, ТФЧ-клеток и РТМЛ, при восстановлении активности К-клеток при сохранении высокого содержания R-белка. При тенденции к хронизации характерны высокие титры стрептококкового антигена на 2-м месяце от начала гломерулонефрита, волнообразные или восходящие антигенные кривые в сочетании с высокими титрами АСЛ-О, дефицит клеточного звена иммунитета, низкая активность К-клеток, невысокий резерв фагоцитарной активности по НСТ-тесту, значительная лимфоцитотоксичность в сочетании с высоким титром ЦИК сыворотки крови.

Оценка осморегулирующей функции почек по функциональным нагрузочным тестам с водной депривацией и водной нагрузкой позволяет уточнить внутривисцеральные механизмы регуляции по поддержанию осмотического гомеостаза при гломерулонефрите у детей, судить о прогнозе заболевания. Степень выраженности нефротического синдрома, уровень протеинурии однонаправленно сказываются на состоянии осморегулирующей функции почек как при остром гломерулонефрите, так и при хроническом, уменьшая резервные возможности почек по поддержанию водно-электролитного гомеостаза. Использование нагрузочных проб с водной депривацией и водной нагрузкой при динамических исследованиях (через 4–6 мес от начала заболевания) позволяет выявить ранние нарушения в развитии тубулоинтерстициального компонента гломерулонефрита. Исследование функции почек в условиях индуцированных сдвигов позволяет более точно установить начальные канальцевые дисфункции, свойственные разным клиническим формам и синдромам острого и хронического гломерулонефрита.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования показали, что в оценке характера течения гломерулонефрита и его исхода у детей большое значение имеют клиническая форма заболевания, возраст, в котором развилось заболевание, нефротический синдром и присоединение тубулоинтерстициального компонента, почечные дисфункции. Артериальная гипертензия — прогностически самый значимый клинический симптом. У больных с хроническими очагами инфекции, высоким инфекционным индексом и аллергией в анамнезе существенное значение в развитии гломерулонефрита и характере течения имеют реакции гиперчувствительности замедленного типа. Сенсибилизация к почечному антигену способствует хронизации процесса. В развитии гломерулонефрита у детей имеют значение лимфоцитотоксичность сыворотки, К-клетка и R-белок. Отсутствие повышения

лимфоцитотоксичности сыворотки крови прогнозирует в 100% случаев благоприятное циклическое течение нефрита, повышенный уровень лимфоцитотоксинов — рецидивирующее течение с исходом в хроническое в случаях высокого уровня лимфоцитотоксинов в сочетании с повышением М-РОК.

Сравнительный анализ характера течения в двух группах больных показал, что эволюция гломерулонефрита за последние годы произошла в сторону латентных и хронических форм заболевания с более ранним снижением почечных функций.

Учитывая гипореактивность Т-системы иммунитета и системы фагоцитоза, наличие сенсибилизации к почечному антигену у больных нефритом, значение этих сдвигов в хронизации патологического процесса, целесообразно включение в комплекс лечебных мероприятий и иммунокорректирующих препаратов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Артемова А.Г., Иоффе В.И., Рындина А.М. К изучению феномена торможения миграции лейкоцитов у больных хроническим тонзиллитом в стадии обострения // Журн. ушн., нос., горл. болезней.—1974.—№ 1.—С. 79–83.
2. Белокрылов Г.А., Суровцева А.П. Антимфоцитарные антитела при различных болезнях человека как фактор снижения функциональной активности Т-супрессоров // Бюл. exper. биол.—1986.—№ 6.—С. 730–733.
3. Виксман М.Е., Маянский А.Н. Применение реакции восстановления нитросинего тетразолия для оценки функционального состояния нейтрофилов человека // Казанск. мед. журн.—1977.—№ 5.—С. 99–100.
4. Железникова Г.Ф., Гнилевская З.У. Метод определения антителозависимой цитотоксичности лимфоцитов человека // Лаб. дело.—1988.—№ 1.—С. 33–35.
5. Игнатова М.С., Вальтищев Ю.Е. Детская нефрология. Руководство для врачей. Изд. 2-е.—Л.: Медицина, 1989.—С. 205–214.
6. Коровина Н.А., Гаврюшева Л.П., Шашинке М. Гломерулонефрит у детей.—М.: Медицина, 1990.—255 с.
7. Косицкая Л.С., Софронов Б.Н. Новый простой способ определения циркулирующих иммунных комплексов // Иммунология.—1986.—№ 4.—С. 64.
8. Маркова И.В., Нежинцев М.В., Папаян А.В. Лечение заболеваний почек у детей: Руководство для врачей.—СПб.: Сотис, 1994.—С. 145–182.
9. Марцулевич О.И. Нагрузочная проба с фуросемидом в сочетании с ультразвуковым исследованием почек при гломерулонефритах у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.—СПб., 1997.—22 с.
10. Наумова В.И., Ситникова В.П. Гломерулонефрит // Болезни почек в детском возрасте.—М.: Медицина, 1976.—С. 148–189.
11. Наумова В.И., Иванов В.Г., Имминов М.И. HBs-вирусная инфекция у детей с гломерулонефритом // Тезисы докл. IV Пленума Союзной проблемной комиссии по нефрологии «Этиология нефропатий».—Тбилиси, 1987.—С. 19.
12. Папаян А.В., Савенкова Н.Д. Клиническая нефрология детского возраста: Руководство для врачей.—СПб.: Сотис, 1997.—С. 292–331.

13. Папаян А.В., Савенкова Н.Д., Калиничева Е.О. Болезни органов мочевой системы // *Подростковая медицина*.—СПб.: Специальная литература, 1999.—С. 356.
14. Сергеева К.М. Факторы риска и хронизации гломерулонефрита у детей // *Сб. трудов IV ежегодного Санкт-Петербургского нефрологического семинара*.—СПб.: ТНА, 1996.—С. 81–90.
15. Сергеева К.М. Критерии диагностики клинических форм гломерулонефрита у детей // *Сб. трудов V ежегодного Санкт-Петербургского нефрологического семинара*.—СПб.: ТНА, 1997.—С. 88–93.
16. Серов В.В., Варшавский В.А., Куприянова Л.А. Иммунопатология почек.—М.: Медицина, 1983.—175 с.
17. Яковлева Н.И., Бартова Л.М., Елистратова И.А., Кульберг А.Я. Определение содержания естественных антигенов и R-белков при инфекционной патологии у беременных // *Иммунология*.—1986.—№ 5.—С. 39–41.
18. Boyum A. Isolation of mononuclear cells and granulocytes from human blood // *Scand. J. Clin. Lab. Invest (Suppl.)*.—1968.—Vol. 97.—P. 77–82.
19. Jondal M.H., Holm Y., Wigrell H. Surface markers on human T and B lymphocytes forming nonimmune rosettes with sheepblood cells // *J. Exp. Med.*—1972.—Vol. 136, № 2.—P. 207–215.
20. Kuigten R., Donckerwolke R., Tiddens H.A. Die Behandlung des nephrotischen syndrom im Kindesalter // *Kinderarztl. Praxis*.—1976.—Vol. 44, № 2.—P. 81–87.
21. Limatibul S., Shore A., Dosch H.M. Theophylline modulation of E-rosette formation on indicator of T-cell maturation // *Clin. Exp. Immunol.*—1978.—Vol. 33, № 3.—P. 503–513.
22. Neiderhuber J.E., Moller E. Antigenic markers on mouse lymphoid cells: the presence of MBLA on antibody forming cells and antigen binding cells // *Cell. Immunol.*—1972.—Vol. 3, № 4.—P. 555–568.
23. Park B., Fikrig S.M., Smithwick E.M. Infection and nitroblue-tetrazolium reduction by neutrophils // *Lancet*.—1968.—Vol. 2, № 7.—P. 532–534.
24. Sthapopoulos G., Elliott E.V. Formation of mouse on sheep red blood cell rosettes by lymphocytes from normal and leukaemic individuals // *Lancet*.—1974.—Vol. 1, № 7858.—P. 600–601.

Поступила в редакцию 06.09.99 г.

© С.И.Рябов, В.А.Добронравов, 1999
УДК 616.61-08-039.57:616.379-008.64

С.И.Рябов, В.А.Добронравов

ВЕДЕНИЕ БОЛЬНЫХ С ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИЕЙ: УРОКИ АМБУЛАТОРНОЙ ПРАКТИКИ И ПРОСТЫЕ ПУТИ К УЛУЧШЕНИЮ СИТУАЦИИ

S.I.Ryabov, V.A.Dobronravov

MANAGEMENT OF PATIENTS WITH DIABETIC NEPHROPATHY: LESSONS FROM THE PRACTICE OF OUT-PATIENT CLINICS AND SIMPLE WAYS TO IMPROVE THE SITUATION

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

РЕФЕРАТ

Анализировали качество амбулаторного ведения 164 больных с диабетической нефропатией (ДН) на этапе, предшествующем консультации специалиста-нефролога. Больных сахарным диабетом (СД) 1-го типа было 85, СД 2-го типа — 79. Средняя продолжительность СД составила, соответственно, 20,7 и 16,6 лет. Подавляющее большинство больных к моменту обращения к нефрологу имели артериальную гипертензию (74,6% — с СД 1-го типа и 98,3% — с СД 2-го типа). На регулярной антигипертензивной терапии находились только 14,1% больных с СД 1-го типа и 11,4% больных — с СД 2-го типа. Доля пациентов, принимавших ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) — препараты выбора при ДН, была еще меньше и составила 11,8 и 5,1%, соответственно. Большинство пациентов не имели оптимального метаболического контроля и не получили точных рекомендаций по необходимости ограничения потребления белка. Несмотря на гиперхолестеринемию у 64,2% больных с СД 1-го типа и 80,3% больных с СД 2-го типа ни один из них даже при наличии клинически явных атеросклеротических изменений не получал регулярную гиполипидемическую терапию.

Авторы делают вывод о необходимости более тесного сотрудничества между диabetологами и нефрологами для оптимизации ведения больных с ДН, начиная с ранних ее стадий.

Ключевые слова: диабетическая нефропатия, анализ качества терапии.

ABSTRACT

Under analysis was the quality of the ambulatory management of 164 patients with diabetic nephropathy (DN) at the stage preceding consultation of a specialist-nephrologist. There were 85 patients with type 1 diabetes mellitus (DM), 79 patients with type 2 DM. The average duration of the disease was 20,7 and 16,6 years correspondingly. The overwhelming majority of the patients had arterial hypertension (74,6% with type 1 DM and 98,3% with type 2 DM) by the moment of the nephrologist's consultation. Only 14,1% of the patients with type 1 DM and 11,4% of the patients with type 2 DM were under regular antihypertension therapy. A group of patients taking inhibitors of the angiotensin-converting enzyme — medicines of choice for DN — was even less and was equal to 11,8% and 5,1% correspondingly. Most of the patients had no optimum metabolism control and were not given exact recommendations to restrict their consumption of protein. In spite of hypercholesterolemia in 64,2% of the patients with type 1 DM and in 80,3% of the patients with type 2 DM none of them received regular hypolipidemic therapy even if they had clinically evident atherosclerotic alterations.

The authors make a conclusion that closer collaboration is necessary between diabetologists and nephrologists for optimization of management of patients with DM beginning from the early stages of the disease.

Key words: diabetic nephropathy, analysis of quality of therapy.

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы достигнуты существенные успехи в лечении диабетической нефропатии (ДН). Однако последняя остается наиболее частой причиной хронической почечной недостаточности (ХПН) у больных, нуждающихся в

проведении заместительной почечной терапии (ЗПТ), по крайней мере в развитых странах, и достигает 40–42% от общего количества вновь поступивших на диализ больных [9, 17]. Около пятой части больных с обоими типами сахарного диабета (СД) в течение 20 лет от начала за-

болевания имеют почечные осложнения [9, 17]. После начала ЗПТ проблема ДН не становится менее острой, так как выживаемость больных с СД существенно хуже других пациентов на ЗПТ, составляя, соответственно, 37–61% и 22–28% за 5-летний период [11, 17]. Таким образом, очевидно, что сразу после установления диагноза ДН терапия этого контингента больных должна быть оптимизирована для замедления темпов прогрессирования болезни и отдаления сроков начала ХПН, требующей проведения ЗПТ.

Последнее время считается общепризнанной роль ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) в течении ДН, по крайней мере у пациентов с СД 1-го типа [2, 8]. Отмечено положительное влияние низкобелковой диеты [4, 13]. Обсуждается эффективность других фармакологических подходов к лечению ДН [1, 7]. Эти данные частично нашли отражение в рекомендациях Программы действия Сент-Винсентской декларации 1992 г. [6] по профилактике и лечению ДН, включая контроль АД в пределах 140/90 мм рт. ст. при развитии явной ДН (протеинурия) у больных до 60 лет и ниже 160/90 мм рт. ст. — у больных старшего возраста, а также ограничение потребления белка до 0,6–0,7 г/кг массы тела в сутки.

В данном исследовании мы с этих позиций попытались проанализировать качество амбулаторного ведения больных с ДН при СД 1-го и 2-го типа.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В период с 01.04.97 г. по 01.10.98 г. к одному и тому же консультанту-нефрологу, работающему в данной университетской клинике, амбулаторными диabetологами были направлены 297 больных с СД. У 164 из них — выявлена ДН. В большинстве случаев диагноз был установлен клинически на основании наличия микроальбуминурии (МАУ) более 30 мг/сут, или 20 мкг/мин, персистирующей протеинурии (больше 300 мг/сут), а также данных ультразвукового сканирования, указывающего на нормальные или увеличенные размеры почек без признаков вторичного сморщивания. Биопсия почек была проведена у 12 больных при сомнении в диагнозе.

При первичном осмотре нефролог регистрировал клинические данные, такие как тип СД, стадия ДН, наличие ХПН и нефротического синдрома (НС), пол, возраст больных в дебюте СД, наличие транзиторной (при эпизодических повышении АД более 140/90 мм рт. ст.) или стабильной (при стойком повышении АД более указанных цифр) АГ, продолжительность АГ и назначенную антигипертензивную тера-

пию, курение (более 3 лет после развития СД). Также фиксировали наличие макроангиопатии нижних конечностей (МАНК), ИБС, сердечной недостаточности (СН), факт перенесенного инфаркта миокарда и инсульта. Проводили также анализ антигипертензивной и гиполипидемической терапии.

Анализируемые лабораторные показатели были представлены суточной протеинурией (СП), гликолизированным гемоглобином (HbA1c), альбумином, креатинином в сыворотке крови и общим холестерином (ОХ).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Общая характеристика больных. Из 164 больных с установленным диагнозом ДН 85 имели СД 1-го типа, 79 — СД 2-го типа (табл. 1). Средний возраст больных с СД 1-го типа составил $38,9 \pm 1,4$ года, больных с СД 2-го типа — $62,0 \pm 1,0$ год. Следует отметить в среднем по группам высокие значения HbA1c — показателя качества контроля гликемии. Только у 8,4% больных с обоими типами СД этот показатель не превышал верхнюю границу (8%). 80,3% больных с ДН и с СД 2-го типа и 64,2% больных с СД 1-го типа имели концентрацию ОХ сыворотки крови более 6,0 ммоль/л. При СД 2-го типа закономерно чаще выявлялись признаки атеросклеротического поражения артериальных сосудов (см. табл. 1).

Таблица 1
Клиническая характеристика больных с ДН

Характеристики	СД 1-го типа	СД 2-го типа
60 лет и более	10	57
Менее 60 лет	75	22
Пол, М/Ж	38/47	16/63
Продолжительность СД, лет	$20,7 \pm 0,8$	$16,6 \pm 0,7$
HbA1c, %	$10,78 \pm 0,29$	$10,55 \pm 0,3$
Курильщики, %	49,3	18,3
ИБС, %	14,8	68,0
СН, %	16,0	81,3
Инсульт, %	2,4	9,3
Инфаркт, %	3,7	2,5

Стадии диабетической нефропатии. Большинство обследованных пациентов находились в стадии постоянной протеинурии (явная нефропатия) — 75,6%. Из них у 30,6% были определены различные стадии почечной недостаточности (31,8% и 29,3%, соответственно от общего количества протеинурических больных с СД 1-го и 2-го типа). У 15 больных при обращении уровень креатинина сыворотки крови превышал 0,25 ммоль/л. При этом, протеинурия персистировала у больных с СД 1-го типа, в сред-

нем, $4,6 \pm 0,5$ лет, у больных с СД 2-го типа — $3,6 \pm 0,4$ года к моменту обращения к нефрологу (табл. 2).

Таблица 2
Стадии диабетической нефропатии

Стадии	СД 1-го типа	СД 2-го типа	Всего
МАУ	19	21	40
Протеинурия	66	58	124
Итого	85	79	164
Из них ХС	9	9	18
ХПН:			
I стадия	15	7	22
II стадия	5	8	13
III стадия	1	2	3

Артериальная гипертензия. Все больные с СД 2-го типа и ДН за исключением одного имели или транзиторную, или стабильную АГ. Продолжительность течения АГ составила, в среднем, $14,7 \pm 1,4$ года. Повышение АД к моменту обследования нефрологом было зарегистрировано у 74,6% больных с СД 1-го типа с ДН при средней продолжительности гипертензии $5,9 \pm 1,1$ лет (табл. 3).

Таблица 3
Частота артериальной гипертензии
среди больных с ДН (%)

Гипертензия	СД 1-го типа	СД 2-го типа
АГ отсутствует (АД < 140/90 мм рт. ст.)	25,4	1,7
АГ транзиторная	43,3	45,0
АГ стабильная	31,3	53,3

Терапия. Несмотря на то, что при обращении у подавляющего большинства пациентов была АГ, только 31,6% больных с СД 2-го типа и 20% больных с СД 1-го типа получали антигипертензивную терапию. При этом, постоянно принимали препараты 11,4% больных с СД 2-го типа и 14,1% больных с СД 1-го типа. ИАПФ — препараты выбора при ДН; особенно в сочетании с АГ, были назначены в качестве монотерапии или комбинированной терапии только 4 (5,1%) больным с инсулинонезависимым СД и 10 (11,8%) больным с СД 1-го типа. Из всех больных, регулярно получавших антигипертензивную терапию, только в 2 случаях был достигнут приемлемый уровень АД (меньше 140/90) в соответствии с рекомендациями Сент-Винсентской декларации. Ни один больной из обследованной группы до обращения к нефрологу не получил четких рекомендаций по

необходимости снижения потребления белка и только 3 больных нерегулярно получали гиполипидемические препараты.

ОБСУЖДЕНИЕ

В достаточно большом количестве работ были исследованы основные факторы риска развития и прогрессирования ДН до терминальной почечной недостаточности [3, 13, 18]. К настоящему времени также определен ряд подходов, позволяющих замедлить темпы прогрессирования болезни в различных ее стадиях. Эта задача является одной из наиболее актуальных в современной медицине и требует практического решения, поскольку уменьшение частоты развития и снижение темпов прогрессирования ДН могут позволить существенно уменьшить количество больных с СД в стадии ХПН, нуждающихся в проведении дорогостоящего диализа.

Одним из наиболее важных моментов в терапии ДН является коррекция АГ, которая, в большинстве случаев, развивается параллельно с почечными изменениями у больных с СД 1-го типа [12] и является независимым предиктором прогрессирования ДН при инсулинонезависимом СД [15]. Однако, как показывают приведенные данные, большинство больных в исследованной группе не получали регулярную антигипертензивную терапию, а среди тех, кто постоянно получал препараты для снижения АД, необходимая степень коррекции АД достигнута не была.

Препаратами выбора для лечения ДН являются ИАПФ, роль которых в замедлении прогрессирования ДН считается доказанной, по крайней мере для больных с СД 1-го типа и ДН [2, 8]. Большинству же больных с явной протеинурией при отсутствии противопоказаний эта группа препаратов не была назначена несмотря на длительное персистирование протеинурии и сочетание ее с АГ.

Также в прогрессировании ДН, особенно на ранних ее стадиях, существенная роль придается качеству метаболического контроля [10, 16], который в представленной группе больных в большинстве случаев был далек от оптимального.

Снижение суточного потребления белка до 0,6 г/кг массы может способствовать замедлению темпов падения клубочковой фильтрации [19]. Однако ни один из больных, включая и пациентов с ХПН, до консультации нефролога не получил соответствующих диетических рекомендаций. Общеизвестно, что СД и сопутствующие ему метаболические нарушения приводят к акцелерации атеросклеротических изменений сосудов. Кроме того, именно сосудистая патология резко снижает выживаемость больных с ДН на диализе [9, 11]. С другой стороны, отло-

жения липопротеидных комплексов, модифицированных глюкозой или перекисями, в клубочке являются одним из механизмов развития и прогрессирования диабетического гломерулосклероза [5, 14]. Следовательно, как с позиций профилактики сердечно-сосудистых катастроф, так и с позиций замедления развития диабетического гломерулосклероза, при повышении уровня ОХ или его атерогенных фракций должен рассматриваться вопрос о коррекции этих изменений, в том числе и медикаментозной. Очевидно, что на практике оптимизация терапии ДН должна быть связана не только с широким внедрением в амбулаторную практику современных рекомендаций, но и с решением вопроса доступности соответствующих лекарственных препаратов для данного контингента больных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенные данные показывают, что ведение больных с ДН до развития терминальной ХПН все еще далеко от оптимального. Это касается низкого качества метаболического контроля, несвоевременного назначения антигипертензивной терапии и неадекватного контроля АД, редкое назначение ИАПФ. Кроме того, вне поля внимания врачей, осуществляющих амбулаторное ведение больных с СД и с ДН, остаются вопросы соответствующей коррекции диеты. Формальные рекомендации Сент-Винсентской декларации постулируют оптимальным время направления больного с ДН к нефрологу при креатинине сыворотки крови 0,2 ммоль/л. Очевидно, что эти рекомендации, разработанные в странах с полной обеспеченностью диализом, не являются вполне приемлемыми для нашей страны. Для оптимизации ведения подобных больных с целью уменьшения потребности в диализе и, таким образом, экономии ресурсов, необходимо тесное сотрудничество между диабетологами и нефрологами, начиная с самых ранних стадий ДН. Как с медицинской, так и с экономической точки зрения этот подход авторам представляется наиболее рациональным.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Bakris G.L., Copley J.B., Vicknair N. et al. Calcium channel blockers versus other antihypertensive therapies on the progression of NIDDM associated nephropathy // *Kidney Int.*—1996.—Vol. 50.—P. 1641–1650.
2. Björck S., Nyberg G., Mulec H. et al. Beneficial effects of angiotensin converting enzyme inhibition on renal function in patients with diabetic nephropathy // *Brit. Med. J.*—1986.—Vol. 293.—P. 471–474.
3. Breyer J.A., Bain R.P., Evans J.K. et al. The collaborative Study Group. Predictors of progression of renal insufficiency in patients with insulin dependent diabetes and overt diabetic nephropathy // *Kidney Int.*—1996.—Vol. 50.—P. 1651–1658.
4. Kasiske B.L., Lacatua J.D., Ma J.Z., Louis T.A. A meta-analysis of the effects of dietary protein restriction on the rate of decline in renal function // *Amer. J. Kidney Dis.*—1998.—Vol. 31.—P. 954–961.
5. Keane W.F., Kasiske B.L., O'Donnell M.P. // *Amer. J. Nephrol.*—1988.—Vol. 8.—P. 261–271.
6. Krams H.M.J., Porta M., Keen H. Eds. Guidelines for the prevention of renal failure. Diabetes care and research in Europe: the St Vincent Declaration Action Programme. WHO Regional Office for Europe, 1992, P. 29–32.
7. Krolewsky A.S., Warram J.H., Christlieb A.R. Hypercholesterolemia – A determinant of renal function loss and deaths in IDDM and nephropathy // *Kidney Int.*—1994.—Vol. 45.—S. 125–131.
8. Lewis E.J., Hunsicker L.G., Bain R.P., Rohde R.D. The effect of angiotensin converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy // *New Engl. J. Med.*—1993.—Vol. 329.—P. 1456–1462.
9. Lippert J., Ritz E., Schwartzbeck A., Schneider P. The rising tide of ESRD from diabetic nephropathy type II – an epidemiological analysis // *Nephrol. Dial. Transplant.*—1995.—Vol. 10.—P. 462–467.
10. Manto A., Cotroneo P., Marra G. et al. Effect of intensive treatment on diabetic nephropathy in patients with type 1 diabetes // *Kidney Int.*—1995.—Vol. 47.—P. 231–235.
11. Marcelli D., Spotti D., Conte F. et al. Prognosis of diabetic patients on dialysis: analysis of Lombardy Registry Data // *Nephrol. Dial. Transplant.*—1995.—Vol. 10.—P. 1891–1895.
12. Matthiesse E.R., Ronn B., Jensen T. et al. Relationship between blood pressure and urinary protein excretion in development of microalbuminuria // *Diabetes.*—1990.—Vol. 39.—P. 245–249.
13. Pedrini M.T., Levey A.S., Lau J. et al. The effect of dietary protein restriction on the progression of diabetic and non-diabetic renal diseases: a meta-analysis // *Ann. Internal Med.*—1996.—Vol. 124.—P. 627–632.
14. Salahudeen A.K., Kanji V., Reckenhoff J.F., Schmidt A.M. // *Nephrol. Dial. Transplant.*—1997.—Vol. 12.—P. 664–668.
15. Savage S., Nagel N.J., Estacio R.O. et al. Clinical factors associated with urinary albumin excretion in type 2 diabetes // *Amer. J. Kidney Dis.*—1995.—Vol. 25.—P. 836–844.
16. The diabetes control complication trial research group: the effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus // *New Engl. J. Med.*—1993.—Vol. 329.—P. 977–986.
17. United States Renal Data System. USRDS 1997 Annual data report. Bethesda, MD, National Institute of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, April, 1997.
18. Yokoyama H., Tomonaga P., Hirayama M. et al. Predictors of the progression of diabetic nephropathy and the beneficial effect of angiotensin converting enzyme inhibitors in NIDDM patients // *Diabetologia.*—1997.—Vol. 40.—P. 405–411.
19. Zeller K., Whittaker E., Sullivan L. et al. Effect of restricting dietary protein in the progression of renal failure in patients with insulin-dependent diabetes mellitus // *New Engl. J. Med.*—1991.—Vol. 324.—P. 78–84.

Поступила в редакцию 19.09.99 г.

© Коллектив авторов, 1999
УДК 612.46:612.392.7/8

*А.Г. Кучер, А.М. Есаян, Ю.А. Никогосян, Ю.А. Ермаков, В.А. Константинова,
Л.Н. Куколева, И.Г. Каюков*

ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО ОТВЕТА ПОЧЕК ЗДОРОВЫХ ЛЮДЕЙ НА НАГРУЗКИ РАЗЛИЧНЫМИ ВИДАМИ БЕЛКА И ЕГО ДЕРИВАТОВ

*A.G.Kucher, A.M.Essaian, Yu.A.Nikogosyan, Yu.A.Ermakov, V.A.Konstantinova,
L.N.Kukoleva, I.G.Kayukov*

SPECIFIC FEATURES OF FUNCTIONAL RESPONSE OF THE KIDNEYS OF HEALTHY INDIVIDUALS TO LOADING WITH DIFFERENT KINDS OF PROTEIN AND ITS DERIVATIVES

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

РЕФЕРАТ

Наибольшая выраженность гиперфилтрационной реакции была обнаружена у здоровых лиц при острых пероральных нагрузках мясным белком в количестве 1,0 г белка на 1 кг идеальной массы тела (ИМТ). Применение изолята из соевых бобов SUPRO 760 (в эквиваленте 1,0 г белка/кг ИМТ), мочевины (1,0 г белка/кг ИМТ) и мяса (0,5 г белка/кг ИМТ) вызывало развитие гиперфилтрационного ответа сравнимой выраженности и длительности. Напротив, нагрузки набором синтетических аналогов незаменимых аминокислот (кетостерил — 1,0 г белка/кг ИМТ), SUPRO 760 (0,5 г белка/кг ИМТ) и комбинацией соевым изолятом и мясом (по 0,3 г белка каждого вида/кг ИМТ) практически не увеличивали скорость клубочковой фильтрации (СКФ). Не исключено, что нарастание СКФ при белковых нагрузках в некоторой мере связано с изменениями состава тубулярной жидкости вследствие большей экскреции конечного метаболита протеинов — мочевины. Пути развития гиперфилтрации при нагрузках растительными и животными белками, по-видимому, довольно значительно различаются, хотя для раскрытия причин таких различий, как и собственно механизмов становления гиперфилтрационной реакции, несомненно, требуются дальнейшие исследования. Существенно меньшая степень потенциальной гиперфилтрации, способной развиться при применении соевых изолятов, дает дополнительные основания рекомендовать их в качестве пищевых добавок в низкобелковые рационы пациентов с хронической почечной недостаточностью.

Ключевые слова: почки, здоровые лица, нагрузочные пробы, белок, мочевина, аминокислоты, гиперфилтрация.

ABSTRACT

The hyperfiltration reaction was most pronounced in healthy people after acute peroral meat protein loadings such as 1,0 g of protein / kg of the ideal body mass (IBM). The use of isolates from soy-beans SUPRO 760 (in equivalent to 1,0 g of protein / kg of IBM), urea (1,0 g of protein / kg of IBM) and meat (0,5 g of protein / kg of IBM) resulted in the development of hyperfiltration response of comparable degree and duration. On the contrary, loading with a set of synthetic analogues of essential amino acids and ketoacids (ketosteryl — 1,0 g of protein / kg of IBM), SUPRO 760 (0,5 g of protein / kg of IBM) and a combination of the soy-bean isolate and meat (0,3 g of protein from each kind per kg of IBM) practically did not increase the glomerular filtration rate (GFR). It can't be excluded that the increase of the GFR under protein loadings is in certain degree connected with the changes in the composition of the tubular fluid due to greater excretion of the final metabolite of proteins — urea. The ways of the development of hyperfiltration in loadings with vegetable and animal proteins seem to be considerably different although further investigations are undoubtedly necessary for disclosing the causes of such differences as well as of the proper mechanisms of the development of hyperfiltration reactions. Substantially less degree of potential hyperfiltration which can develop when soy-bean isolates are used gives additional reasons to recommend them as alimentary additive to low protein ration of patients with chronic renal failure.

Key words: kidney, healthy people, loading tests, protein, urea, amino acids, hyperfiltration.

ВВЕДЕНИЕ

Увеличение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и почечного кровотока при повышенном потреблении или острых нагрузках белком — хорошо известный феномен [1, 4–9, 11]. Существуют ряд свидетельств того, что разные виды протеинов, в частности, растительные или животные, приводят к развитию гиперфильтрационной реакции различной выраженности [4, 5, 12], а нарастание СКФ или почечного кровотока в ответ на введение аминокислот регистрировалось не всеми исследователями [10].

О конкретных механизмах, вызывающих повышение гломерулярной фильтрации и почечного кровотока при увеличении потребления белка или его дериватов, известно крайне мало. Кроме того, недостаточно изучены функциональные последствия гиперфильтрации, в частности, изменения почечной экскреции основных ионов и осмотически активных веществ. В этом сообщении мы предполагаем суммировать результаты собственных исследований функционального ответа почек здоровых людей на острые пероральные нагрузки различными дозами растительных и животных белков, а также такими метаболитами протеинов как мочевина и аминокислоты.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Всего в исследованиях принимали участие 10 практически здоровых лиц (3 женщины и 7 мужчин) в возрасте от 20 до 48 лет. Выполнены 7 серий опытов с однократными пероральными нагрузками различными видами белка, мочевиной и аминокислотами. В первую серию (первая группа наблюдения) вошли 7 испытуемых, получавших соевый изолят SUPRO 760 (Protein Techn. Int., USA) из расчета 1,0 г белка на 1 кг идеальной массы тела (ИМТ). Во второй группе (n=7) назначалось «красное мясо» (говядина) в том же белковом эквиваленте. В третьей (n=7) и четвертой (n=7) выборках использовались нагрузки соевым изолятом и «красным мясом» в количествах, соответствующих 0,5 г белка на 1 кг ИМТ. Представители пятой группы наблюдения (n=7) получали мочевину в дозах, эквивалентных 1,0 г белка на 1 кг ИМТ. В шестой (n=5) применяли комплекс синтетических незаменимых аминокислот и кетокислот (Кетостерил, Fresenius, FRG) в количествах, соответствующих 1,0 г белка на 1 кг ИМТ. Наконец, в седьмой выборке (n=7) испытуемые получали комбинированную нагрузку соевым изолятом и «крас-

ным мясом» из расчета 0,3 г белка каждого вида (всего 0,6 г) на 1 кг ИМТ.

Программа проведения функциональных тестов включала три 2-часовых клиренсовых периода (исходный и два посленагрузочных). Порядок выполнения данных исследований, а также биохимические и функциональные параметры, изучавшиеся в их ходе, подробно описаны нами ранее [4, 5].

Для статистической обработки использовали t-критерий Стьюдента для парных сравнений и LSD-тест. Все математические операции выполняли с помощью стандартного пакета Statistica for Windows, версия 5.0 (StatSoft Inc., USA).

РЕЗУЛЬТАТЫ

О динамике изменений абсолютных значений клиренса креатинина (Ccr) в первой, второй, третьей и четвертой группах наблюдения мы уже сообщали ранее [4, 5]. В первой — вариации данного параметра характеризовались его достоверным ростом во втором периоде со снижением в третьем (рис. 1). Во второй выборке Ccr прогрессивно нарастал в обоих нагрузочных периодах по сравнению с исходным (см. рис. 1). В третьей — заметных колебаний Ccr не отмечалось (см. рис. 1). В четвертой — имело место достоверное повышение этого показателя во втором периоде и снижение в третьем. В пятой группе — при нагрузках мочевиной — поведение абсолютных величин клиренса креатинина совпадало с его динамикой в первой и четвертой сериях наблюдений. Здесь наблюдался значимый рост данного параметра во втором периоде по сравнению с первым ($p < 0,005$) и его последующее снижение в третьем — до величин, достоверно не отличающихся



Рис. 1. Изменения клиренса креатинина при нагрузке белком и его дериватами у здоровых лиц.

Группы наблюдения: первая — светлые кружки; вторая — светлые квадраты; третья — светлые ромбы; четвертая — треугольники; пятая — темные кружки; шестая — темные квадраты; седьмая — темные ромбы.

от венагрузочных (см. рис. 1). В пятой и шестой группах статистически существенных вариаций C_{cr} не зарегистрировано (см. рис. 1).

При оценке изменений абсолютных величин C_{cr} в процессе нагрузок различными видами белка и его дериватов было обращено внимание, что в разных сериях наблюдений исходные значения этого показателя могли несколько отличаться (см. рис. 1). Для нивелировки возможного влияния различий в условиях старта на характер функционального ответа почек на применяемые нагрузки была предпринята попытка анализа темпов роста C_{cr} в данной ситуации. Для этого были оценены вариации C_{cr} в различных клиренсовых периодах (в %) по отношению к венагрузочным условиям. При таком подходе оказалось, что в первой группе наблюдения во втором нагрузочном периоде наблюдался достоверный рост ($p < 0,007$) C_{cr} по отношению к исходному (рис. 2). В дальнейшем он снижался и уже значимо не отличался от исходного (см. рис. 2). Во второй выборке C_{cr} также статистически существенно ($p < 0,03$) увеличивался во втором периоде по отношению к первому и продолжал далее возрастать, хотя из-за высокой дисперсии этого показателя в третьем периоде ($172,6 \pm 35,7\%$) различия между исходными и конечными его величинами оказались не вполне достоверными (см. рис. 2). В третьей группе сколько-нибудь заметных изменений C_{cr} не зарегистрировано (см. рис. 2). В четвертой, несмотря на значительное увеличение средних значений C_{cr} во втором периоде по сравнению с первым и последующим уменьшением в третьем опять же за счет значительного разброса индивидуальных величин данного параметра, не удалось выявить его статистически достоверных вариаций (см. рис. 2). Изменения C_{cr} в пятой выборке практически полностью повторяли его динамику во второй (значимый рост во втором периоде и снижение практически до начальных величин в третьем — см. рис. 2). Наконец, в шестой и седьмой группах не отмечалось достоверных колебаний C_{cr} по отношению к исходному (см. рис. 2).

При рассмотрении характера изменений C_{cr} в ответ на приме-

няемые нагрузки были проанализированы также абсолютные величины его прироста во втором или третьем периодах, соответственно по сравнению с исходными. Во втором периоде прирост C_{cr} был достоверно большим в первой группе по сравнению с седьмой, в третьей — по сравнению с шестой, в четвертой и пятой — по сравнению с шестой и седьмой (рис. 3). В третьем периоде максимальные величины абсолютного прироста C_{cr} , значимо превышающие наблюдающиеся во всех остальных выборках, отмечались во второй серии наблюдений (рис. 4).

В ходе анализа полученных результатов было также отмечено, что у некоторых испытуемых поведение C_{cr} отклонялось от динамики

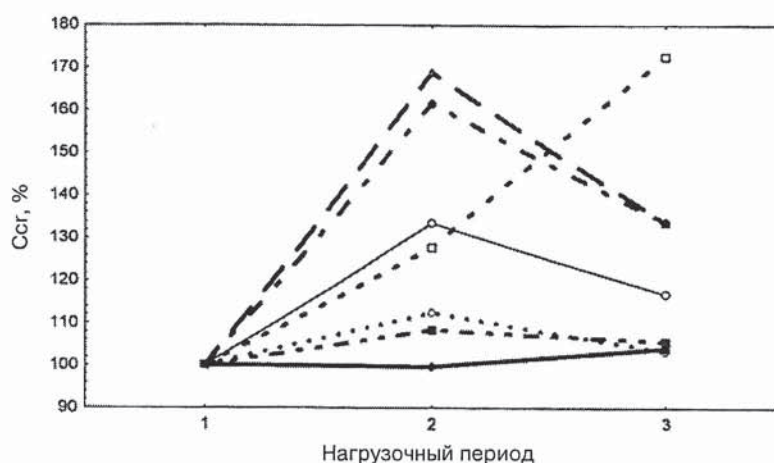


Рис. 2. Изменения клиренса креатинина при нагрузке белком и его дериватами у здоровых лиц (% к исходному).
Обозначения те же, что на рис. 1.

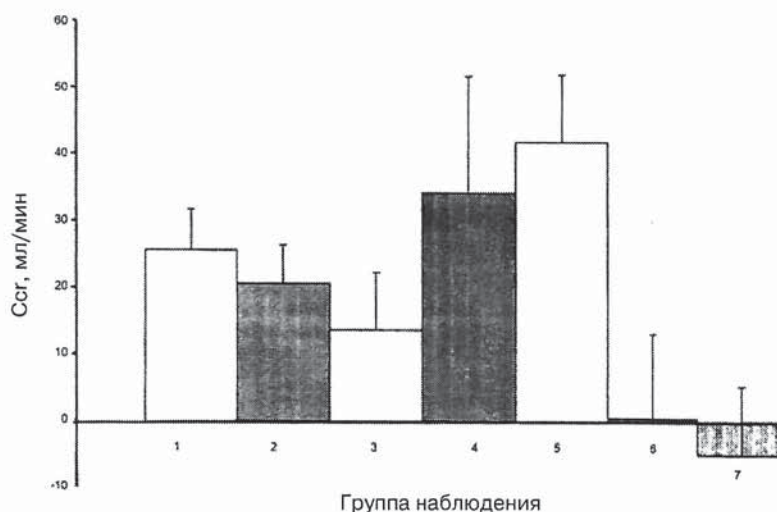


Рис. 3. Абсолютный прирост клиренса креатинина у здоровых лиц во втором нагрузочном периоде по сравнению с исходным.

Достоверность различий: 1-7; 3-6; 4-6 — $p < 0,05$; 4-7; 5-6; 5-7 — $p < 0,01$.

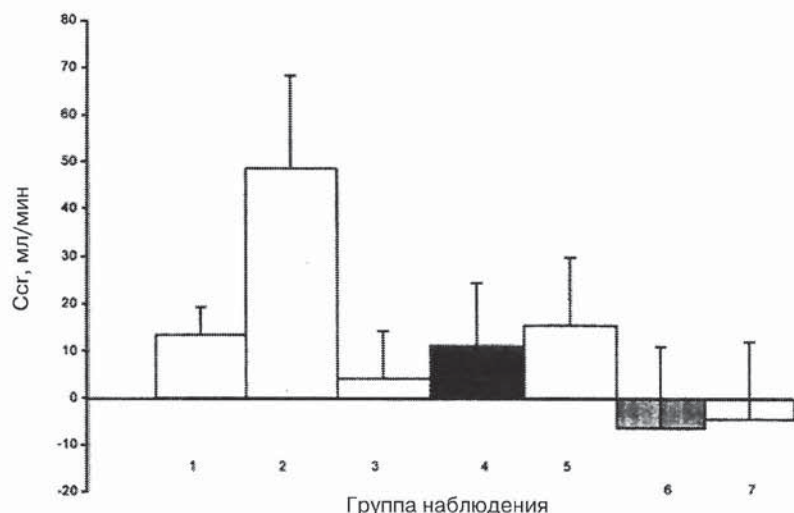


Рис. 4. Абсолютный прирост клиренса креатинина в третьем нагрузочном периоде по сравнению с исходным.

Достоверность различий: 1-2; 2-5 — $p < 0,02$; 2-3; 2-4 — $p < 0,01$; 2-6; 2-7 — $p < 0,001$.

усредненных значений. Например, у двух представителей первой группы наибольшие величины этого параметра регистрировались не во втором, а в третьем периоде. В этой связи мы попытались сравнить максимально достижимые величины Ccr в различных выборках вне зависимости от того, на каком этапе они достигнуты. Наиболее показательной в данном плане оказалась оценка абсолютного прироста значений Ccr (исходное значение минус максимально достигнутое после нагрузки в любом из двух посленагрузочных периодов). Самым высоким такой прирост оказался во второй, четвертой и пятой сериях наблюдений (рис. 5).

В первой группе во втором периоде, по сравнению с вненагрузочными условиями, на-

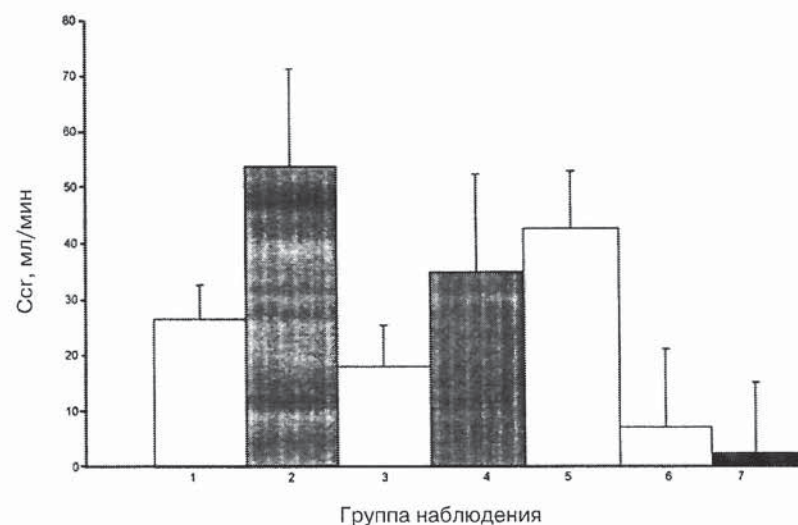


Рис. 5. Максимальное нарастание клиренса креатинина у здоровых лиц при нагрузке белком и его дериватами.

Достоверность различий: 2-3 — $p = 0,053$; 2-6; 5-7 — $p < 0,03$; 2-7 — $p < 0,01$; 5-6; 4-7 — $p = 0,076$.

блюдалось достоверное увеличение абсолютной экскреции (UxD) мочевины, калия, натрия, кальция, хлора и осмотически активных веществ (табл. 1). Выведение неорганического фосфора с мочой в этой ситуации также возрастало, хотя статистически и не вполне достоверно (см. табл. 1). Абсолютная экскреция мочевины и осмотически активных веществ имела тенденцию к росту и в третьем периоде, оставаясь значимо выше, чем во вненагрузочных условиях (см. табл. 1). В то же время величины почечного выделения других изученных ингредиентов уменьшались, достигая практически исходного уровня (см. табл. 1). Показатели фракционной экскреции (EFx) на фоне данной нагрузки

менялись мало. Только EFca в третьем периоде оказалась существенно меньше, чем во втором.

Во второй серии опытов второй период, по сравнению с контрольным, характеризовался достоверно большими величинами абсолютной экскреции креатинина, калия, хлора и осмотически активных веществ (табл. 2). В отличие от предыдущей выборки здесь в третьем периоде продолжался рост абсолютной экскреции креатинина (см. табл. 2), что закономерно совпадало с динамикой его клиренса (см. рис. 1). Кроме того, в этой группе не регистрировалось сколько-нибудь значимых вариаций почечного выделения мочевины, натрия, кальция и неорганического фосфора (см. табл. 2). Изменения фракционной экскреции во второй выборке в процессе нагрузки были более отчетливыми, чем в первой. EFur в третьем периоде оказалась достоверно меньше, чем в первом или втором (см. табл. 2). Экскретируемые фракции кальция и фосфора в этом же периоде также были значимо ниже, чем в первом, а хлора — меньше, чем в обоих предыдущих (см. табл. 2).

Особенности функциональной реакции почек на нагрузку соевым и мясным протеинами в количествах, эквивалентных 0,5 г белка на 1 кг ИМТ (третья и четвертая группы наблюдения), подробно описаны нами ранее [5]. В третьей выборке отмечено только заметное нарастание выведения кальция на 2-4 ч после нагрузки, по сравнению с исходным, а вели-

Таблица 1

Показатели функционального состояния почек ($\bar{X} \pm m$) у здоровых людей (n=7)
при нагрузке соевым изолятом SUPRO 760 из расчета 1,0 г белка/кг ИМТ

Показатели	Периоды наблюдения			p		
	1-й	2-й	3-й	1-2	1-3	2-3
UcrD, ммоль/2 ч	1,20±0,07	1,38±0,11	1,26±0,11	НД	НД	<0,02
UurD, ммоль/2 ч	33,9±3,63	47,2±4,56	59,6±6,29	<0,03	<0,004	НД
UKD, ммоль/2 ч	6,70±0,76	9,19±1,27	8,81±1,74	<0,02	НД	НД
UNaD, ммоль/2 ч	18,9±4,61	24,6±3,57	22,7±4,21	<0,04	НД	НД
UCaD, ммоль/2 ч	0,24±0,04	0,37±0,05	0,22±0,04	<0,002	НД	<0,004
UCID, ммоль/2 ч	24,7±4,82	31,2±5,55	25,9±5,24	<0,03	НД	НД
UpD, ммоль/2 ч	2,40±0,62	3,68±0,86	2,98±0,81	<0,06	НД	НД
UosmD, мосм/2 ч	95,0±11,5	131,1±13,4	134,8±18,4	<0,01	<0,05	НД
EFur, %	64,8±7,21	60,5±5,65	81,0±14,9	НД	НД	НД
EFK, %	13,9±1,99	15,6±2,55	16,5±3,26	НД	НД	НД
EFNa, %	1,33±0,33	1,31±0,21	1,38±0,32	НД	НД	НД
EFCa, %	0,93±0,17	1,13±0,21	0,74±0,17	НД	НД	<0,02
EFCI, %	2,26±0,47	2,45±0,38	2,07±0,49	НД	НД	НД
EFp, %	26,4±8,44	29,5±8,66	25,4±8,32	НД	НД	НД
EFosm, %	3,03±0,40	3,49±0,37	3,80±0,65	НД	НД	НД

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: НД — различия недостоверны.

Таблица 2

Показатели функционального состояния почек ($\bar{X} \pm m$) у здоровых людей (n=7)
при нагрузке «красным мясом» из расчета 1,0 г белка/кг ИМТ

Показатели	Периоды наблюдения			p		
	1-й	2-й	3-й	1-2	1-3	2-3
UcrD, ммоль/2 ч	1,28±0,15	1,84±0,14	2,04±0,17	<0,02	<0,002	НД
UurD, ммоль/2 ч	38,0±6,29	43,4±5,61	46,9±8,27	НД	НД	НД
UKD, ммоль/2 ч	5,67±1,02	7,94±0,93	8,14±1,20	<0,03	НД	НД
UNaD, ммоль/2 ч	15,3±5,25	21,7±4,43	20,0±3,60	НД	НД	НД
UCaD, ммоль/2 ч	0,34±0,07	0,35±0,07	0,24±0,06	НД	НД	НД
UCID, ммоль/2 ч	20,0±5,14	26,9±5,37	16,9±4,16	<0,04	НД	НД
UpD, ммоль/2 ч	2,44±0,39	2,53±0,36	2,74±0,74	НД	НД	НД
UosmD, мосм/2ч	80,4±15,4	111,4±15,2	114,0±17,3	<0,004	НД	НД
EFUR, %	67,3±16,3	51,3±10,7	35,5±3,40	<0,05	<0,009	НД
EFK, %	10,8±1,70	13,0±1,98	10,3±1,32	<0,04	НД	НД
EFNa, %	0,87±0,25	1,08±0,19	0,79±0,13	НД	НД	НД
EFCa, %	1,50±0,46	1,07±0,25	0,54±0,11	НД	<0,005	НД
EFCI, %	1,59±0,31	1,75±0,27	0,85±0,19	НД	<0,02	<0,03
EFp, %	25,3±8,30	18,0±4,62	12,7±3,03	НД	<0,05	НД
EFosm, %	2,29±0,28	2,63±0,26	2,13±0,23	НД	НД	НД

чины абсолютной экскреции натрия и хлора в третьем периоде оказались значимо ниже, чем во втором. Кроме того, здесь выявлялись достоверно большие значения EFNa ($0,89 \pm 0,14$ и $0,82 \pm 0,11\%$, $p < 0,04$) и существенно меньшие — EFosm ($2,01 \pm 0,27$ и $2,25 \pm 0,23\%$, $p < 0,03$, соответственно) в первом периоде, по сравнению со вторым. Наконец, в данной серии наблюдений экскретируемая фракция фосфора в первом периоде оказалась значимо меньше, чем в третьем ($13,3 \pm 2,21$ и $18,9 \pm 2,14\%$, $p < 0,02$, соответственно). В четвертой группе во втором периоде наблюдался достоверный рост UpD, по сравнению с первым, и значимое уменьшение выведе-

ния натрия, кальция, хлора и неорганического фосфора в третьем периоде, в сравнении со вторым. Показатели фракционной экскреции в условиях данной пробы также менялись мало. В третьем периоде EFCa оказалась значимо меньше, чем в первом ($0,64 \pm 0,18$ и $1,30 \pm 0,39\%$, $p < 0,05$), а EFp — чем во втором ($17,4 \pm 1,76$ и $13,1 \pm 1,69\%$, $p < 0,02$, соответственно).

В пятой серии наблюдений реакция почек на нагрузку мочевиной заключалась в достоверном увеличении во втором периоде, по сравнению с первым, абсолютной экскреции креатинина, мочевины, калия, натрия, хлора и осмотически активных веществ (табл. 3). Аналогич-

Таблица 3

**Показатели функционального состояния почек ($\bar{X} \pm m$) у здоровых лиц (n=7)
при пероральной нагрузке мочевиной в дозе, эквивалентной 1,0 г белка/кг ИМТ**

Показатели	Периоды наблюдения			p		
	1-й	2-й	3-й	1-2	1-3	2-3
UcrD, ммоль/2 ч	1,1529±0,2620	1,7500±0,2889	1,3743±0,1419	<0,001	НД	<0,1
UurD, ммоль/2 ч	32,6571±9,9014	78,0143±13,66	66,674±8,6402	<0,0001	<0,0002	НД
UKD, ммоль/2 ч	7,6000±2,1532	12,4857±2,250	9,6143±1,6119	<0,04	НД	НД
UNaD, ммоль/2 ч	20,5000±6,2996	33,7000±4,262	23,2143±4,216	<0,03	НД	<0,09
UCaD, ммоль/2 ч	0,2300±0,0726	0,3871±0,1341	0,1943±0,0481	<0,06*	НД	=0,05
UCID, ммоль/2 ч	23,7943±7,9070	38,1257±4,968	28,9000±4,981	<0,04	НД	НД
UpD, ммоль/2 ч	1,9100±0,3924	3,1214±0,2928	2,2029±0,3420	<0,08*	НД	<0,09*
UosmD, мосм/2 ч	88,2857±26,035	170,85±21,36	145,42±16,694	<0,001	<0,02	НД
EFUR, %	53,0300±9,4006	50,0700±5,843	57,853±9,7104	НД	НД	НД
EFK, %	14,4557±2,3228	17,0343±1,831	16,284±1,5190	НД	НД	НД
EFNa, %	1,2686±0,2681	1,4686±0,1359	1,2429±0,1327	НД	НД	НД
EFCa, %	0,8671±0,2213	0,9229±0,2071	0,6286±0,1409	НД	НД	<0,06*
EFCI, %	1,8171±0,3551	2,2229±0,2256	1,9843±0,1561	НД	НД	НД
EFp, %	18,4629±0,4581	18,3071±2,709	14,551±2,2232	НД	НД	НД
EFosm, %	2,5843±0,5014	3,6400±0,3762	3,7643±0,1763	<0,03	<0,02	НД

* Достоверность оценена с помощью парного t-критерия Стьюдента.

ную тенденцию, хотя и не достигавшую статистической значимости, проявляли UCaD и UpD (см. табл. 3). В третьем периоде большинство этих показателей (кроме UurD и UosmD) снижались до величин, значимо не отличавшихся от исходных (см. табл. 3). При этом однако достоверных различий между вторым и третьим периодами в уровнях абсолютной экскреции изученных веществ (за исключением UCaD) практически не отмечалось (см. табл. 3). Как и в большинстве предыдущих случаев характеристики фракционной экскреции в процессе нагрузки мочевиной менялись мало. Только величины EFosm во втором ($3,64 \pm 0,38\%$) и третьем ($3,76 \pm 0,18\%$) периодах оказались значимо больше, чем в первом ($2,58 \pm 0,50\%$, $p < 0,03$ и $p < 0,02$, соответственно).

В шестой группе при пероральном приеме смеси аминокислот сколько-нибудь отчетливых изменений ни абсолютной, ни парциальной экскреции соответствующих химических компонентов мочи не обнаружено.

В седьмой выборке (комбинированная нагрузка соевым изолятом и животным белком) динамика показателей почечной экскреции всех изученных ингредиентов также полностью отсутствовала.

Количественная выраженность функциональных последствий различных видов применяемых нагрузок была оценена с помощью сравнения величин абсолютной и фракционной экскреции изученных компонентов мочи во втором и третьем нагрузочном периодах. Во втором периоде наименьшие уровни минутного диуреза выявлялись во второй и седьмой группах (табл. 4). Наиболее низкие значения UcrD — в первой, шестой и седьмой (см. табл. 4). Закономерно абсо-

лютная экскреция мочевины оказалась наибольшей в пятой группе (см. табл. 4). Наибольшим выделение калия с мочой было в четвертой и пятой сериях наблюдений, а натрия — в пятой (см. табл. 4). Достаточно четких межгрупповых различий в величинах абсолютной экскреции кальция или хлора не выявлялось, тогда как выделение неорганического фосфора было наименьшим в шестой и седьмой выборках (см. табл. 4). Абсолютная экскреция осмотически активных веществ в пятой группе отчетливо превышала таковую почти во всех остальных (см. табл. 4). Экскретируемая фракция воды имела максимальные величины в первой и шестой серии наблюдений, а мочевины — в шестой (табл. 5). Фракционная экскреция натрия проявляла тенденцию к наименьшим значениям в третьей группе, неорганического фосфора — к наименьшим в первой, а осмотически активных веществ — в пятой и первой (см. табл. 5).

В третьем нагрузочном периоде абсолютное выведение креатинина было наиболее высоким во второй и четвертой выборках, наименьшим — в шестой и седьмой, мочевины наибольшим — в пятой, первой и второй, низким — опять же в шестой и седьмой (табл. 6). Шестая группа характеризовалась относительно большой абсолютной экскрецией кальция, первая и вторая — неорганического фосфора, а наибольшие уровни выделения осмотически активных веществ имели место в первой и пятой сериях наблюдений (см. табл. 6). Максимальные величины фракционной экскреции воды, мочевины и натрия отмечались в первой выборке, кальция — в шестой, хлора — в первой и пятой, фосфора — в первой, осмотически активных веществ — в первой и пятой (табл. 7).

Таблица 4

Величины диуреза и абсолютной экскреции креатинина, мочевины, электролитов и осмотически активных веществ ($\bar{X} \pm m$) у здоровых лиц при нагрузке белком и его дериватами во втором нагрузочном периоде

Группы наблюдения	Показатели								
	Vs	UcrD	UurD	UKD	UNaD	UCaD	UCID	UpD	UosmD
Первая	3,84±0,52	1,38±0,11	47,2±4,56	9,19±1,27	24,6±3,57	0,37±0,05	31,2±5,55	3,68±0,86	131,1±13,4
Вторая	2,29±0,52	1,84±0,14	43,4±5,61	7,94±0,93	21,7±4,43	0,35±0,07	26,9±5,37	2,53±0,36	111,4±15,2
Третья	2,68±0,57	1,68±0,18	44,8±4,93	10,78±1,47	18,9±2,28	0,41±0,06	24,0±3,22	3,13±0,37	103,1±10,5
Четвертая	2,81±0,54	1,99±0,16	41,6±4,41	14,0±3,12	27,3±5,11	0,47±0,10	29,2±4,50	3,56±0,43	114,7±9,1,4
Пятая	2,61±0,36	1,75±0,29	78,0±13,7	12,5±2,25	33,7±4,26	0,38±0,13	38,1±4,97	3,12±0,29	170,9±21,4
Шестая	3,83±1,26	1,12±0,07	35,8±4,60	9,52±1,40	19,3±3,60	0,31±0,07	25,1±4,57	1,48±0,34	90,0±12,3
Седьмая	1,08±0,16	1,23±0,12	32,0±3,46	6,59±1,16	25,7±4,78	0,26±0,07	24,2±4,06	2,17±0,27	89,9±10,6
	P1-7<0,03	P1-2<0,05	P1-5<0,001	P1-4<0,05	P2-5<0,05	P4-7<0,04	P3-5<0,04	P1-6<0,004	P1-7<0,07
	P2-6<0,05	P1-4<0,01	P2-5<0,001	P2-4<0,01	P3-5<0,02		P5-7<0,05	P1-7<0,03	P2-5<0,01
	P3-7<0,03	P2-6<0,005	P3-5<0,001	P3-4<0,05	P5-6<0,03			P3-6<0,03	P3-5<0,003
	P4-7<0,02	P2-7<0,01	P4-5<0,001	P4-7<0,002				P4-6<0,006	P4-5<0,02
	P5-7<0,04	P3-6<0,03	P5-6<0,001	P5-7<0,02				P4-7<0,05	P5-6<0,002
	P6-7<0,001	P3-7<0,05	P5-7<0,001					P5-6<0,03	P5-7<0,001
		P4-6<0,001							
		P4-7<0,001							
		P5-6<0,02							
		P5-7<0,03							

Таблица 5

Величины фракционной экскреции воды, мочевины, электролитов и осмотически активных веществ ($\bar{X} \pm m$) у здоровых лиц при нагрузке белком и его дериватами во втором нагрузочном периоде

Группы наблюдения	Показатели							
	EFH ₂ O	EFur	EFK	EFNa	EFCa	EFCI	EFp	EFosm
Первая	3,75±0,75	60,5±5,65	15,6±2,55	1,31±0,21	1,13±0,21	2,45±0,38	29,5±8,66	3,49±0,37
Вторая	2,23±0,60	51,3±10,7	13,0±1,98	1,08±0,19	1,07±0,25	1,75±0,27	18,0±4,62	2,63±0,26
Третья	2,25±0,52	56,1±7,6	15,9±2,08	0,82±0,11	1,14±0,15	1,45±0,21	18,9±2,14	2,25±0,23
Четвертая	2,05±0,33	50,1±6,4	17,0±2,54	1,08±0,16	1,04±0,31	1,59±0,24	17,4±1,76	2,31±0,28
Пятая	2,24±0,41	51,1±5,8	17,0±1,83	1,47±0,14	0,92±0,21	2,22±0,23	18,3±2,71	3,64±3,76
Шестая	3,54±1,05	85,0±17,1	17,1±2,84	1,10±0,16	1,04±0,27	1,90±0,25	10,9±2,63	2,56±0,24
Седьмая	1,09±0,14	43,4±2,0	11,2±1,69	1,32±0,18	0,77±0,18	1,69±0,19	14,8±1,33	2,34±0,13
	P1-2<0,05	P2-6<0,01		P1-3<0,04		P3-5=0,06	P1-4=0,06	P1-3<0,05
	P1-3=0,05	P3-6<0,03		P3-5<0,01			P1-6<0,01	P1-4=0,06
	P1-4<0,03	P4-6<0,01		P3-7<0,04			P1-7<0,02	P2-5<0,03
	P1-5=0,05	P5-6<0,01						P3-5<0,004
	P1-7<0,001	P6-7<0,002						P4-5<0,005
	P6-7<0,005							P5-6<0,04
								P5-7<0,006

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные данные достаточно четко подтверждают: во-первых, гиперфильтрацию в почках здоровых людей могут вызывать пероральные нагрузки не только различными видами белка, но и одним из конечных продуктов его метаболизма — мочевиной; во-вторых, применение растительных протеинов приводит к менее длительному и выраженному нарастанию СКФ. В последнем плане показательно, что назначение изолята из соевых бобов SUPRO 760 в количествах, эквивалентных 0,5 г белка/кг ИМТ практически не сопровождается сколько-нибудь отчетливым гиперфильтрационным ответом (см. рис. 1–5). Хотя во втором нагрузоч-

ном периоде в третьей группе наблюдения величины абсолютного прироста клиренса креатинина оказались достоверно больше, чем в шестой (см. рис. 3), сопоставление значений этого же показателя в пробе с максимальной гиперфильтрацией не выявило статистически значимых различий между данными выборками (см. рис. 5).

Нагрузка комбинацией незаменимых аминокислот (кетостерил) вообще не вызывала увеличения клиренса креатинина (см. рис. 1–5). Последнее согласуется с уже упоминавшимися сведениями о том, что применение этих дериватов белка далеко не всегда приводит к гиперфильтрационной реакции. Поскольку кето-

Таблица 6

Величины диуреза, абсолютной экскреции креатинина, мочевины, электролитов и осмотически активных веществ ($\bar{X} \pm m$) у здоровых лиц при нагрузке белком и его дериватами в третьем нагрузочном периоде

Группы на- блюдения	Показатели								
	Vs	UcrD	UurD	UKD	UNaD	UCaD	UCID	UpD	UosmD
Первая	2,62±0,70	1,26±0,11	59,6±6,29	8,81±1,74	22,7±4,21	0,22±0,04	25,9±5,24	2,98±0,81	134,8±18,4
Вторая	1,57±0,41	2,04±0,17	46,9±8,27	8,14±1,20	20,0±3,60	0,24±0,06	16,9±4,16	2,74±0,74	114,0±17,3
Третья	1,90±0,35	1,53±0,18	44,4±4,0	9,78±2,07	15,1±2,09	0,31±0,06	18,1±2,59	2,65±0,35	102,9±16,0
Четвертая	1,42±0,22	1,63±0,11	39,4±4,21	8,51±1,03	19,3±3,29	0,26±0,05	21,9±9,72	2,11±0,23	91,4±8,2
Пятая	1,59±0,23	1,37±0,14	66,7±8,64	9,61±1,62	23,21±4,22	0,19±0,05	28,9±4,98	2,20±0,34	145,4±16,7
Шестая	2,0±0,64	1,06±0,11	27,1±4,37	6,08±1,19	17,6±4,38	0,43±0,08	20,8±6,12	1,36±0,40	91,6±14,1
Седьмая	1,32±0,21	1,18±0,15	36,6±3,51	5,66±0,88	21,7±4,96	0,22±0,06	20,7±3,70	1,73±0,45	74,7±17,0
		P1-2<0,001	P1-4<0,03			P5-6<0,04		P1-6<0,04	P1-4<0,06
		P2-3<0,03	P1-6<0,002			P6-7<0,07		P1-7<0,07	P1-7<0,01
		P2-5<0,004	P1-7<0,02					P2-6<0,07	P3-5<0,06
		P2-6<0,001	P2-5<0,03						P5-6<0,03
		P2-7<0,001	P2-6<0,04						P5-7<0,002
		P3-6<0,07	P3-5<0,02						
		P4-6<0,02	P4-5<0,003						
		P4-7<0,05	P5-6<0,001						
			P5-7<0,002						

Таблица 7

Величины фракционной экскреции воды, мочевины, электролитов и осмотически активных веществ ($\bar{X} \pm m$) у здоровых лиц при нагрузке белком и его дериватами в третьем нагрузочном периоде

Группы на- блюдения	Показатели							
	EFH ₂ O	EFur	EFK	EFNa	EFCa	EFCl	EFp	EFosm
Первая	2,93±0,92	81,0±14,9	16,5±3,26	1,38±0,32	0,74±0,17	2,07±0,49	25,4±8,32	3,80±0,65
Вторая	1,10±0,22	35,5±3,40	10,3±1,32	0,79±0,13	0,54±0,11	0,85±0,19	12,7±3,03	2,13±0,23
Третья	1,74±0,31	58,0±5,7	13,6±2,04	0,76±0,11	0,86±0,14	1,22±0,15	17,8±1,92	1,94±0,39
Четвертая	1,31±0,12	51,8±6,8	13,1±1,49	0,95±0,16	0,64±0,18	1,41±0,18	13,1±1,69	2,26±0,18
Пятая	1,51±0,17	57,8±9,7	16,3±1,52	1,24±0,13	0,63±0,14	1,98±0,16	14,6±2,22	3,76±0,17
Шестая	2,04±0,49	59,0±2,7	11,9±1,41	1,09±0,26	1,63±0,39	1,79±0,53	10,1±3,09	2,75±0,33
Седьмая	1,41±0,28	44,4±2,3	10,1±0,88	1,05±0,17	0,64±0,13	1,39±0,13	11,4±2,33	1,90±0,32
	P1-2<0,02	P1-2<0,004	P1-7<0,05	P1-2<0,04	P1-6<0,02	P1-2<0,003	P1-2<0,05	P1-2<0,001
	P1-4<0,04	P1-3<0,06	P2-5<0,06	P1-3<0,02	P2-6<0,004	P1-3<0,04	P1-4<0,06	P1-3<0,001
	P1-7=0,05	P1-4<0,02			P3-6<0,04	P2-5<0,006	P1-6<0,03	P1-4<0,002
		P1-5<0,06			P4-6<0,01	P2-6<0,04	P1-7<0,03	P1-6<0,04
		P1-7<0,003			P5-6<0,01	P3-5<0,06		P1-7<0,001
		P2-3<0,06			P6-7<0,01			P2-5<0,001
		P2-5<0,07						P3-5<0,001
		P2-6<0,08						P4-5<0,002
								P5-6<0,05
								P5-7<0,001

стерил широко используется как пищевая добавка в малобелковых диетах (МБД) у больных в доазотемическом периоде хронической почечной недостаточности (ХПН) [3], полученные нами данные подтверждают целесообразность его применения в таком аспекте. В данной ситуации использование кетостерила, улучшая качество питания пациентов с ХПН, будет уменьшать и проявления гиперфильтрации в оставшихся нефронах, которая считается одним из важнейших функционально-гемодинамических механизмов прогрессирования поражений почек.

Еще более важными в практическом плане представляются результаты, полученные при ис-

пользовании комбинированных нагрузок соевым и мясным белком. Как и в предыдущем случае с кетостерилем, гиперфильтрационная реакция здесь также отсутствовала полностью (см. рис. 1–5). В нашей клинике соевые изоляты серии SUPRO широко применяются в качестве альтернативы кетостерилу в виде пищевых добавок в рационы больных с ХПН, в том числе и в МБД [3]. По аминокислотному составу они очень близки к кетостерилу, но намного дешевле и имеют еще ряд преимуществ: обладают гипополипидемическим свойством, допускают широкие возможности для кулинарной обработки, менее аллергогенны, не содержат избытка

кальция [3]. Потому отсутствие сколько-нибудь заметного гиперфилтративного ответа на острую однократную нагрузку сочетанием соевого и мясного белка в количествах, соответствующих стандартному содержанию протеина в МБД (0,6 г белка 1 на кг массы тела в сутки), дает серьезные основания считать, что дробный прием такого рациона в течение дня тем более не вызовет развития гиперфилтрации. Следует заметить, что нагрузка мясным белком в близких количествах (0,5 г/кг ИМТ) приводит к отчетливому росту C_{cr} (см. рис. 1–5).

Отдельным вопросом являются механизмы развития гломерулярной гиперфилтрации при белковых нагрузках. Обсуждается возможность участия ряда факторов: активации секреции глюкогона, усиление синтеза окиси азота в почках, подавление активности механизма канальце- клубочковой обратной связи и др. Следует прямо сказать, что однозначных доказательств правоты той или иной точки зрения не существует. В свое время мы обнаружили зависимость между отношением концентрация хлора в моче/осмоляльность и клиренсом креатинина в условиях белковых нагрузок [4]. Исходя из этого, было высказано предположение, что необходимость экскреции дополнительных количеств осмотически активного вещества — мочевины, образующихся за счет метаболизма избытка протеинов, поступающих в организм, изменяет состав канальцевой жидкости, притекающей к области плотного пятна. Последнее подавляет активность механизма канальце-клубочковой обратной связи и в конечном итоге приводит к гиперфилтрации [4]. Приведенные в настоящей работе данные о нарастании клиренса креатинина на фоне острых пероральных нагрузок мочевиной могут служить косвенным подтверждением данной гипотезы. Необходимо однако подчеркнуть, что «мочевинный механизм» развития гиперфилтрации, безусловно, не является ни единственным, ни основным. Например, в пятой группе наблюдения величины C_{cr} в третьем нагрузочном периоде возвращались практически к исходным значениям (см. рис. 1, 2), тогда как уровни абсолютной экскреции мочевины во втором и третьем периодах были сравнимыми (см. табл. 3). Кроме того, наибольшие значения абсолютной экскреции мочевины отнюдь не всегда совпадали с пиками прироста клиренса креатинина (сравни рис. 3 и табл. 4, рис. 4 и табл. 6). Не исключено, что значение повышенного выделения мочевины может варьировать в зависимости от дозы белковой нагрузки, вида белка и этапа становления гиперфилтративной реакции.

Нужно отметить и наибольшую длительность гиперфилтрации при назначении высо-

ких доз мясного белка (вторая группа наблюдения) по сравнению с нагрузками мясом из расчета 0,5 г протеина/ кг ИМТ, соевым изолятом (1,0 г/кг ИМТ) или мочевиной (см. рис. 1, 2). Возможно, что прогрессирование нарастания клиренса креатинина в первом случае происходит за счет более медленного переваривания и всасывания больших количеств мяса в желудочно-кишечном тракте.

Наконец, на основе полученных данных, можно предположить, что существует определенный порог величины белковой нагрузки, способной вызвать гиперфилтрацию. Величина этого порога для мясного белка существенно ниже, чем для растительного. Однако синергизм между растительными и животными протеинами в развитии гиперфилтративной реакции либо отсутствует, либо выражен слабо. Действительно, в четвертой серии наблюдений имел место достоверный рост клиренса креатинина, тогда как в шестой, где применялась комбинация мяса и SUPRO 760, в белковом эквиваленте, даже превышающим его величины в предыдущей, сколько-нибудь заметной гиперфилтрации не наблюдалось (см. рис. 1, 2). Все это может косвенно свидетельствовать в пользу того, что механизмы увеличения СКФ при приеме растительных и животных белков различаются довольно значительно.

Помимо гиперфилтрации, нагрузки белком и его дериватами приводят еще к ряду функциональных сдвигов в деятельности почек. В основном они заключаются в повышении величин абсолютной экскреции различных изученных ингредиентов. При этом прослеживается, хотя и не всегда достаточно явно, связь между выраженностью гиперфилтрации и увеличением выделения тех или иных исследованных химических составляющих мочи. Напротив, изменения фракционной экскреции в ответ на применяемые воздействия, как правило, довольно умеренны. Хотя в ряде ситуаций фракционная экскреторная нагрузка на нефрон после нагрузки белком и его дериватами может оказаться довольно значительной (см. табл. 5, 7). Следует отметить, наиболее высокие величины фракционной экскреции кальция — в третьем нагрузочном периоде у испытуемых, получавших набор незаменимых аминокислот (шестая группа наблюдения — см. табл. 7). Данный факт, по-видимому, объясняется тем, что аминокислоты входят в состав кетостерила в виде кальциевых солей. Значительная транспортная кальциевая нагрузка на нефрон, потенциально способная развиться при использовании кетостерила в длительном диетическом лечении пациентов с ХПН, может оказать по крайней мере неоднозначное влияние на скорость ее прогрессирования [2].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные свидетельствуют о том, что в почках здоровых людей острые пероральные нагрузки протеинами из соевых бобов вызывают отчетливо менее выраженную гиперфильтрацию по сравнению с мясными белками. Не исключено, что нарастание СКФ при белковых нагрузках в некоторой мере связано с изменениями состава тубулярной жидкости вследствие большей экскреции конечного метаболита протеинов — мочевины. Пути развития гиперфильтрации при нагрузках растительными и животными белками, по-видимому, довольно значительно различаются, хотя для раскрытия причин таких различий, как и собственно механизмов становления гиперфильтрационной реакции, несомненно, требуются дальнейшие исследования. Однако существенно меньшая степень потенциальной гиперфильтрации, способной развиться при применении соевых изолятов, дает дополнительные основания рекомендовать их в качестве пищевых добавок в низкобелковые рационы пациентов с ХПН.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Жук В.А. Роль гиперфильтрации и функционального почечного резерва в диагностике ранних стадий диабетической нефропатии // Нефрология.—1998.—Т. 2, № 2.—С. 67–70.
2. Каюков И.Г., Хадикова Н.Г., Ермаков Ю.А. и др. Прогностическое и патогенетическое значение нарушений почечного транспорта кальция при хроническом гломерулонефрите // Нефрология.—1997.—Т. 1, № 2.—С. 66–72.
3. Кучер А.Г. Проблемы лечебного питания у больных с хронической почечной недостаточностью // Нефрология.—1997.—Т. 1, № 1.—С. 39–46.
4. Кучер А.Г., Есаян А.М., Шишкина Л.И. и др. Влияние нагрузок растительным и животным белком на функциональное состояние почек у здоровых людей // Нефрология.—1997.—Т. 1, № 2.—С. 79–84.
5. Кучер А.Г., Есаян А.М., Никогосян Ю.А. и др. Воздействие однократных нагрузок умеренными дозами соевого и мясного белка на деятельность почек у здоровых добровольцев // Нефрология.—1998.—Т. 2, № 2.—С. 52–56.
6. Рентц Дун Б., Андерсон Ш., Бреннер Б. Гемодинамические основы прогрессирования почечных болезней // Современная нефрология. II Международный нефрологический семинар.—М., 1997.—С. 162–172.
7. Рогов В.А., Кутырина И.М., Тареева И.Е. и др. Функциональный резерв почек при нефротическом синдроме // Тер. арх.—1990.—№ 6.—С. 55–58.
8. Claris-Appiani A., Assael B.M., Tirelli A.S. et al. Proximal tubular function and hyperfiltration during amino acid infusion in man // Amer. J. Nephrol.—1988.—Vol. 8, № 2.—P. 96–101.
9. De Santo N.G., Anastasio P., Cirillo M. et al. Sequential analysis of variation in glomerular filtration rate to calculate the haemodynamic response to meal meat // Nephrol. Dial. Transplant.—1995.—Vol. 10, № 9.—P. 1629–1636.
10. Heller A., Flombaum C., Shils et. al. The effect of amino acid infusion on the glomerular filtration rate // Kidney Int.—1984.—Vol. 25, № 1.—P. 167 (Abstract).
11. Mizuri S., Hayashi I., Ozawa T. et al. Effects of oral protein load on glomerular filtration rate in healthy controls and nephrotic patients // Nephron.—1988.—Vol. 48, № 2.—P. 101–106.
12. Rambauser R., Zeier M., Ritz E. Diätetik und Ernährungsrichtlinien bei Nierenkrankheiten // Z. Arz. Forbil.—1993.—87eg., № 4.—S. 315–322.

Поступила в редакцию 07.10.99 г.

© О.Н.Береснева, В.В.Барабанова. 1999
УДК 611.36.018+611.149]:616.61-008.64-092.9

О.Н.Береснева, В.В.Барабанова

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ ГЕПАТОЦИТОВ И ВОРОТНОЙ ВЕНЫ КРЫС С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

O.N.Beresneva, V.V.Barabanova

FUNCTIONAL ACTIVITY OF HEPATOCYTES AND PORTAL VEIN OF RATS WITH EXPERIMENTAL CHRONIC RENAL FAILURE

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

РЕФЕРАТ

Исследовали влияние экспериментальной хронической почечной недостаточности на функциональную активность гепатоцитов и авторитмическую сократительную активность воротной вены крыс после нефрэктомии. Установлено, что нефрэктомия (1 мес) повышает активность ферментов сукцинат-, НАДН₂- и НАДФН₂-дегидрогеназ гепатоцитов, щелочной фосфатазы микрососудов печени и сократительную активность воротной вены. Через 2 мес после нефрэктомии наблюдалось снижение активности ферментов сукцинатдегидрогеназы и щелочной фосфатазы в печени и функциональной активности гладкомышечных клеток воротной вены. Отмечается существенная роль паратиреоидного гормона (ПТГ) в формировании этих функциональных изменений.

Ключевые слова: хроническая почечная недостаточность, гепатоциты, воротная вена, паратиреоидный гормон, кальций.

ABSTRACT

The aim of the work was to investigate the effect of experimental chronic renal failure on the functional activity of hepatocytes and activity of spontaneous phasic contractions of the portal vein in rats after nephrectomy. It has been shown that nephrectomy (1 month) increases activity of succinate-, NAD-H₂ and NADP-H₂-dehydrogenase in hepatocytes, alkaline phosphatase of the liver microvessels and spontaneous contractions of the portal vein. Nephrectomy (2 months) was shown to decrease activity of succinate dehydrogenase and alkaline phosphatase in the liver and contractile activity of the vascular smooth muscle cells of the portal vein. PTH plays a substantial role in these functional changes.

Key words: chronic renal failure, hepatocytes, portal vein, parathyroid hormone, calcium.

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая почечная недостаточность (ХПН) — сложный симптомокомплекс, вызываемый неспособностью почек адекватно поддерживать гомеостаз в организме. При развитии ХПН нарушаются практически все виды обмена. Нет органа, который бы не вовлекался в патологический процесс. Безусловно, каждый больной приходит к ХПН «своим путем» в зависимости от специфики первоначального почечного заболевания.

Среди факторов, доминирующих в развитии ХПН, исключительное место занимает нарушение клеточного метаболизма кальция. Многочисленные литературные данные свидетельствуют о нескольких формах участия кальция в патогенезе ХПН. Существенную роль в этом про-

цессе может играть вызванная увеличением внутриклеточной концентрации кальция активация фосфолипаз, которая приводит к деградации фосфолипидов мембран и последующему нарушению функции мембран, проницаемости.

Почки имеют важное значение в обеспечении гомеостаза кальция, регулируя метаболизм кальцийрегулирующих гормонов. В нормальных условиях кальцитонин и паратиреоидный гормон (ПТГ) непрерывно фильтруются в почечных клубочках, поступают из ультрафильтрата в клетки проксимальных канальцев, гидролизуются до аминокислот, которые всасываются в кровь для нового синтеза. Кроме того, почка продуцирует активную форму витамина D₃, получая с кровью из печени прогормон. Положение резко меняется при выходе из строя час-

ти действующих нефронов, например, при ХПН. Уменьшение массы функционирующей паренхимы почки приводит к снижению фильтрации гормонов, в частности, ПТГ, меньшей скорости их инактивации и накоплению в крови [6].

ПТГ является одним из регуляторов гомеостаза кальция в организме, но повышение содержания его в крови приводит к необратимым изменениям функции различных органов [6]. Токсическое действие гормона реализуется через изменение распределения кальция в клеточных депо и цитозоле в результате увеличения проницаемости мембран для ионизированного кальция [3, 8].

Учитывая тот факт, что печени, наряду с почками, принадлежит ключевая роль в расщеплении молекулы ПТГ, как в норме, так и при патологии [4], определенный интерес представляет исследование функциональной активности гепатоцитов и воротной вены (ВВ) у животных с экспериментальной уреимией. В доступной нам литературе встречаются лишь единичные данные, касающиеся функции клеток печени при развитии ХПН [5, 7, 8]. Так, установлено, что ХПН приводит к снижению синтеза мРНК для альбумина [9] и глюконеогенеза [2] в гепатоцитах крыс. Но, в целом, изменения функции гепатоцитов при заболеваниях почек изучены недостаточно. Использование модельных исследований, в частности, моделирование ХПН на животных открывает дополнительные перспективы как для всестороннего изучения клеточных механизмов формирования патологического процесса, так и в отношении отработки методов фармакологической коррекции на разных этапах развития патологии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В работе использованы 90 самцов крыс линии Wistar, которым в два этапа (с интервалом в 1 нед) была выполнена билатеральная резекция $\frac{5}{6}$ массы почки. С целью сохранения надпочечников, перед резекцией почки декапсулировали. Контролем служили ложнооперированные животные. Крыс забивали на 14-, 30-, 60-е сутки после операции. Исследование выполняли на препаратах ткани печени и воротной вены.

Извлеченные при забое кусочки печени помещали в раствор 10% нейтрального формалина, заливали в парафин и изготавливали срезы, которые окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по ван Гизону, реактивом Шиффа. Препараты исследовали на светоптическом уровне.

Параллельно блоки ткани печени замораживали в жидком азоте и изготавливали срезы, на

которых выявляли сукцинатдегидрогеназу (СДГ), лактатдегидрогеназу (ЛДГ) по Нахлассу и Зелигману, НАДН₂- и НАДФН₂-дегидрогеназы с помощью реакции с тетранитросиним тетразолием и щелочную фосфатазу (ЩФ) методом азосочетания. Активность ферментов оценивали количественно прямым фотоэлектрическим способом на цитоспектрофотометре (МЦФ-У2) в перинуклеарных участках цитоплазмы гепатоцитов и в эндотелии микрососудов печени (ЩФ). Статистическую обработку осуществляли по программе «САНТАД» для математической обработки гистоэнзимологических данных [1].

После забоя у крыс также выделяли фрагменты ВВ и использовали для исследования авторитмической сократительной активности в изометрическом режиме с помощью механотрона. Одновременно с записью на диаграммной ленте самописца Н-227-1 осуществляли регистрацию и последующую обработку сократительной активности ВВ на ЭВМ.

В полученных при забое образцах крови определяли мочевины, ионизированный кальций, радиоиммунологическим методом с использованием ПТН-С-К-комплекса -содержание ПТГ (табл. 1).

Результаты обрабатывали статистически с помощью критерия Стьюдента и корреляционного анализа.

Таблица 1
Показатели ($\bar{X} \pm m$) биохимии плазмы крови крыс, подвергнутых нефрэктомии

Группа животных	Показатели		
	Мочевина (ммоль/л)	Ca ²⁺ (ммоль/л)	ПТГ (пг/мл)
Контроль (n=25)	5,4±0,24	1,15±0,03	60,0±18,5
Нефрэктомия:			
14 дней (n=17)	16,9±5,22*	1,10±0,01	107,7±9,7*
30 дней (n=15)	16,0±4,27*	0,81±0,02*	104,2±8,4*
60 дней (n=19)	16,7±2,18*	0,74±0,03*	168,7±12,5*

* Различия статистически достоверны по сравнению с контрольной группой (p<0,01).

Примечание. n — количество исследуемых в группе животных.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Светооптическое исследование препаратов ткани печени крыс, подвергнутых нефрэктомии (НЭ), показало, что уже на 14-е сутки после операции в печени животных обнаруживается активация клеток Купфера. В 20% случаев наблюдается расширение синусоидов, увеличивается количество двуядерных гепатоцитов. В 10% случаев регистрируется венозное полнокровие

сосудов. В срок 30–60 дней после НЭ ($n=20$) в печени практически всех животных регистрируются венозное полнокровие и расширение синусоидов печени, белковая зернистая дистрофия (рис. 1). К данным изменениям присоединяются некрозы гепатоцитов, как моноцеллюлярные, так и мелкоочаговые, а местами — сливающиеся. В перипортальных зонах на фоне умеренного фиброза определяется выраженная лимфомоноцитарная инфильтрация.

Количественный гистоэнзимологический анализ активности ферментов в перинуклеарных отделах цитоплазмы гепатоцитов крыс в различные сроки после НЭ выявил существенные изменения (табл. 2). Уменьшение массы функционирующих нефронов вызывало снижение активности ЛДГ и повышение активности НАДФН₂- и НАДН₂-дегидрогеназ на 14-, 30-, 60-е сутки. Так, активность НАДН₂-дегидрогеназы на 60-е сутки превышала контроль, в среднем, на 133%, а НАДФН₂-дегидрогеназы — на 64%. Активность СДГ характеризовалась двухфазным характером изменений. На 14-е и 30-е сутки активность фермента повышалась (на 30-е сутки, в среднем, на 69%, по сравнению с контролем), а на 60-е — снижалась (в среднем, на 22%).

Проведенный корреляционный анализ показал наличие прямых корреляционных связей между активностью ферментов СДГ, НАДФН₂- и НАДН₂-дегидрогеназ гепатоцитов и содержанием мочевины крови животных ($r=0,41$, $p<0,05$; $r=0,45$, $p<0,01$; $r=0,65$, $p<0,01$, соответственно) и обратной корреляционной связи между активностью фермента ЛДГ ($r=-0,49$, $p<0,01$) и мочевиной крови.

Активность ЩФ в эндотелии микрососудов печени крыс повышалась на 14-е и 30-е сутки после НЭ (на 31,8% и 18,8%, соответственно) и снижалась на 60-е сутки, в среднем, на 33,4% (рис. 2).

Таблица 2
Активность ферментов ($\bar{X} \pm m$) гепатоцитов крыс, подвергнутых нефрэктомии

Ферменты	Контроль	Нефрэктомия		
		14 дней	30 дней	60 дней
ЛДГ	25,1±1,2 (n=15)	16,2±0,9* (n=8)	17,2±1,1* (n=10)	18,1±1,3* (n=9)
СДГ	19,1±0,8 (n=15)	26,2±0,9* (n=8)	31,5±1,0* (n=9)	14,3±0,9* (n=9)
НАДН ₂ -дегидрогеназа	19,8±0,6 (n=14)	39,8±0,5* (n=8)	44,7±0,8* (n=10)	45,0±1,0* (n=9)
НАДФН ₂ -дегидрогеназа	19,6±0,7 (n=15)	32,1±1,1* (n=8)	24,3±0,6* (n=10)	29,7±0,8* (n=9)

* $p<0,05$ — различия достоверны в сравнении с контролем.



Рис. 1. Характер изменений в печени крыс на 30-е сутки после нефрэктомии: парез вен, агрегация эритроцитов и фибрина в их просветах.

Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 400.

Исследование авторитмической сократительной активности ВВ крыс, подвергнутых НЭ, выявило наличие двух фаз изменений сократительной активности. Через 14 дней после операции у животных сократительная активность ВВ изменялась незначительно. Но через

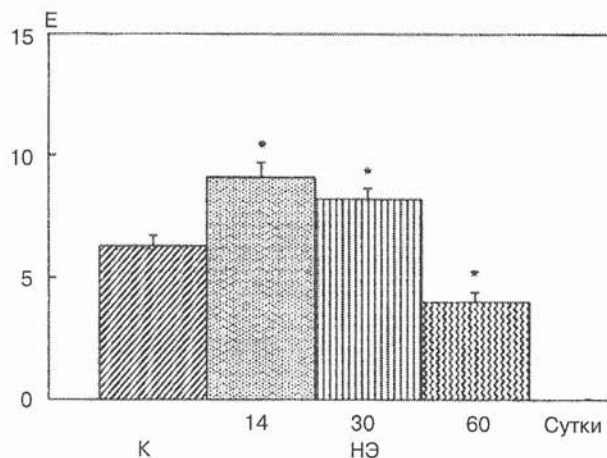


Рис. 2. Активность щелочной фосфатазы в эндотелии микрососудов печени крыс после нефрэктомии.

Е — активность фермента в относительных единицах оптической плотности; звездочки — различия достоверны ($p<0,01$) в сравнении с контролем.

1 мес после НЭ, наряду с увеличением частоты сокращений, регистрировалось увеличение общей амплитуды фазно-тонических сокращений и площади под кривой сокращений за 1 мин (характеризует выполняемую веной работу), по сравнению с контролем. Через 2 мес после НЭ отчетливо выявлялось снижение сократительной активности ВВ, т. е. отмечалось снижение общей амплитуды фазно-тонических сокращений и выполняемой веной работы (рис. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

Поиски путей коррекции метаболических сдвигов при ХПН направлены прежде всего на выявление точек приложения физиологически активных и токсических факторов, поступающих в кровь при уменьшении массы функционирующей паренхимы почек. Среди основных регуляторов обмена ионов кальция в организме, оказавшихся при развитии уремии нефротоксичными, интерес представляет ПТГ. Действие ПТГ на гепатоциты, гладкомышечные клетки (ГМК) ВВ, как и на клетки других тканей, осуществляется через влияние на проницаемость клеточных мембран, увеличение входа ионов кальция. Изменение содержания цитозольного кальция в клетках сосудов и печени, в свою очередь, существенно влияет на их функциональную активность: вызывает первоначальную активацию ферментов СДГ, НАДФН₂- и НАДН₂-дегидрогеназ гепатоцитов, увеличивает сократительную активность ВВ. Последующее снижение (к 2 мес после НЭ) сократительной активности ГМК ВВ и активности СДГ гепатоцитов может быть следствием нарушения энергетической функции клеток, утилизации энергии. Очевидно, причиной этих нарушений являются процессы, происходящие в митохондриях вследствие перегрузки последних ионами кальция, приводящей к нарушению энергетической продукции. Именно избыток ионов кальция в митохондриях лежит в основе токсического действия ПТГ на клетки различных тканей. Последовательность процессов, которые приводят к росту уровня ионизированного кальция в гепатоцитах и сосудах при ХПН, представлена на схеме.

Повышение активности ЩФ в микрососудах печени, отмеченное нами в период гиперактивности ГМК ВВ, свидетельствует об активации трансэндотелиального транспорта. Возможно, в этот период повышается проницаемость сосудистой стенки и для воды, что приво-

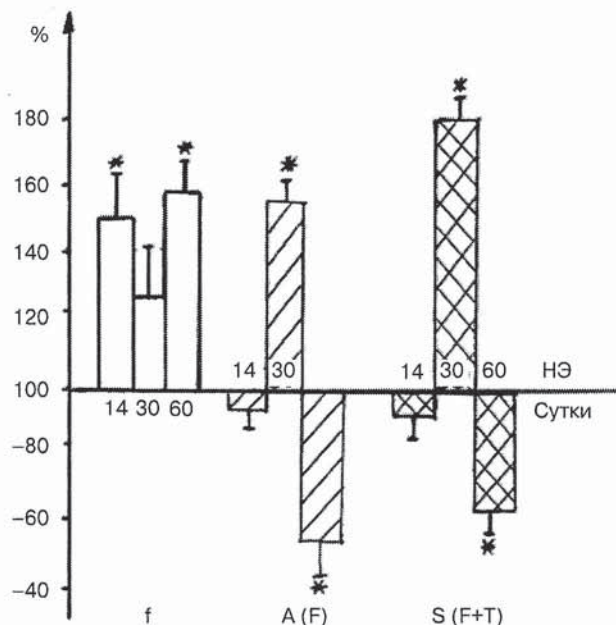


Рис. 3. Изменение частоты (f), амплитуды фазных сокращений [A(F)] и площади под кривой сокращений [S(F+T)] воротной вены за 1 мин у крыс, подвергнутых нефрэктомии.

Звездочки — различия достоверны ($p < 0,01$) в сравнении с контрольными величинами, принятыми за 100%.

дит к развитию стаза и сладжа с последующим появлением микротромбов. Так как микротромбы обнаружены не только в системе портальной вены, но и печеночной, можно полагать, что при экспериментальной ХПН в печени крыс развиваются генерализованные нарушения гемодинамики. В период снижения трансэндотелиального транспорта и авторитмической сократительной активности ВВ количество микротромбов в сосудистом русле печени

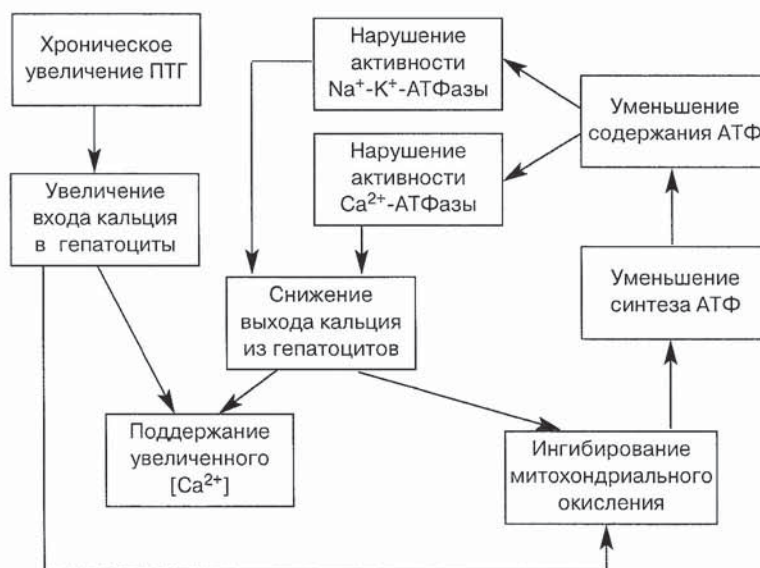


Схема процессов, приводящих к повышению базального уровня цитозольного кальция в гепатоцитах крыс с ХПН и вторичным гиперпаратиреозом.

возрастает. Не исключено, что появление микротромбов обусловлено прямым стимулирующим влиянием ПТГ на образование фибрина.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют, что экспериментальная ХПН сопровождается существенным нарушением клеточной регуляции кальция в гепатоцитах и ГМК ВВ, приводя к стабильному увеличению уровня ионизированного кальция. Этот эффект опосредован повышением содержания ПТГ крови. Учитывая факт повышения концентрации ПТГ в крови при развитии ХПН, мы полагаем, что гормону принадлежит существенная роль в регуляции функциональной активности ВВ и гепатоцитов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Равкин И.А. Некоторые методы математической обработки гистоэнзимологических данных // Введение в количественную гистохимию ферментов / Т.Б.Журавлева, Р.А.Прочуханов.—М.: Медицина, 1978.—С. 184–196.
2. Cans N., Catelloni F., Fontaine E. et al. Isolated rat hepatocytes metabolism is affected by chronic renal failure // *Kidney Int.*—1995.—Vol. 47.—P. 1522–1527.
3. Cheung J.J., Bonventre J.V., Malis C.D., Jeaf A. Calcium and ischemic injury // *New Engl. J. Med.*—1986.—Vol. 314, № 26.—P. 1670–1676.
4. Daugaard H. Metabolism of N-terminal and C-terminal parathyroid hormone fragments by isolated perfused rat kidney and liver // *Endocrinology.*—1994.—Vol. 143, № 3.—P. 1373–1381.
5. Klin M., Smogorzewski M., Ni Z. et al. Abnormalities in hepatic lipase in chronic renal failure: Role of the secondary hyperparathyroidism // *J. Clin. Invest.*—1996.—Vol. 97.—P. 2167–2173.
6. Massry S., Godstein D. Role of parathyroid hormone in uremic toxicity // *Kidney Int.*—1978.—Vol. 8.—P. 39–42.
7. Massry S.G., Klin M., Ni Z. et al. Impaired agonist-induced calcium signaling in hepatocytes from chronic renal failure rats // *Kidney Int.*—1995.—Vol. 48.—P. 1324–1331.
8. Massry S.G., Smogorzewski M. Parathyroid hormone, chronic renal failure and the liver // *Kidney Int.*—1997.—Vol. 52, Suppl.62.—P. S5–S7.
9. Yamanchi A., Imai E., Noguchi T. et al. Effect of chronic renal failure on the level of albumin messenger RNA // *Metabolism.*—1989.—Vol. 38.—P. 421–424.

Поступила в редакцию 14.09.99 г.

© Е.А.Стецюк, Б.В.Третьяков, 1999
УДК 616.61-085.38-073.27:616.378-008.64:616-06

Е.А.Стецюк, Б.В.Третьяков

ГЕМОДИАЛИЗ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Е.А.Stetsyuk, B.V.Tretiakov

HAEMODIALYSIS IN DIABETES MELLITUS

Медицинский центр Центрального банка России, Москва

Ключевые слова: гемодиализ, диабет, гипогликемия, гипергликемия, инсулин.

Key words: hemodialysis, diabetes, hypoglycemia, hyperglycemia, insulin.

Диабетики в диализной популяции. Число диализных больных с сахарным диабетом, особенно с инсулинонезависимым, в последние годы стремительно и угрожающе увеличивается. В этой области гемодиализа пока наш опыт невелик. За границей, напротив, накоплен очень обширный клинический материал по диализу при диабете. Чтобы опять не учиться на собственных ошибках, давайте не поленимся и прочтем, что уже точно установлено в отношении лечения гемодиализом почечной недостаточности при диабете. Перитонеального диализа мы касаться не будем, так как не чувствуем себя здесь достаточно компетентными. Обратимся к книге Джона Догирдаса (Handbook of Dialysis), глава 25 «DIABETES» в этой книге написана проф. Fntonios H. Tzamaloukas, а также «Oxford Textbook of Clinical Nephrology», Second edition, ed. by A.M.Davison et al.

В настоящее время более чем 30% вновь поступающих на гемодиализ больных страдают сахарным диабетом (рис. 1).

Заболеваемость и смертность у диабетиков на гемодиализе существенно выше, чем у недиабетиков. Главными причинами их смерти являются сердечно-сосудистые заболевания и инфекция.

Когда начинать диализ. У недиабетиков диализ обычно начинают, когда клиренс креатинина снижается до 8–10 мл/мин (для больного с массой тела 70 кг). Больным диабетом лечение гемодиализом следует начинать гораздо раньше, при клиренсе креатинина 10–15 мл/мин. При более раннем появлении уремической симптоматики диализ можно начать уже при клиренсе креатинина 15–20 мл/мин. Причины более раннего начала диализа у диабетиков следующие:

- исключительно быстрое снижение функции почек;
- у лиц с быстро прогрессирующей ретинопатией — практическая невозможность контро-

ля гипертензии при клиренсе креатинина ниже 10–15 мл/мин.

Однако, как ни странно, у диабетиков симптомы уремии манифестируют в меньшей степени, чем у обычных пациентов при равном снижении функции почек (рис. 2).

Преимущества гемодиализа перед перитонеальным диализом при лечении больного диабетом обусловлены:

- более высокой эффективностью гемодиализа;
- более частым нахождением больного под наблюдением персонала;
- отсутствием потери белка в диализат;
- меньшей частотой ампутаций нижних конечностей.

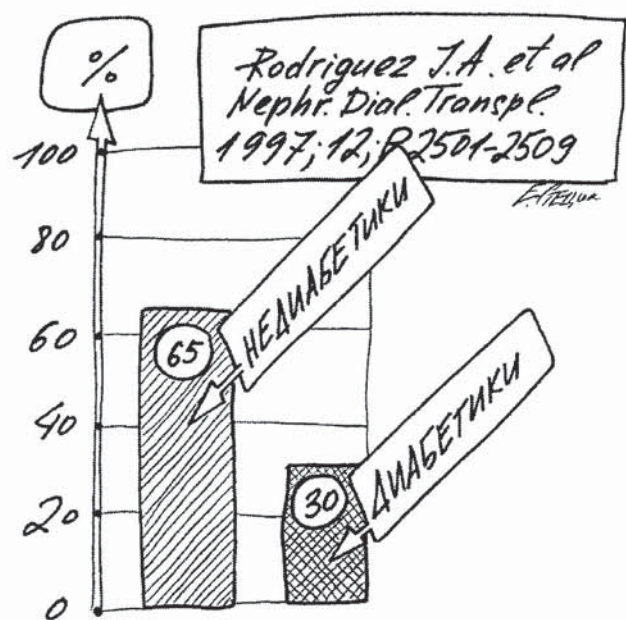


Рис. 1. Доля диабетиков среди вновь поступающих на гемодиализ в США по данным 1997 г.

Рис. 2. Симптомы тяжелой уремии часто маскируются клинической картиной диабета.



Гипотензия. Гипотензию в ходе гемодиализа у диабетиков наблюдают чаще, чем у остальных гемодиализных больных. Рекомендации по профилактике гипотензии у первых следующие:

- бикарбонатный буфер;
- концентрация натрия в диализате 140–145 ммоль/л;
- медленная ультрафильтрация;
- изолированная ультрафильтрация при значительных отеках;
- заполнение экстракорпорального круга раствором альбумина;
- поддержание гематокрита на уровне 30% с ЕРО;
- никаких гипотензивных препаратов с утра;
- ограничение питания непосредственно перед гемодиализом;
- снижение температуры диализата, особенно в конце гемодиализа.

Диета. Независимо от способа диализа, у больных очень часто наблюдают истощение и нарушение питания. Это обусловлено недостаточным по количеству приемом пищи, диабетическим гастропарезом и энтеропатией, катаболическими стрессами и интеркуррентными заболеваниями. Поэтому диализные диабетики нуждаются в интенсивном питании.

Рутинная диета. Диетические рекомендации для пациентов с диабетом на диализе не отличаются от таковых для недиабетиков (табл. 1). Их практически нет.

Таблица 1
Диетические рекомендации диализным больным

Компонент	Количество
Белки	1,2 г/кг
Калории	35 ккал/кг
Белки	12%
Углеводы	55–60%
Жиры	Баланс

Ограничить следует лишь употребление простых сахаров и насыщенных жиров¹.

В применении гиполипидемических препаратов обычно нет необходимости, если больной соблюдает диетические рекомендации и находится на инсулине.

Итак, диета при диабете — это прежде всего регулярность питания. Находясь на амбула-

торном гемодиализе и пребывая в диализном центре по несколько часов, больной должен быть своевременно обеспечен горячим питанием. Кроме того, не надо забывать, что, помимо трех основных приемов пищи, пациент на инсулине обязан иметь еще два промежуточных (курсив наш).

Диабетический гастропарез и энтеропатия. Диабетический гастропарез может сочетаться с недостаточным приемом пищи и непредсказуемой абсорбцией питательных веществ. Поэтому у больных гипо-

гликемия чередуется с гипергликемией. В такой ситуации можно рекомендовать питаться понемногу, но часто, до 6 раз в сутки.

Для лечения диабетического гастропареза предлагают metoclopramide в небольших дозах около 10–40 мг/сут или cisapride, как альтернатива. Препараты принимают перед едой, что должно ускорить опорожнение желудка более чем у 50% диализных диабетиков с нарушением питания вследствие гастропареза [Dremth J.P., Engels L.G. Drugs 44:537, 1992].

Первое время для лечения диабетического гастропареза и энтеропатии специалистам по гемодиализу неплохо бы посоветоваться с диабетологами, которые, конечно же, имеют опыт в лечении осложнений диабета (курсив наш).

В работе Ross (1998) радионуклидным способом выявляли оккультный гастропарез у 6 диализных больных. Среднее время полупорожнения желудка составило 122 мин при норме 45–90 мин. Пациентам назначали прокинетики, что позволило ускорить эвакуацию желудка, в среднем, на 12 мин. В ходе исследования определяли уровень альбумина как интегрального показателя состояния питания. В начале лечения уровень альбумина составлял $3,3 \pm 0,04$ г%, а к концу 3-го месяца лечения — $3,7 \pm 0,04$ (рис. 3).

Контроль сахара крови. При уремии (у диабетиков и не диабетиков) секреция инсулина β -клетками поджелудочной железы снижена, и чувствительность периферических тканей (например, мышц) к инсулину подавлена. С другой стороны, распад инсулина при уремии замедлен, и его присутствие в циркуляции удлинено. Все эти аномалии лишь частично корригируются с началом лечения диализом.

Тест на толерантность к глюкозе неприменим для диагностических целей у диа-

¹Это касается всех: и больных, и здоровых. Примечание авторов.



Рис. 3. Влияние лечения диабетического гастропареза у диализных больных на уровень альбумина.

лизных больных, потому что повышение уровня глюкозы будет значительно выше и продолжительней у всех гемодиализных больных вследствие резистентности к инсулину.

Повышенная чувствительность к инсулину. У диализных диабетиков, леченных экзогенным инсулином, значение уменьшения катаболизма инсулина перекрывается повышением резистентности к инсулину. Поэтому эффект экзогенного инсулина повышается и пролонгируется. В результате возможно использовать меньшие, чем обычно, дозы инсулина. Болюсное введение внутривенно умеренно больших доз инсулина (например, 15 ЕД простого инсулина), даже при наличии кетоза, может привести к гипогликемии, хотя гипогликемия может возникать и при назначении инсулинов длительного действия.

Гипергликемия. При отсутствии функции почек гипергликемия проявляется несколько иначе. Это обусловлено тем, что отсутствует эффект «клапана безопасности», которым является глюкозурия при повышении уровня глюкозы свыше 1000 мг/л. Тяжелой гиперосмолярности, сопровождающейся нарушением психики, обычно не возникает, так как не происходит интенсивной потери жидкости вследствие осмотического диуреза. В самом деле, даже исключительно высокая гипергликемия у диализных диабетиков часто бессимптомна, но иногда

проявляется жаждой, значительной прибавкой массы тела и даже отеком легких. Диабетический кетоацидоз часто сочетается с гиперкалиемией у инсулинозависимых больных.

Лечение гипергликемии с кетоацидозом или без также нестандартно, так как назначение большого количества жидкости противопоказано. Все клинические и лабораторные аномалии корректируются практически одним инсулином. При лечении тяжелой гипергликемии можно проводить медленную инфузию инсулина (2 ЕД/ч) при постоянном мониторинге уровня глюкозы и концентрации калия с интервалами в 2–3 ч.

Гипогликемия — «гипуха» — столь емко и точно наши российские диабетики называют самое опасное осложнение диабета — гипогликемию. Если компенсация диабета скорее всего задача диabetолога, то как быть с гипогликемией, должны знать все.

Гипогликемия — это снижение концентрации глюкозы в крови ниже 2,2 ммоль/л или ниже 2,8 ммоль/л при наличии клинической симптоматики гипогликемии.

Причиной гипогликемии является расстройство гормональной регуляции уровня глюкозы. Клинические признаки гипогликемии обусловлены недостаточностью снабжения головного мозга глюкозой:

- потливость;
- внутреннее беспокойство;
- тахикардия;
- чувство голода;
- головные боли;
- нарушение способности к концентрации;
- нарушение зрения;
- агрессивность;
- парестезии губ и языка;
- слабость;
- сниженная реакция.

Симптомы гипогликемии очень индивидуальны. Поэтому больных нужно ознакомить со всеми возможными проявлениями этого состояния, что позволит им своевременно принять лечебные меры. Разная скорость падения концентрации глюкозы в крови сопровождается различным набором и последовательностью возникновения симптомов гипогликемии.

Многие больные диабетом жалуются на ощущение гипогликемии при резком снижении сахара крови от высоких к нормальным цифрам. Чаше это бывает у длительно декомпенсированных пациентов при попытке улучшения их компенсации. Это дает еще одно основание настоятельно рекомендовать больным самоконтроль сахара крови. Если при наличии субъективных признаков гипогликемии концентрация глюкозы оказывается в пределах

нормы, повышать ее вновь до гипергликемии не нужно!

Причины гипогликемии:

- слишком большая доза инсулина;
- большая, чем обычно, физическая нагрузка;
- недостаточный или поздний прием углеводистой пищи;
- алкоголь в больших количествах.

Что делать *при легкой* гипогликемии, с которой может справиться сам больной? При первых признаках гипогликемии — начинать лечение немедленно. Если уверенности нет — проверьте уровень сахара в крови.

Именно то, что диабетика есть не рекомендуется (простые сахара), будет уместно и поможет быстрее всего: глюкоза, сахар, «Фанта», «Пепси-кола», лимонад, изюм. Сладкие прохладительные газированные напитки чаще всего представляют собой 10% раствор сахара. При легкой гипогликемии могут помочь даже продукты, которые более медленно повышают сахар крови, например, белый хлеб. В большинстве случаев достаточно съесть 4–6 кусков сахара, которые пациент должен всегда иметь при себе.

При тяжелой гипогликемии родственники больного могут ввести ему 1 мг глюкагона. Однако надо понимать, что глюкагон оказывает эффект только при наличии в печени запасов гликогена. Глюкагон надо иметь под рукой — как огнетушитель на автозаправочной станции. Если глюкагона нет, родственники должны немедленно вызвать врача, он введет глюкозу внутривенно.

Гипогликемия может возникать у больных и на гемодиализе, и на перитонеальном диализе. Это состояние обусловлено снижением катаболизма инсулина или недостаточным приемом и усвоением пищи (табл. 2). Риск гипогликемии

повышен у истощенных пациентов с недостаточным запасом гликогена и у больных, принимающих бета-блокаторы. У диабетиков диализат должен содержать около 200 мг/л глюкозы. Если глюкозы в диализате нет, риск возникновения гипогликемии в ходе диализа или после него очень высок.

Инсулин и оральные гипогликемизирующие препараты. Инсулинотерапия. Точный контроль уровня глюкозы в плазме у больных диабетом на диализе крайне труден. Это обусловлено большим разбросом в питании и абсорбции пищи, а также не всегда предсказуемым эффектом диализа. Снижающийся уровень глюкозы менее 140 мг% и послеобеденная концентрация ниже 200 мг% требуют лечения. Гипогликемии наступить не должно! Регулярная проверка уровня глюкозы крови очень важна. Контроль производится по крайней мере один раз в сутки, а обычно 2–3 раза в день. По современным понятиям диабетик должен иметь нормальный уровень глюкозы в крови.

Потребность в инсулине. Суточная потребность в инсулине у гемодиализных диабетиков обычно невелика. Оптимальный контроль уровня глюкозы достигается назначением инсулина длительного действия в двух отдельных дозах в течение дня и дополнительной дозы простого инсулина для приема пищи по потребности. Пропорция пролонгированного и простого инсулина, а равно и общая доза инсулина широко варьируют у различных больных. Физическая активность, тщательная коррекция уремии, лечение интеркуррентных заболеваний — все это снижает потребность в инсулине.

С другой стороны, эффективный гемодиализ, повышение аппетита могут у некоторых больных потребовать увеличения дозы инсулина.

Оральные гипогликемические препараты. Сразу оговоримся, что бигуаниды в практике гемодиализного диабета полностью исключаются. Оральные гипогликемические препараты обычно диализным диабетикам не назначают. Ацетогексамид, хлорпромадин и толазамид у диализных больных применять не следует, так как эти препараты в основном экскретируются почками. При отсутствии функции почек время их полувыведения существенно возрастает, в результате чего возникает опасная гипогликемия. И напротив, экскреция глибурида на 50% осуществляется печенью, а глипризид и толбутамид практически полностью элиминируются печенью. Эти три препарата, вероятно, можно назначать диализным диабетикам в качестве гипогликемизирующих средств.

Сообщают, что препарат глюренорм (гликуидон) фирмы «Boehringer Ingelheim» практиче-

Таблица 2
**Факторы гипогликемии
при почечной недостаточности**

Фактор	Механизм действия
Потребление алкоголя глюкозы печенью Оральные гипогликемические препараты Бета-блокаторы Болезни печени	Недостаточная выработка
Передозировка инсулина Сепсис	Повышенная утилизация глюкозы
Недостаточное питание Длительный неперим пищи Сердечная недостаточность Новообразования Адреналовая и тиреоидная недостаточность	Недостаточная калорийность питания и нарушение метаболизма

ски полностью экскретируется через билиарный тракт, поэтому его применение якобы возможно при почечной недостаточности. В самом деле! Если проблема лечения неинсулинозависимого диализного диабета заключается в создании препарата, который полностью элиминируется печенью, то глюренорм для этого наиболее подходящий (табл. 3).

Таблица 3
Элиминация антидиабетических
сульфаниламидных препаратов

Препарат	Почки (%)	Печень (%)
Хлорпропамид	Больше 95	Меньше 5
Глибенкламид	50	50
Гликлазид	70	30
Глизоксемид	80	20
Глипизид	85	15
Гликувидон (глюренорм)	Меньше 5	Больше 95

Осложнения диабета. Гиперкалиемия. Гиперкалиемия достаточно часто встречается у диализных диабетиков, особенно при анурии. Этиологическими факторами гиперкалиемии являются дефицит инсулина, резистентность к инсулину, дефицит альдостерона и переход жидкости из интрацеллюлярного пространства в экстрацеллюлярное вследствие гипергликемии.

Ретинопатия. В США диабет является основной причиной слепоты у взрослых. 96% диализных больных диабетом имеют ретинопатию, а у 50% присутствуют или слепота, или существенная потеря зрения. Предупреждение слепоты у диализных диабетиков — одна из главных задач нефролога при участии окулиста.

Диабетическая полиневропатия. Многообразны клинические проявления диабетической полиневропатии.

Сенсорные:

- потеря болевой и тепловой чувствительности;
- дергающие ночные боли;
- потеря чувствительности по типу носки — перчатки;

— мышечное истощение и парез нижних конечностей;

- множественные мононевропатии;
- диабетическая амиотрофия.

Автономные:

- аритмии;
- ортостатическая гипотензия и гипертензия в положении лежа;
- гастропарез;
- запоры (ночные диареи);
- нейрогенный мочевого пузыря;
- импотенция;

— повышенный периферический кровоток («горячие конечности»);

- снижение потоотделения;
- невропатический отек;
- невропатическая язва стопы;
- невропатический сустав Шарко.

Прочие осложнения диабета. Если у диабетика во время гемодиализа возникают приступы стенокардии, для профилактики этих эпизодов рекомендуют ингаляцию кислорода через нос и нитроглицерин под язык. Кожная аппликация 2% нитроглицериновой мази за 30–60 мин до начала гемодиализа обычно предотвращают ангинозные боли.

Мы должны представлять себе, что, несмотря на гемодиализ и адекватную коррекцию уремии, проблемы диабета никуда не уйдут и будут прогрессировать (табл. 4).

Таблица 4
Осложнения диабета, которые прогрессируют
при лечении гемодиализом

Ретинопатия, глаукома, катаракта
Коронарная болезнь
Цереброваскулярная болезнь
Заболевание периферических сосудов,
ампутация конечностей
Моторная и сенсорная невропатия
Дисфункция автономной нервной системы:
диарея, запор, гипотензия
Миопатия
Депрессия

Одним из показателей компенсации диабета и уремии является уровень гликолизированного гемоглобина. Его концентрация ниже 7,5% представляется оптимальной. Достижение такой концентрации гликолизированного гемоглобина возможно только при адекватной диализной дозе (табл. 5).

Таблица 5
Стратификация гликемического контроля по уровню
гликолизированного гемоглобина

Оценка	Гликолизированный Hb (%)	Гликолизированный Hb (% от нормы)
Отлично	4,1–5,7	70–100
Хорошо	5,7–7,5	100–130
Удовлетворительно	7,5–9,0	130–160
Плохо	Больше 9,0	Больше 160

Противопоказания для трансплантации почки при диабете приведены в табл. 6.

Диабетическая стопа. Повреждения стоп возникают в результате гипостезии и гипоальгезии, которые приводят к незаметным травмам,

Таблица 6
Противопоказания для трансплантации почки
при диабете

Возраст более 65 лет (относительно)
Гангрена конечностей
Некорригируемая ишемическая болезнь сердца
Имобилизация от периферической нейропатии или
заболевания периферических сосудов

образованию мозолей, трещин, гематом, вросших ногтей. Все это усугубляется присоединением инфекции (обычно смешанная флора), гангреней и остеомиелитом (табл. 7).

Таблица 7
Повреждения стоп у диабетиков

Невропатические	Ишемические
Безболезненные	Болезненные
Стопа теплая, розовая	Стопа холодная
Пульс на стопе, если нет отеков — (++)	Пульс на стопе — (+)
Чувствительность нарушена	Чувствительность не нарушена
Безболезненные язвы	Некрозы кончика большого пальца и пятки
плюсны, некрозы ниже омовелелостей	

Основой лечения повреждения стоп у диабетиков является иммобилизация. Больной должен пользоваться креслом-каталкой, пока рана не заживет. Раны необходимо промывать в ножной ванне с дезинфектантами. Омертвевшие ткани удаляют хирургически с крайней осторожностью, чтобы ни в коем случае не повредить живые ткани. Остеомиелит нередко осложняет течение заболевания. Практически его трудно отличить от диабетической остеопатии. Серьезные инфекционные осложнения требуют назначения антибиотиков с хорошим проникновением в ткани. Оксациллин и гентамицин дают хорошие результаты, несмотря на плохую пенетрацию в ткани.

Для идентификации областей повышенного давления на стопу больному делают педиграмму. Давление свыше 8 кг/см² увеличивает риск образования некрозов. Больного необходимо обучать выявлению повреждения стоп и специально инструктировать как ухаживать за стопами, как правильно подстригать ногти. Неболь-

шие повреждения можно лечить антисептиками и антимикотиками. Больному нельзя пользоваться водяными и электрическими грелками. Для уменьшения давления на стопу изготавливается специальная обувь (рис. 4).

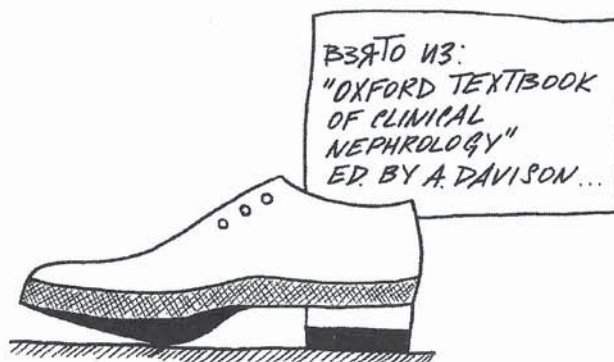


Рис. 4. Конфигурация специальной обуви для диабетиков.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На гемодиализ больного с сахарным диабетом берут гораздо раньше, чем обычного, при клиренсе креатинина 15–20 мл/мин, не дожидаясь, когда пациент ослепнет или получит осложнения гипертензии.

При проведении гемодиализа наличие глюкозы в диализате 2 г/л (200 мг%) обязательно.

При инсулинонезависимом диабете наиболее подходящим препаратом является глюренорм (гликуидон), который почти полностью элиминируется печенью.

Так как со стороны диабета никаких диетических ограничений у диабетика на диализе нет за исключением простых сахаров и насыщенных жиров (что бесполезно всем), остаются только ограничения, связанные с гемодиализом: соль, калий, фосфор. Такой пациент должен питаться нормально и даже лучше. Надо полагать, что пребывая в день гемодиализа в клинике несколько часов, диализный диабетик непременно должен быть обеспечен горячим питанием.

Без глюкометра в диализном зале с диабетиком работать рискованно.

Без особой надобности не держите больного диабетом в стационаре. Для контроля гликемии ему необходимы стандартное качественное домашнее питание и физическая активность, что в больнице едва ли возможно обеспечить.

Поступила в редакцию 21.10.99 г.

© В.А.Добронравов, 1999
УДК 061.3:061.25:616.61(4)

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

XXXVI Конгресс Европейской почечной ассоциации — Европейской ассоциации диализа и трансплантации (ERA—EDTA) проходил 5–8 сентября 1999 г. в Мадриде (Испания). Президентом конгресса был проф. F.Valderrabano (Испания). Всего были представлены более 1000 докладов, не только из стран Европы, но и из Америки и Азии.

В сообщениях, касавшихся регистра EDTA, отмечено, что количество новых больных, получающих заместительную почечную терапию (ЗПТ), увеличилось с 20 до 61 случая на 1 млн населения с 1975 по 1992 г. Среднее по европейским странам количество больных, находящееся на ЗПТ в настоящее время, составляет 440 на 1 млн населения и увеличилось, по сравнению с 1975 г., в 4,4 раза. Подавляющее большинство пациентов с терминальной ХПН получают лечение гемодиализом (более 80%). Традиционно диализ является первым видом ЗПТ, хотя отмечено, что в некоторых странах используют в качестве первого шага превентивную трансплантацию почки (Швеция, Кипр). Отмечено также увеличение количества больных с сахарным диабетом (СД) на ЗПТ, что составляет 10,2% от общего количества вновь поступивших в отделения диализа больных с ХПН (F.Berthoux, Франция; D.Tsakiris, Греция). Ряд докладов были посвящены сердечно-сосудистой (СС) смертности больных на диализе, среди которых были выделены резистентность к инсулину, артериальная гипертензия (АГ) и ремоделирование миокарда, увеличение Lp(a) (E.Ritz, Германия). Именно СС-патология вместе с возрастом больных, а также уровнем альбумина являются независимыми предикторами, определяющими смертность больных на 1-м году гемодиализа (V.Kessler, Франция). Обсуждались вопросы, свя-

занные с повышенным риском смерти диализных больных при гиперфосфатемии, и новые средства для коррекции этого состояния (Slatopolsky, США). В аспекте вторичного гиперпаратиреоза интерес представляло сообщение о частоте выполнения паратиреоидэктомии у больных на диализе — у 10% после 10–15 лет диализа и у 18% — после 15–20 лет ЗПТ (F.Malberty, Италия).

Большое количество сообщений касались лечения анемии как у диализных больных, так и на предиализном периоде, и выработке оптимальной тактики коррекции этого состояния.

Среди докладов о развитии иммунопатологического процесса при почечной патологии следует выделить сообщения о миофибробластической трансформации клеток эпителия канальцев (A.Amore, Италия) и уровне экспрессии PDGF и TGF- β в интерстиции (но не в клубочках) (S.Mezzano, Испания), которые могут быть новыми механизмами прогрессирования склеротических изменений.

В развитии диабетической нефропатии обсуждалась роль сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) (A.De Vriese, Бельгия), NO (N.Levin-Iaina, Израиль) и уменьшения количества подоцитов (M.Wehrmann, Германия). Также дискутировался вопрос о роли генов, кодирующих компоненты ренин-ангиотензиновой системы при гипертензии и поражении почек у больных с сахарным диабетом (V.Wirta, Финляндия и W.Czesczak, Польша).

Более подробно с тезисами докладов на XXXVI Конгрессе ERA—EDTA можно познакомиться в сентябрьском номере журнала «Nephrology Dialysis Transplantation» за 1999 г.

В.А.Добронравов,
Санкт-Петербург, Россия

КНИГИ ПО НЕФРОЛОГИИ ЗА 1998–1999 гг.

Лагрю Д., Ривелин Б.

Влияние длительного применения гликлазида (диабетон) на протеинурию и функцию почек у больных диабетической нефропатией/ Бм.: Б.И., 1999.

Николаев А.Ю., Милованов Ю.С.

Лечение почечной недостаточности: Руководство для врачей.—М.: МИА, 1999.

Селезнева Л.М.

Заболевания почек у людей пожилого и старческого возраста: Учебное пособие.—СПб., СПбМАПО, 1998.

СПИСОК ДИССЕРТАЦИОННЫХ РАБОТ ПО НЕФРОЛОГИИ И СМЕЖНЫМ ОБЛАСТЯМ ЗА 1998–1999 гг.

Беляев А.П. Медико-социальные исследования заболеваний почек и мочевыделительной системы у детей в возрасте до 7 лет. СПбГМУ, 1998 (канд.).

Быкова Л.Ю. Нарушения метаболизма в корковом и мозговом слоях почек при хронической алкогольной интоксикации и пути их коррекции (клинико-экспериментальное исследование). Челябинск, 1999 (канд.).

Григорьева Н.Д. Диетическая коррекция метаболических нарушений у больных, получающих лечение хроническим гемодиализом. СПб., 1999 (канд.).

Енькина Т.Н. Состояние сердечно-сосудистой системы у больных с ХПН на программном гемодиализе. СПб., 1999 (канд.).

Кривошеев О.Г. Системные сосудистые пурпур: клинико-этиологические варианты. М., 1999.

Малышко Е.Ю. Клиническое значение смешанной криоглобулинемии. М., 1999 (канд.).

Молодцова О.Е. Хемилюминесценция крови больных с острой и хронической почечной недостаточностью при лечении гемодиализом. Челябинск, 1999 (канд.).

Никитина Л.А. Характеристика нарушений обмена мочевой кислоты в почке у больных гломерулонефритом. СПб., 1999 (канд.).

Рогов В.А. Течение хронического гломерулонефрита у беременных. М., 1999 (докт.).

Сисина О.Н. Сравнительная оценка нефропротекторной эффективности и показателей гемодинамики у больных тяжелой артериальной гипертензией при лечении синаприлом и казааром. Саратов, 1999 (канд.).

Совалкин В.И. Инфекционно-воспалительные заболевания почек у больных сахарным диабетом (механизмы развития, клинические особенности, диагностика и лечение). Челябинск, 1999 (докт.).

Тогтохын Ариунаа. Прогнозирование развития хронической почечной недостаточности и организация специализированной помощи больным ХПН в Монголии. М., 1999 (канд.).

Фисун А.Я. Почечные артериальные гипертензии: особенности течения, диагностики и возможности оптимизации лечения. М., 1999 (докт.).

Шавырин А.А. Функциональное состояние почек у больных с острыми пневмониями. М., 1999 (канд.).

Харебова Ф.Ю. Ингибиторы АПФ и антагонисты Ca^{2+} в терапии нефропатии при инсулинзависимом сахарном диабете. М., 1998 (канд.).

ПЛАНИРУЕМЫЕ КОНГРЕССЫ, СЪЕЗДЫ, КОНФЕРЕНЦИИ, СИМПОЗИУМЫ ПО НЕФРОЛОГИИ

8-й Конгресс по нефрологии Азиатско-тихоокеанского региона
2000 год 26–30 марта Тайвань

2-я Конференция Российского диализного общества
2000 год 29–30 мая Москва

3-й Международный семинар «Современная нефрология»
(Организаторы: Российское диализное общество и Международное общество нефрологов)
2000 год 31 мая–2 июня Москва

18-й Международный конгресс по трансплантации
2000 год 27 августа–1 сентября Рим, Италия

Конгресс ERA-EDTA
2000 год 18–21 сентября Ницца, Франция

ПРОТОКОЛЫ ЗАСЕДАНИЙ САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКОГО НАУЧНОГО ОБЩЕСТВА НЕФРОЛОГОВ

Заседание от 23 октября 1998 г.

Председатель: засл. деят. науки РФ проф. С.И.Рябов
Секретарь: В.А.Рабухина

Доклад

В.Н. Ткачук. Современные представления о медикаментозном лечении больных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы.

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) является одним из самых распространенных заболеваний у мужчин пожилого и старческого возраста. Поэтому с этой болезнью приходится сталкиваться не только урологам, но и врачам многих других специальностей.

Неудовлетворенность результатами оперативного лечения больных с ДГПЖ привела к разработке в последнее десятилетие принципов медикаментозного лечения этой болезни. За последние годы были предложены десятки препаратов для консервативного лечения ДГПЖ. В настоящее время медикаментозная терапия занимает важное место в лечении больных с ДГПЖ и базируется на результатах новейших исследований патогенеза этой болезни.

Доказано, что медикаментозное лечение больных с ДГПЖ может быть эффективным только тогда, когда оно патогенетически обосновано. Для медикаментозного лечения больных с ДГПЖ в настоящее время применяют ингибиторы 5-альфа-редуктазы, блокаторы альфа-адренорецепторов, полиеновые антибиотики, антиандрогены, препараты биологического и растительного происхождения. Для выбора метода лечения ДГПЖ необходимо учитывать: 1) выраженность симптомов заболевания по Международной шкале J-PSS; 2) показатель качества жизни; 3) количество остаточной мочи в мочевом пузыре; 4) характеристику акта мочеиспускания по показателю максимальной скорости потока мочи; 5) соотношение динамического и обструктивного компонента обструкции; 6) наличие сопутствующих заболеваний; 7) возраст больного.

Ингибиторы 5-альфа-редуктазы (проскар, пермиксон) назначают длительно — до 1 года и более, они предотвращают дальнейший рост аденоматозной ткани. По современным представлениям, не только андрогены (А), но и экстрогены (Э) регулируют рост предстательной железы и играют важную роль в патогенезе ДГПЖ. Поэтому для нормализации соотношения А:Э применяют итертрофан-40 (мепартрицин), который связывает экстрогены в кишечнике с образованием нерастворимого комплекса. Для симптоматического лечения используют альфа-блокаторы (омник, альфузозин, доксазозин и др.). Препараты растительного происхождения уменьшают отек предстательной железы и улучшают симптоматику заболевания.

В докладе дана критическая оценка эффективности различных препаратов, применяемых в настоящее время для лечения ДГПЖ, и отражены отдален-

ные результаты медикаментозного лечения больных по данным урологической клиники СПбГМУ.

Прения

Доц. А.Г. Кучер. Представленные возможности консервативного лечения ДГПЖ должны шире учитываться в практике врачей терапевтов, в том числе нефрологов. Врачам общей практики следует уделять больше внимания вопросам ранней диагностики данного заболевания. От коллег урологов в будущем хотелось бы получить информацию о том, насколько ранняя и адекватная консервативная терапия ДГПЖ может повлиять на частоту и тяжесть течения вторичного пиелонефрита у пожилых мужчин.

Проф. Е.С.Рысс. Доклад очень интересен и актуален. Хотелось бы иметь больше информации о том, как такие вазоактивные препараты как альфа-блокаторы, применяемые для терапии ДГПЖ, могут воздействовать на системную гемодинамику у пожилых мужчин.

Заключительное слово председателя

Тема сегодняшнего доклада, мягко говоря, не очень обычна для общества нефрологов, что однако несколько не уменьшает его актуальности. Следует продолжить дальнейшие исследования по представленной проблеме, накоплению клинического опыта.

Поступил в редакцию 14.05.99 г.

Заседание от 27 ноября 1998 г.

Председатель: засл. деят. науки РФ проф. С.И.Рябов
Секретарь: В.А.Рабухина

Доклад

В.А.Добронравов. Проблема диабетической нефропатии в Санкт-Петербурге.

Диабетическая нефропатия (ДН) является наиболее частой причиной развития терминальной почечной недостаточности в развитых странах. Эпидемиологические данные показывают, что распространенность ДН в Санкт-Петербурге существенно не отличается от таковой в европейских странах и составляет около 1/4 части от общего количества больных с сахарным диабетом (СД) типов 1 и 2. Темпы прогрессирования ДН у больных с различными типами СД существенно не различаются, а сроки развития ХПН от момента выявления протеинурии составляют, в среднем, 4–7 лет. Представлены результаты исследования факторов риска, связанных с развитием различных стадий ДН, и данные об особенностях функционального состояния почек в процессе прогрессирования болезни. Предварительные результаты наблюдения за пациентами, получающими терапию, показали дозозависимый эффект ингибиторов ангиотензинконвертирующего фермента (ИАПФ) в отно-

шении редукции протеинурии, а также аддитивный эффект верапамила у больных с высокой протеинурией. В целом, применение ИАПФ в виде монотерапии или в сочетании с верапамилем существенно снижает темпы развития почечной недостаточности.

Вопросы

Проф. И.Г.Каюков. Как Вы относитесь к назначению ретардных лекарственных форм нифедипина и других дигидропиридинов больным с ДН?

Ответ. Есть мнение, что назначение пролонгированных лекарственных форм этих препаратов по крайней мере не оказывает отрицательного влияния на течение ДН. Однако эта точка зрения нуждается в дополнительном подтверждении.

Заключительное слово председателя

Представленные данные свидетельствуют о необходимости активного и раннего лечения диабетической нефропатии с использованием ИАПФ и дигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов. К сожалению, среди эндокринологов-практиков этим проблемам уделяется мало внимания.

Поступил в редакцию 22.05.99 г.

Заседание от 25 декабря 1998 г.

Председатель: засл. деят. науки РФ проф. С.И.Рябов
Секретарь: В.А.Рабухина

Доклад

А.Ш.Румянцев. Катаболизм белка у больных с хронической почечной недостаточностью, получающих лечение хроническим гемодиализом.

Длительность и качество жизни больных с хронической почечной недостаточностью, получающих лечение гемодиализом, во многом зависит от состояния белкового обмена. В группе из 128 диализных больных изучали биохимические и расчетные показатели метаболизма белка. По результатам работы предложен новый критерий оценки катаболизма белка — коэффициент активации внутрисосудистого протеолиза. Он представляет собой отношение общей протеолитической активности крови к суммарной активности антипротеаз в процентах от должной величины и отражает активность внутрисосудистого протеолиза. До начала гемодиализа внутрисосудистый протеолиз усилен в 2–4 раза. Сама процедура диализа приводит к дополнительному увеличению активности протеолиза в 8–10 раз. Предложена патогенетическая классификация нарушений протеолиза.

1-я стадия: усиливается внутриклеточный протеолиз модифицированных белков, что приводит к выходу пептидного материала через клеточную мембрану в сосудистое русло. Этот период характеризуется повышением содержания среднемолекулярных пептидов в крови.

2-я стадия: активизируется внутрисосудистый протеолиз для того, чтобы инактивировать чрезмерное количество пептидного материала, вновь

поступающего в кровь. В этот период определяется одновременное повышение в крови концентрации СМП и активности показателей внутрисосудистого протеолиза.

3-я стадия: количество модифицированных белков внутри клетки настолько превышает возможности ее протеолитического аппарата, что начинается дополнительное выведение этих белков путем экзцитоза. В крови увеличивается активность внутрисосудистого протеолиза, одновременно повышается концентрация СМП и МГ.

Вопросы

Канд. мед. наук В.Н.Спиридонов. Какая стадия нарушений обмена белка является преобладающей у диализных больных?

Ответ. Преобладающей является 3-я стадия нарушений обмена белка. Среди наблюдаемых нами пациентов она встречалась в 70% случаев.

Проф. Г.Д.Шостка. Влияет ли стадия нарушений обмена белка на длительность жизни больных на гемодиализе?

Ответ. Действительно, такое влияние прослеживается. Так, у больных со 2-й стадией нарушений 10-летняя кумулятивная выживаемость составляет около 70%, а с 3-й стадией — 23%.

Заключительное слово председателя

Заслужанный доклад представляет несомненный научно-практический интерес. Предложенная классификация расстройств белкового обмена достаточно удобна для использования в практическом здравоохранении. Мониторное определение комплекса приведенных показателей катаболизма белка может помочь при выборе тактики коррекции метаболических расстройств у больных, длительно получающих лечение гемодиализом.

Поступил в редакцию 13.08.99 г.

Заседание от 26 марта 1999 г.

Председатель: засл. деят. науки РФ проф. С.И.Рябов
Секретарь: В.А.Рабухина

Доклад

К.М.Сергеева, Н.Н.Смирнова, Л.А.Ключко, Т.А.Клиорина. Вторичные нефропатии у детей.

Вторичные нефропатии обусловлены тесными функциональными и морфологическими связями почек с другими органами, а также универсальностью гемодинамических, иммунных, метаболических, патологических реакций.

В докладе представлены результаты клинко-лабораторных исследований у детей, больных острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ), и состояние внутрисосудистых процессов у детей, рожденных женщинами, больными сахарным диабетом, в сопоставлении с таковыми у детей с диабетом. При ОРВИ у 32,8% из 239 обследованных диагностирован преходящий мочевого синдром, у 3,6% — нефрит.

Наиболее постоянно выявлялась микрогематурия (2–5–15 эр.), протеинурия (от следов до 0,249 г/л). Лейкоцитурия на высоте ОРВИ фиксировалась у отдельных больных при отсутствии бактериурии. Выявлена прямая зависимость гематурии и протеинурии от степени токсикоза и изучаемой сосудистой проницаемости. Нефрит имел доброкачественное течение с умеренным снижением скорости клубочковой фильтрации; исследование парциальных функций почек установило нарушение канальцевого аппарата почки; у погибших от вирусной инфекции детей максимальные морфологические изменения были в канальцах почек.

Анализ параметров почечных функций показал наличие у потомства женщин, больных сахарным диабетом, тубулярного дефекта, проявляющегося снижением показателей интенсивности почечного транспорта ионов натрия, хлора и фосфатов в дистальных и проксимальных отделах нефрона. Выявленные изменения были аналогичны таковым в группе больных сахарным диабетом детей и достоверно отличались от параметров парциальных функций почек у детей от матерей, больных хроническим гломерулонефритом. Отмечена разница в характере канальцевого дефекта, обусловленная влиянием метаболических и гормональных нарушений при разных типах диабета матерей. При сахарном диабете I типа матери в большей степени выражены нарушения почечного транспорта хлора и фосфатов, при диабете II типа — снижение клиренса натрия и калия. У детей школьного возраста от матерей, страдающих сахарным диабетом, отмечена более высокая частота инфекций мочевыводящих путей, чем популяции, что позволяет отнести их к группе риска по воспалительным заболеваниям почек.

Вопросы

Канд. мед. наук. В.А. Добронравов. После ОРВИ наблюдался ли почечный синдром и снижение функции почек?

Ответ. Мочевой синдром, появившийся на 2–5-й день ОРВИ, сохранялся на протяжении 2–3 нед, что совпадает со сроками вирурии и максимальным накоплением вирусов в паренхиматозных органах. По данным многих авторов, у 36% больных нарушение функции почек сохранялось и в периоде реконвалесценции.

Проф. А.Н.Шишкин. Дети с вторичными нефропатиями при ОРВИ, как правило, выздоравливали или происходила хронизация процесса?

Ответ. Первые симптомы поражения почек появлялись чаще в период разгара заболевания, реже — в период реконвалесценции. Мочевой синдром не превышал 2–3 нед. У 3 детей констатировано обострение хронического пиелонефрита, у одного — хронического нефрита.

Врач Н.П. Кравченко. За последние 10 лет изменилось ли течение этих заболеваний?

Ответ. Увеличилась частота поражения почек при гепатите, системных васкулитах, при обменных нарушениях и экологических неблагополучиях.

Проф. Б.Г. Лукичев. Были ли вторичные амилоидозы?

Ответ. Были в случаях поражения почек при диффузных заболеваниях соединительной ткани.

Заключительное слово председателя

Педиатрами всегда представляются очень интересные доклады, в большинстве из которых явно показывается, что очень многие проблемы со стороны почек, с которыми пациенты сталкиваются во взрослом возрасте, закладываются еще в детстве или имеют наследственную предрасположенность. «Взрослым» нефрологам следует быть более внимательными к сбору анамнеза о заболеваниях, перенесенных в детстве, а также — семейного анамнеза.

Поступил в редакцию 10.10.99 г.

СИСТЕМАТИЗИРОВАННЫЙ ПОРЯДКОВЫЙ УКАЗАТЕЛЬ СТАТЕЙ, ОПУБЛИКОВАННЫХ В т. 3 ЖУРНАЛА «НЕФРОЛОГИЯ» В 1999 г.

I. СТРАНИЦА ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА, № 1, с. 7.

II. ПЕРЕДОВЫЕ СТАТЬИ

1. Рябов С.И. Современные подходы к лечению гемодиализом больных с хронической почечной недостаточностью. № 1, с. 8.

2. Рябов С.И. Состояние нефрологической службы в Северо-Западном регионе России. № 3, с. 7.

3. Рябов С.И., Ракитянская И.А., Наджиб Ваза Абу-Асба. Этиология острого гломерулонефрита. № 4, с. 7.

4. Титова В.А. Роль подоцитов в развитии гломерулосклероза. № 2, с. 7.

III. ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

5. Архипов В.В., Дикова Н.С., Майзельс И.Г., Кучинский М.П., Куаникалиев Р.К., Дурасова Т.А. Пути совершенствования специализированной помощи детям с заболеваниями почек. № 2, с. 37.

6. Архипов В.В., Папаян А.В., Дикова Н.С., Куаникалиев Р.К. Хроническая почечная недостаточность у детей Санкт-Петербурга: эпидемиология, этиология, заместительная терапия, летальность (1985–1998 гг.). № 1, с. 39.

7. Арьев А.Л. Новый подход к классификации уровней жизнедеятельности больных с хроническим гломерулонефритом. № 2, с. 26.

8. Беллендир Э.Н., Долгова И.Б. О поражениях почек при различных формах и локализациях туберкулеза. № 3, с. 33.

9. Бреннер Б.М. Механизмы прогрессирования болезней почек. № 4, с. 23.

10. Волощенко А.А., Талалаев С.В. Новый подход к выяснению гистофизиологических процессов в почечных клубочках. Сообщение I. Функциональная роль капиллярной сети. № 2, с. 30.

11. Волощенко А.А., Талалаев С.В. Новый подход к выяснению гистофизиологических процессов в почечных клубочках. Сообщение II. Извилистость сосудов. № 2, с. 34.

12. Есаян А.М. Антагонисты АТ₁-рецепторов — новый класс вазоактивных препаратов. № 2, с. 19.

13. Зверев Я.Ф., Брюханов В.М. Гиперурикемия как побочный эффект диуретической терапии. № 3, с. 22.

14. Лукичев Б.Г., Федотова И.В. Острая почечная недостаточность: современное состояние проблемы. № 1, с. 20.

15. Радченко В.Г., Аниконова Л.И., Колмакова Е.В., Команденко М.С., Замосковская Г.А. Гломерулонефрит у больных с вирусным гепатитом С. № 4, с. 17.

16. Светлова З.В., Смирнова Н.Н. Функция почек при муковисцидозе. № 3, с. 28.

17. Шостка Г.Д. Метаболизм железа при хронической почечной недостаточности. № 3, с. 11.

18. Шостка Г.Д., Земченков А.Ю., Команденко М.С.

Показания к началу гемодиализной терапии при хронической почечной недостаточности. № 1, с. 14.

IV. ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Клинические исследования

19. Аль-Шукри С.Х., Ткачук В.Н., Дубинский В.Я. Острый пиелонефрит у больных нефролитиазом после дистанционной ударно-волновой литотрипсии. № 2, с. 52.

20. Васильев А.Н., Румянцев А.Ш. Анализ предикторов риска смерти у больных на гемодиализе при лечении рекомбинантным человеческим эритропоэтином. № 1, с. 65.

21. Волков М.М. Влияние артериальной гипертензии в додиализный период на результаты гемодиализа. № 1, с. 58.

22. Волков М.М. Зависимость показателей состояния белкового обмена больных на гемодиализе от течения заболевания почек в додиализном периоде. № 4, с. 50.

23. Гадаев А.Г., Рахимова М.Э. Эффективность влияния коверекса на клинико-гемодинамические показатели у женщин фертильного возраста с артериальной гипертензией на фоне хронического пиелонефрита. № 4, с. 61.

24. Гольяпина И.А., Секачев Ю.А., Богданова Л.И., Зотов А.Ю. Выбор поддерживающей антикоагулянтной терапии у больных с хронической почечной недостаточностью при проведении программного гемодиализа. № 1, с. 48.

25. Григорьева Н.Д., Кучер А.Г., Спиридонов В.Н., Васильев А.Н. Динамика концентрации общего белка и альбумина сыворотки крови у больных, находящихся на хроническом гемодиализе при длительном приеме соевого изолята «Supro 760». № 1, с. 83.

26. Добронравов В.А., Карпова И.А., Ковалева И.Г., Колпакова М.Э., Макарова В.В., Михайлов А.А., Мнускина М.М. Частота развития микроальбуминурии у больных сахарным диабетом II типа. № 3, с. 41.

27. Дударев М.В., Пименов Л.Т., Пислегина Л.А., Стрелкова О.В. Коррекция почечных дисфункций троксевазином у больных, перенесших геморрагическую лихорадку с почечным синдромом. № 2, с. 57.

28. Ермаков Ю.А., Каюков И.Г., Ковальский Г.Б., Черемичина И.А. Частота выявления нефрологической патологии в Санкт-Петербурге, по данным патологоанатомических исследований за 1993–1997 гг. № 3, с. 62.

29. Коношкова Р.Л., Михеева К.В. Выявление нарушений ритма и ишемических изменений миокарда с помощью суточного кардиомониторирования у больных с хронической почечной недостаточностью, получающих лечение хроническим гемодиализом. № 1, с. 80.

30. Кучер А.Г., Есаян А.М., Никогосян Ю.А., Ермаков Ю.А., Константинова В.А., Куколева Л.Н., Каюков И.Г. Особенности функционального ответа по-

чек здоровых людей на нагрузки различными видами белка и его дериватов. № 4, с. 81.

31. *Мирсаева Г.Х.* Уровень простаноидов плазмы крови у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом. № 2, с. 62.

32. *Мирсаева Г.Х.* Коэнзим Q₁₀ в комплексной терапии больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом. № 2, с. 67.

33. *Находкина И.В., Канаев С.В., Савенкова Н.Д., Жукова Л.А.* Динамическая нефросцинтиграфия и динамическая нефросцинтиграфия с каптоприлом у детей с единственной почкой вследствие аплазии контралатеральной. № 3, с. 48.

34. *Петрова Н.Н., Васильева И.А., Гаврик С.Л.* Качество жизни больных при лечении перманентным гемодиализом и перитонеальным диализом. № 1, с. 88.

35. *Петрова Н.Н., Васильева И.А., Саввина Н.Н.* Качество жизни больных с хроническими заболеваниями почек на додиализном этапе лечения. № 3, с. 57.

36. *Петрова Н.Н., Кабаков А.Б., Баранецкая В.Н.* Психосоматические характеристики больных, перенесших трансплантацию почки. № 4, с. 58.

37. *Райхельсон К.Л., Земченков А.Ю., Эдельштейн В.А., Гаврик С.Л., Дмитриева Г.Ю.* Распространенность белково-энергетической недостаточности у больных с терминальной стадией хронической почечной недостаточности, корригируемой постоянным амбулаторным перитонеальным диализом. № 1, с. 51.

38. *Ракитянская И.А., Трофименко И.И., Абрамова Т.В., Клемина И.К.* Взаимосвязь данных иммунофлюоресцентного исследования ткани почки с клинико-лабораторными показателями у больных хроническим гломерулонефритом. Сообщение I. Значение отложений иммуноглобулинов в ткани почки. № 4, с. 42.

39. *Ракитянская И.А., Трофименко И.И., Абрамова Т.В., Клемина И.К.* Взаимосвязь данных иммунофлюоресцентного исследования ткани почки с клинико-лабораторными показателями у больных хроническим гломерулонефритом. Сообщение II. Значение отложений фракции комплемента C1g, C3, C4 и C5 в ткани почки. № 4, с. 38.

40. *Румянцев А.Ш., Есаян А.М., Бурова Т.М., Козлов В.В.* Катаболизм белков у больных с хронической почечной недостаточностью, получающих лечение хроническим гемодиализом. № 1, с. 75.

41. *Румянцев А.Ш., Кучер А.Г., Григорян Е.В.* Применение методики однополовой модели кинетики мочевины для оценки выраженности катаболизма белка у диализных больных. № 4, с. 46.

42. *Румянцев А.Ш., Лапин С.В., Чистова Е.К.* Нефротический синдром при опухолях. № 3, с. 36.

43. *Рябов С.И., Добронравов В.А.* Ведение больных с диабетической нефропатией: уроки амбулаторной практики и простые пути к улучшению ситуации. № 4, с. 77.

44. *Рябов С.И., Ракитянская И.А., Али Яхья Абдулла Аль-Шауш, Каюков И.Г., Ермаков Ю.А.* Дозозависимый эффект приема рекомбинантного человеческого эритропоэтина у больных с хронической почечной недостаточностью на различных сроках гемодиализной терапии. № 1, с. 44.

45. *Рябов С.И., Ракитянская И.А., Наджиб Ваза Абу-Асба, Клемина И.К., Титова В.А., Абрамова Т.В.* Иммунологическая характеристика почечной ткани у больных с острым гломерулонефритом. № 4, с. 28.

46. *Сергеева К.М.* Клинико-лабораторные критерии оценки характера течения гломерулонефрита у детей. № 4, с. 66.

47. *Смирнов А.В.* Некоторые методы коррекции дислипидотемий у больных на гемодиализе. № 1, с. 70.

48. *Смирнов А.В., Тугушева Ф.А., Зубина И.М., Козлов В.В.* Взаимосвязь показателей, характеризующих липидный метаболизм, с про- и антиоксидантными факторами крови больных на гемодиализе. Сообщение I. № 2, с. 41.

49. *Тугушева Ф.А., Смирнов А.В., Зубина И.М., Козлов В.В.* Взаимосвязь показателей, характеризующих липидный метаболизм, с про- и антиоксидантными факторами крови больных на гемодиализе. Сообщение II. № 2, с. 47.

50. *Шишкин А.Н., Варягина Т.Н.* Особенности ультраструктуры стенки лимфатического русла почки у больных с нефротическим синдромом. № 3, с. 43.

51. *Ямпольский А.Ф., Еремеева Л.Ф., Шуляк Л.И.* Концентрация кортизола и уровень артериального давления у больных с терминальной почечной недостаточностью на хроническом гемодиализе. № 3, с. 53.

Экспериментальные исследования

52. *Алтунян В.Л., Амелехина О.Е., Афанасьев В.В., Бабаханян Р.В., Ягмуров О.Д.* Клинико-морфологические изменения почек при укусах ядовитыми змеями. № 1, с. 96.

53. *Багров Я.Ю., Манусова Н.Б.* Роль апикальных рецепторов аргинин-вазопрессина в антидиуретической реакции мочевого пузыря лягушки *Rana temporaria*. № 3, с. 69.

54. *Береснева О.Н., Барабанова В.В.* Функциональная активность гепатоцитов и воротной вены крыс с экспериментальной хронической почечной недостаточностью. № 4, с. 91.

55. *Есаян А.М., Барабанова В.В., Титова В.А., Каюков И.Г., Клемина И.К., Береснева О.Н., Пенчул Н.А., Чефу С.Г.* Влияние фурсемида на течение экспериментальной хронической почечной недостаточности. № 2, с. 73.

56. *Зверев Я.Ф., Брюханов В.М., Талалаев С.В.* Реакция сосудистого клубочка почек крыс в условиях экспериментальной терапии цитотоксического нефрита. № 3, с. 73.

57. *Ракитянская И.А., Али Яхья Абдулла Аль-Шауш.* Роль рекомбинантного человеческого эритропоэтина в стимуляции синтеза ДНК лимфоцитов в культуре *in vitro*. № 1, с. 93.

V. НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ

58. *Енькина Т.Н., Лукичев Б.Г., Енькин А.А., Гринев К.М., Герасимова О.А.* Коррекция кровотока по артериовенозной фистуле как метод лечения сердечной недостаточности у больных с хронической почечной недостаточностью на гемодиализе. № 1, с. 102.

59. Кучер А.Г., Хадикова Н.Г. Дальнейший опыт использования гемодиализа с частотой один раз в неделю в сочетании с малобелковой диетой у больных с хронической почечной недостаточностью: роль артериальной гипертензии в данном виде лечения. № 1, с. 100.

60. Нестеров Д.В., Береговая Л.А., Любанова Г.А., Валентик М.Ф., Трейвиш В.С., Тов Н.Л. Успешное лечение экстракапиллярного гломерулонефрита на фоне инфекционного эндокардита. № 3, с. 78.

VI. ПРОГРАММА НЕПРЕРЫВНОГО ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ПО НЕФРОЛОГИИ

61. Бреннер Б.М., Левин С.А. Подходы к достижению ремиссии и регрессирования хронических заболеваний почек. № 3, с. 81.

62. Либман Э. Пузырно-мочеточниковый рефлюкс: от внутриутробного периода до взрослого возраста. № 2, с. 78.

63. Массри Ш. Клинические и рентгенографические проявления почечной остеодистрофии. № 1, с. 105.

64. Стецюк Е.А., Третьяков Б.В. Гемодиализ при сахарном диабете. № 4, с. 96.

65. Чарра Б., Калемар Э., Лоран Г. Значимость длительности процедуры и контроля артериального давления для достижения большой продолжительности жизни пациентов на диализе. № 1, с. 111.

VII. ДИСКУССИЯ И ИНФОРМАЦИЯ

66. Добронравов В.А. XXXVI Конгресс Европейской почечной ассоциации — Европейской ассоциации диализа и трансплантации (ERA-EDTA). № 4, с. 102.

67. Поленакович М. Не существует границ для взаимной научной кооперации нефрологов Балканских стран: II Конгресс ассоциации балканских городов по нефрологии, диализу, трансплантации и искусственным органам (6–10 сентября 1997 г., г. Струга, Республика Македония). № 3, с. 84.

68. Книги по нефрологии за 1998–1999 гг., № 4, с. 102.

69. Список диссертационных работ по нефрологии и смежным областям за 1998–1999 гг., № 4, с. 103.

70. Планируемые конгрессы, съезды, конференции, симпозиумы по нефрологии, № 4, с. 103.

VIII. ПРОТОКОЛЫ ЗАСЕДАНИЙ САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКОГО НАУЧНОГО ОБЩЕСТВА НЕФРОЛОГОВ

71. Заседание от 23.10.98 г. № 4, с. 104.

72. Заседание от 27.11.98 г. № 4, с. 104.

73. Заседание от 25.12.98 г. № 4, с. 105.

74. Заседание от 26.03.99 г. № 4, с. 105.

СИСТЕМАТИЗИРОВАННЫЙ ПОРЯДКОВЫЙ УКАЗАТЕЛЬ ДОКЛАДОВ В САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКОМ НАУЧНОМ ОБЩЕСТВЕ НЕФРОЛОГОВ В 1998–1999 ГГ.

75. Добронравов В.А. Проблема диабетической нефропатии в Санкт-Петербурге (заседание от 27.11.98 г.). № 4, с. 104.

76. Румянцев А.Ш. Катаболизм белка у больных хронической почечной недостаточностью, получающих лечение хроническим гемодиализом (заседание 25.12.98 г.). № 4, с. 105.

77. Сергеева К.М., Смирнова Н.Н., Ключко Л.А., Клиорина Т.А. Вторичные нефропатии у детей (заседание от 26.03.99 г.). № 4, с. 105.

78. Ткачук В.Н. Современные представления о медикаментозном лечении больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы (заседание от 23.10.98 г.). № 4, с. 104.

IX. УКАЗАТЕЛИ

79. Систематизированный порядковый указатель статей, опубликованных в т. 3 ж. «Нефрология» в 1999 г. № 4, с. 107.

80. Систематизированный порядковый указатель докладов в Санкт-Петербургском научном обществе нефрологов в 1998–1999 гг. № 4, с. 109.

81. Именной указатель. № 4, с. 109.

ИМЕННОЙ УКАЗАТЕЛЬ

(ссылки даны на систематизированный порядковый указатель)

Абрамова Т.В. 38, 39, 45

Али Яхья Абдулла

Аль-Шауш 44, 57

Алтуниан В.Л. 52

Аль-Шукри С.Х. 19

Амелехина О.Е. 52

Аниконова Л.И. 15

Архипов В.В. 5, 6

Арьев А.Л. 7

Афанасьев В.В. 52

Бабаханян Р.В. 52

Багров Я.Ю. 53

Барабанова В.В. 54, 55

Баранецкая В.Н. 36

Беллендир Э.Н. 8

Береговая Л.А. 60

Береснева О.Н. 54, 55

Богданова Л.И. 24

Бреннер Б.М. 9, 61

Брюханов В.М. 13, 56

Бурова Т.М. 40

Валентик М.Ф. 60

Варягина Т.Н. 50

Васильев А.Н. 20, 25

Васильева И.А. 34, 35

Волков М.М. 21, 22

Волошенко А.А. 11, 12

Гаврик С.Л. 34, 37

Гадаев А.Г. 23

Герасимова О.А. 58

Гольяпина И.А. 24

Григорьева Н.Д. 25

Григорян Е.В. 41

Гринев К.М. 58

Дикова Н.С. 5, 6

Дмитриева Г.Ю. 37

Добронравов В.А. 26, 43,

66, 75

Долгова И.Б. 8

Дубинский В.Я. 19

Дударев М.В. 27

- Дурасова Т.А. 5
Дюбанова Г.А. 60
- Енькин А.А. 58
Енькина Т.Н. 58
Еремеева Л.Ф. 51
Ермаков Ю.А. 28, 30, 44
Есаян А.М. 12, 30, 40, 55
- Жукова Л.А. 33
- Замосковская Г.А. 15
Зверев Я.Ф. 13, 56
Земченков А.Ю. 18, 37
Зотов А.Ю. 24
Зубина И.М. 48, 49
- Кабаков А.Б. 36
Калемар Э. 65
Канаев С.В. 33
Карпова И.А. 26
Каюков И.Г. 28, 30, 44, 55
Клемина И.К. 38, 39, 45, 55
Клиорина Т.А. 77
Клочко Л.А. 77
Ковалева И.Г. 26
Ковальский Г.Б. 28
- Козлов В.В. 40, 48, 49
Колмакова Е.В. 15
Колпакова М.Э. 26
Команденко М.С. 15, 18
Коношкова Р.Л. 29
Константинова В.А. 30
Куаншкалиев Р.К. 5, 6
Куколева Л.Н. 30
Кучер А.Г. 25, 30, 41, 59
Кучинский М.П. 5
- Лапин С.В. 42
Левин С.А. 61
Либерман Э. 62
Лоран Г. 65
Лукичев Б.Г. 14, 58
- Майзельс И.Г. 5
Макарова В.В. 26
Манусова Н.Б. 52
Массри Ш. 63
Мирсаева Г.Х. 31, 32
Михайлов А.А. 26
Михеева К.В. 29
Мнускина М.М. 26
- Наджиб Ваза Абу-Асба 3, 45
Находкина И.В. 33
- Нестеров Д.В. 60
Никогосян Ю.А. 30
- Папаян А.В. 6
Пенчул Н.А. 55
Петрова Н.Н. 34–35
Пименов Л.Т. 27
Пислегина Л.А. 27
Поленакович М. 67
- Радченко В.Г. 15
Райхельсон К.Л. 37
Ракитянская И.А. 3, 38, 39, 44, 45, 57
Рахимова М.Э. 23
Румянцев А.Ш. 20, 40–42, 76
Рябов С.И. 1–3, 43–45
- Саввина Н.Н. 35
Савенкова Н.Д. 33
Светлова З.В. 16
Секачев Ю.А. 24
Сергеева К.М. 46, 77
Смирнов А.В. 47–49
Смирнова Н.Н. 16, 77
Спиридонов В.Н. 25
Стецюк Е.А. 64
Стрелкова О.В. 27
- Талалаев С.В. 10, 11, 56
Титова В.А. 4, 45, 55
Ткачук В.Н. 19, 78
Тов Н.Л. 60
Трейвиш В.С. 60
Третьяков Б.В. 64
Трофименко И.И. 38, 39
Тугушева Ф.А. 48, 49
- Федотова И.В. 14
- Хадикова Н.Г. 59
- Чарра Б. 65
Черемичина И.А. 28
Чефу С.Г. 55
Чистова Е.К. 42
- Шишкин А.Н. 50
Шостка Г.Д. 17, 18
Шуляк Л.И. 51
- Эдельштейн В.А. 37
- Ягмуров О.Д. 52
Ямпольский А.Ф. 51

