

НЕФРОЛОГИЯ

NEPHROLOGY

СЕВЕРО-ЗАПАДНАЯ АССОЦИАЦИЯ НЕФРОЛОГОВ И ВРАЧЕЙ ДИАЛИЗА

ОРГАНИЗАЦИЯ НЕФРОЛОГИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ
Organization of nephrological service

ВТОРИЧНЫЕ НЕФРОПАТИИ
Secondary nephropathies

МЕТАБОЛИЗМ ЖЕЛЕЗА ПРИ ПОЧЕЧНОЙ
НЕДОСТАТОЧНОСТИ
Iron metabolism in renal failure

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ДИУРЕТИКОВ
Side effects of diuretics

ПРОБЛЕМЫ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ
НЕДОСТАТОЧНОСТИ
Problems of chronic renal failure

МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ВАЗОПРЕССИНА
Mechanisms of action of vasopressin

НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ
Practical notice

ДРУГИЕ МАТЕРАЛЫ. ИНФОРМАЦИЯ
Other materials. Information

3

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 • № 3 • 1999

AESCULAPIUS
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

факультет последипломного обучения СПбМГУ им. акад. И.П.Павлова

ПЛАНОВЫЕ ЦИКЛЫ НА 1999 г.

Клиническая нефрология для терапевтов — с 04.10 по 30.11 (очный цикл)

Клиническая нефрология и диализ — с 01.11 по 25.12 (01.11—28.11 заочно)

По окончании цикла в случае успешной сдачи сертификационного экзамена выдается
сертификат нефролога или **терапевта** по желанию слушателя.

Одновременно проводятся
индивидуальные курсы повышения квалификации и первичного обучения
на хоздоговорной основе по специальностям:

1. Морфология заболеваний почек (повышение квалификации — 1 мес.,
первичное обучение — 2 мес).
2. Клиническая иммунология в нефрологии — срок обучения 2 мес.
3. Иммунофлюоресценция с основами иммуногистохимии (при условии владения
световой микроскопией) — срок обучения 2—3 мес.
4. Функциональные методы исследования почек для врачей-лаборантов —
срок обучения 1 мес

Наш адрес: 97022, филиал №1, Санкт-Петербург, ул. Л.Толстого, 17
НИИ нефрологии СПбМГУ им. акад. И.П.Павлова,
д-ру мед. наук Есаяну Ашоту Мовсесовичу.

Телефон: (812) 234-91-91, (812) 234-01-65

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

E-mail: Esaian@nephro.cor.neva.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 06.05.99. Подписан в печать 03.09.99.
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.
Состояние нефрологической службы
в Северо-Западном регионе России

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

ШОСТКА Г.Д.
Метаболизм железа при хронической почечной
недостаточности

ЗВЕРЕВ Я.Ф., БРЮХАНОВ В.М.
Гиперурикемия как побочный эффект
диуретической терапии

СВЕТЛОВА З.В., СМИРНОВА Н.Н.
Функция почек при муковисцидозе

БЕЛЛЕНДИР Э.Н., ДОЛГОВА И.Б.
О поражениях почек при различных формах
и локализациях туберкулеза

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ**Клинические исследования**

РУМЯНЦЕВ А.Ш., ЛАПИН С.В., ЧИСТОВА Е.К.
Нефротический синдром при опухолях

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

ШИШКИН А.Н., ВАРЯСИНА Т.Н.
Особенности ультраструктуры стенки
лимфатического русла почки
у больных с нефротическим синдромом

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

ЯМПОЛЬСКИЙ А.Ф., ЕРЕМЕЕВА Л.Ф., ШУЛЯК Л.И.
Концентрация кортизола и уровень
артериального давления у больных
с терминальной почечной недостаточностью
на хроническом гемодиализе

ПЕТРОВА Н.Н., ВАСИЛЬЕВА И.А., САВВИНА Н.Н.
Качество жизни больных с хроническими
заболеваниями почек на додиализном этапе
лечения

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.

LEADING ARTICLE

7 RYABOV S.I.
The state of nephrological service in the
North-West region of Russia

REVIEWS AND LECTURES

11 SHOSTKA G.D.
Iron metabolism in chronic renal failure

22 ZVEREV YA.F., BRYUKHANOV V.M.
Hyperuricemia as a side effect of diuretic therapy

28 SVETLOVA Z.V., SMIRNOVA N.N.
Renal function in cystic fibrosis

33 BELLENDIR E.N., DOLGOVA I.B.
Renal lesions in different forms and
locations of tuberculosis

ORIGINAL ARTICLES**Clinical investigations**

36 RUMYANTSEV A. SH., LAPIN S.V., CHISTOVA E.K.
Nephrotic syndrome associated with neoplasma

41 DOBRONRAVOV V.A., KARPOVA I.A.,
KOVALEVA I.G., KOLPAKOVA M.E.,
MAKAROVA V.V., MIKHAILOV A.A.,
MNUSKINA M.M.
The incidence of microalbuminuria in type II
diabetic patients

43 SHISHKIN A.N., VARYASINA T.N.
Peculiarities of the ultrastructure of the kidney lymph
capillary wall in patients with the nephrotic syndrome

48 NAKHODKINA I.V., KANAIEV S.V., SAVENKOVA N.D.,
ZHUKOVA L.A.
Dynamic nephrosцинтиграфия and dynamic
nephrosцинтиграфия with Captopril
in children with solitary kidneys owing to contralateral
renal aplasia

53 YAMPOLSKY A.F., YEREMEEVA L.F., SHULYAK L.I.
Plasma cortisol concentration and
blood pressure level in patients with chronic renal
failure on permanent hemodialysis

57 PETROVA N.N., VASILIEVA I.A., SAVVINA N.N.
Quality of life in patients with kidney diseases
before hemodialysis treatment

62 ERMAKOV YU.A., KAYUKOV I.G.,
KOVALSKY G.B., CHEREMICHINA I.A.
The frequency of detecting nephrological
pathology in St. Petersburg
according to the data of pathoanatomical
investigations for 1993-1997

Экспериментальные исследования

БАГРОВ Я.Ю., МАНУСОВА Н.Б.
Роль апикальных рецепторов аргинин-вазопрессина
в антидиуретической реакции мочевого пузыря
лягушки *Rana temporaria*

ЗВЕРЕВ Я.Ф., БРЮХАНОВ В.М., ТАЛАЛАЕВ С.В.
Реакция сосудистого клубочка почек крыс
в условиях экспериментальной терапии
цитотоксического нефрита

НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ

НЕСТЕРОВ Д.В., БЕРЕГОВАЯ Л.А., ДЮБАНОВА Г.А.,
ВАЛЕНТИК М.Ф., ТРЕЙВИШ В.С., ТОВ Н.Л.
Успешное лечение экстракапиллярного
гломерулонефрита на фоне инфекционного
эндокардита

**ПРОГРАММА НЕПРЕРЫВНОГО
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
ПО НЕФРОЛОГИИ**

БРЕННЕР Б.М., ЛЕВИН С.А.
Подходы к достижению ремиссии и
регрессирования хронических заболеваний почек

ДИСКУСССИЯ И ИНФОРМАЦИЯ

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)

Experimental investigations

BAGROV YA.YU., MANUSOVA N.B.
The role of apical arginine-vasopressin receptors
in the antidiuretic reaction of the frog
Rana temporaria urinary bladder

ZVEREV YA.F., BRYUKHANOV V.M., TALALAEV S.V.
Reaction of the rat kidney vascular tuft under
conditions of experimental treatment
of cytotoxic nephritis

PRACTICAL NOTICE

NESTEROV D.V., BEREGOVAYA L.A., DYUBANOVA G.A.,
VALENTIK M.F., TREJVISH V.S., TOV N.L.
Successful treatment of extracapillary
glomerulonephritis against the background
of infectious endocarditis

**PROGRAM OF CONTINUING
POSTGRADUATE EDUCATION
IN NEPHROLOGY**

BRENNER B.M., LEVINE S.A.
Approaches to remission and regression of chronic
renal diseases

DISCUSSION AND INFORMATION

POLENAKOVICH M.
The boundaries do not persist for mutual scientific
cooperation for nephrologists of the Balkan countries:
Second Congress of the Balkan Cities Association
of Nephrology, Dialysis, Transplantation
and Artificial Organs,
September 6-10, 1997, Struga, R.Macedonia

69

73

78

81

84

© С.И.Рябов, 1999
УДК 614.2:616.61(470.2)

С.И.Рябов

СОСТОЯНИЕ НЕФРОЛОГИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ В СЕВЕРО-ЗАПАДНОМ РЕГИОНЕ РОССИИ

S.I.Ryabov

THE STATE OF NEPHROLOGICAL SERVICE IN THE NORTH-WEST REGION OF RUSSIA

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

Ключевые слова: Северо-Запад России, нефрологическая помощь.

Key words: North-West of Russia, nephrological care.

Нефрологическая служба в России стала возникать в конце 60-х годов вслед за проведением в Санкт-Петербурге учредительной конференции нефрологов. После этого последовал приказ Министерства здравоохранения, в котором предписывалось во всех областных больницах организовывать отделения для лечения больных с заболеваниями почек. Отделения гемодиализа стали создаваться позже согласно приказу Министерства здравоохранения от 1974 г. В настоящее время во всех областных городах существуют отделения для лечения больных с патологией почек. Северо-Западный регион России занимает площадь порядка 1634 км² и в нем проживают около 18 млн взрослого населения. Для упорядочения работы в этом регионе координирующие и обучающие функции были возложены на Научно-исследовательский институт нефрологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета (СПбГМУ) им. акад.И.П.Павлова (дир. — С.И.Рябов). Для разработки единых подходов в лечении нефрологической патологии в течение последних 15 лет поочередно во всех областных центрах проводятся конференции — совещания, где заслушиваются отчеты о состоянии специализированной нефрологической помощи в регионах. Координирующим, руководящим и обучающим центром выступает НИИ нефрологии СПбГМУ. Последний раз полномочия по данной проблеме были подтверждены приказом МЗ РФ от 29.05.96 г. № 219. В соответствии с ним ежегодно в Министерство здравоохранения направляются итоговые документы о работе всех нефрологических служб региона. Ниже приводятся данные из этих отчетов за последние годы.

Прежде всего необходимо отметить, что во всех регионах Северо-Запада России функцио-

нируют 700 коек для обслуживания больных с заболеваниями почек (без урологической патологии), на которых проходило обследование и лечение в 1998 г. 10 362 больных, из них у 2010 диагностировали гломерулонефрит, а у 8352 — пиелонефрит. Необходимо отметить, что наиболее сложных пациентов направляли для дообследования в НИИ нефрологии СПбГМУ. После создания специализированной помощи и направления всех сложных больных с патологическими изменениями мочи к нефрологу количество выявленных пациентов возросло в 5 раз. Это положение наиболее четко прослеживается в Псковской области [1]. Параллельно с созданием стационаров была организована амбулаторная служба, позволяющая проводить консультативную работу. Наиболее полноценно амбулаторная служба функционирует в Санкт-Петербурге, где созданы 5 кабинетов, в каждом из которых работает врач-нефролог. К нему направляют всех больных из подведомственных ему районов с патологическими анализами мочи (в настоящее время — и больных с сахарным диабетом, у которых выявляется протеинурия). В случае невозможности установить диагноз амбулаторно и для выполнения углубленного морфологического и иммунологического исследования эти врачи направляют больных на стационарное обследование и лечение (предварительно заполнив карту наблюдения, включающую анализы мочи за все годы наблюдения). После обследования и лечения, а часто и для проведения длительного (многомесячного) патогенетического лечения больной возвращается обратно под наблюдение своего врача-нефролога. В результате в городе имеется весь реестр пациентов с заболеваниями почек за последние 20 лет. Все-

го, таким образом, под наблюдением у специалистов нефрологов находятся более 50 тыс. больных. Существенных изменений в структуре заболеваемости за последние 20 лет не произошло [2]. Часть пациентов, нуждающаяся в длительном наблюдении, находятся под постоянным контролем, другие — вызываются периодически. Данная система себя полностью оправдала и доказала свою эффективность. В частности, был проведен анализ больных, находящихся под наблюдением разные сроки, и оказалось, что снижение артериального давления удалось достигнуть у 46% больных с первичным пиелонефритом, лейкоцитурия исчезла у 75%, в результате положительный эффект был у 53% пациентов, наблюдавшихся амбулаторно врачом-нефрологом. Еще более интересные данные получены при расчете актуальной выживаемости. При этом всех больных разбили на две большие группы — наблюдавшихся менее 4 лет и от 5 до 15 лет. Точкой окончания отсчета явился срок развития азотемии (рис. 1). Как видно из рисунка, актуальная выживаемость была выше в группе лиц, находившихся длительно под наблюдением специалиста, который в случае ма-

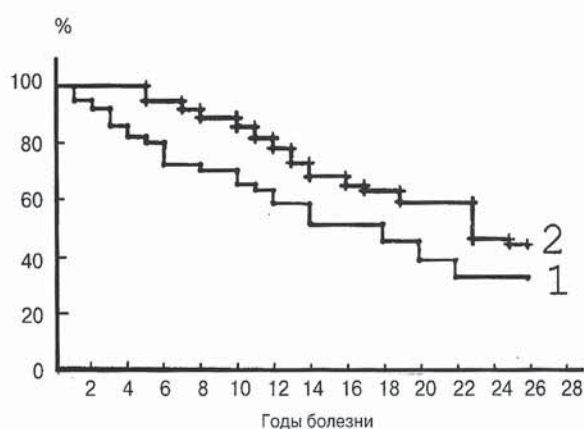


Рис. 1. Актуальная выживаемость у больных пиелонефритом, наблюдавшихся у нефролога менее 4 лет (1) и от 5 до 15 лет (2).

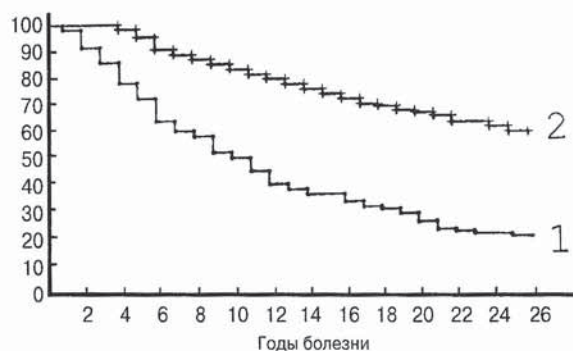


Рис. 2. Актуальная выживаемость у больных с хроническим гломерулонефритом, наблюдавшихся нефрологом менее 4 лет (1) и от 5 до 15 лет (2).

лейшего обострения проводил коррекцию артериального давления и назначал уроантисептическую терапию.

Еще более разительный эффект был получен у больных с хроническим гломерулонефритом (суммарно, при разных морфологических формах). При постоянном наблюдении у нефролога протеинурия уменьшилась у 55% больных, а артериальное давление — у 71%. В результате в 67% случаев постоянное наблюдение у нефролога было оценено положительно. Кроме того, проводился расчет актуальной выживаемости у 2 групп больных — наблюдавшихся менее 4 лет и более, от 5 до 25 лет (рис. 2). Как видно из представленных данных (конец наблюдения — появление азотемии), более благоприятные результаты выявились у больных, длительно наблюдавшихся у нефрологов. В значительной мере это связано с тем, что врачи-нефрологи в условиях амбулаторного наблюдения проводили длительные курсы патогенетического лечения, которые были начаты в стационаре (рис. 3). Целесообразность длительных курсов лечения обострений гломерулонефрита (независимо от морфологической формы) подтверждается данными суммарного наблюдения всей группы больных гломерулонефритом, которые в этом случае были разбиты на группы, получавших

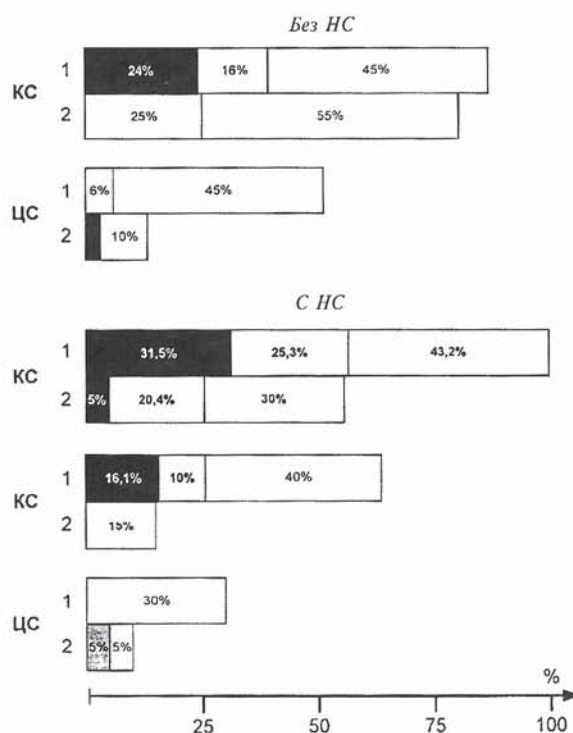


Рис. 3. Эффект лечения больных гломерулонефритом с нефротическим синдромом (НС) и без него (без НС) глюкокортикостероидами (КС) и цитостатиками (ЦС) длительными (1) и короткими (2) курсами.

Темная штриховка — полная ремиссия; светлая штриховка — частичная ремиссия; светлая часть — отсутствие эффекта.

Таблица 1
Развитие гемодиализа
в Северо-Западном регионе России

Годы	Центры		Места		Больные	
	Общее число	На 1 млн населения	Общее число	На 1 млн населения	Общее число	На 1 млн населения
1972—1975	1	0,1	3	0,2	8	0,6
1976—1980	4	0,3	32	2,4	76	5,8
1981—1985	8	0,6	50	3,8	168	12,9
1986—1990	10	0,8	84	6,4	310	23,8
1991—1996	17	1,4	153	12,2	733	58,6
1997	18	1,4	169	13,5	823	65,8
1998	19	1,47	186	15,2	1044	89,2

лечение 1—2 мес и в течение 1—2 лет (цитостатики или глюкокортикоиды). Добиться такого длительного лечения под наблюдением специалиста-нефролога удалось после создания единой нефрологической службы, включающей специализированные стационары и врачей-нефрологов, проводящих лечение и наблюдение за больными амбулаторно. Одновременно была создана единая документация, которая направляется вслед за пациентом, где бы он не наблюдался. В результате врач знает об анализах больного и его самочувствии на протяжении всех лет болезни. Раз в неделю проводятся общеродские показательные разборы наиболее интересных и сложных больных (проводит главный нефролог Санкт-Петербурга проф. С.И.Рябов), где разбираются особенности течения и лечения болезни у данного конкретного пациента. В результате все врачи знают существующие установки и правила ведения больных. В феврале—марте проводится обсуждение результатов работы за прошедший год.

В состав нефрологической службы входят и отделения гемодиализа. В табл. 1 приведены данные о развитии диализной службы в регионе за последние 25 лет. Как видно из приводимых данных, происходит постоянное увеличение диализных мест за счет открытия новых отделений гемодиализа, хотя их еще явно недостаточно. Все отделения гемодиализа оснащены современной аппаратурой (фирм Altin, Fresenius и Gambro). Диализ проводится с использованием ацетатных или бикарбонатных концентратов и системы очистки воды, хотя из-за недостаточного финансирования в большинстве отделений осуществляется отмывка диализаторов с использованием аппарата Renatron. Отделения работают в 2—3 смены с использованием низкоточного (по 4—6 ч) диализа. 76,6% больных, получающих лечение гемодиализом, имеют гломерулонефрит, 1,5% — сахарный диабет, остальные — пиелонефрит (первичный или на фоне поликистоза почек). При этом во всех отделениях больные на гемодиализ брались в пла-

новом порядке, как правило, с уровнем креатинина сыворотки около 1000 мкмоль/л. Таких пациентов в Санкт-Петербурге было 83,6% от всех леченных, тогда как в других центрах и того больше — 92,6%. Всем больным до начала лечения накладывали артериовенозную фистулу и через 2—3 нед приступали к плановому гемодиализу. В двух центрах (один в Санкт-Петербурге и один в регионе) при необходимости применяют эритропоэтин, а в одном и витамин D₃. Об эффективности гемодиализа судили по динамике уровня мочевины и креатинина. Адекватным считается гемодиализ при уровне показателя RRU не менее 65%, а показателя KT/V — 1,2—1,4. При этом средняя продолжительность диализа у умерших больных составила в 1997 г. 57,2 мес (табл. 2). Наиболее высокие показатели в 1998 г. оказались в отделении гемодиализа НИИ нефрологии, где средняя продолжительность диализа у умерших больных составила 100 мес. Основная сложность гемодиализа в регионах заключается в проживании больных далеко от отделений гемодиализа, в связи с чем они вынуждены ездить через день за много десятков километров для проведения сеансов лечения и в тот же день возвращаться обратно. Для решения этой проблемы в некоторых регионах пошли по пути создания спутниковых отделений, которые располагаются в районных больницах (так сделано в Вологодской области — открыто отделение в г.Череповце и в Псковской области — отделение открыто в Великих Луках. Оба спутниковые отделения расположены в 100—150 км от основного центра). Выходом из этого положения является развитие перитонеального диализа. В настоящее время накоплен первый опыт этого метода лечения только в Санкт-Петербурге, где на перитонеальном диализе находятся 110 больных. Однако этого явно недостаточно для города с населением 4,5 млн человек. Развитие этого ме-

Таблица 2
Динамика основных показателей работы
отделений гемодиализа в Санкт-Петербурге

Показатели	1997 г.	1998 г.
Количество диализных мест на 1 млн жителей	16,7	19,3
Количество гемодиализов на 1 место в год	675	741
Доля амбулаторных гемодиализов, %	91	91,2
Количество больных на 1 млн жителей	92,2	103,1
Количество первичных больных на 1 млн жителей	24	29,8
Продолжают учиться или работать, %	38,0	39,2
Количество умерших больных	22	21
Летальность, %	5,3	5,21
Средняя продолжительность диализа у умерших больных, мес	57,2	59
Количество больных, переведенных в отделение трансплантации	22	24

Таблица 3

**Основные показатели работы отделений гемодиализа
в Северо-Западном регионе России**

Показатели	1996 г.	1997 г.	1998 г.
Количество диализных мест на 1 млн жителей	12	12,7	14,3
Количество гемодиализов:	40861	44462	44839
из них бикарбонатных гемодиализов, %	12	27	32
Количество гемодиализов на 1 место в год	425,6	473	480
Доля амбулаторных гемодиализов, %	82,8	84,2	85,2
Количество больных на 1 млн жителей	49	51	54
Количество первичных больных на 1 млн жителей	11,9	12,9	13,1
Продолжают учиться или работать, %	17,9	18,4	19,5
Количество умерших больных	46	54	35
Летальность, %	11,7	12,2	11,0
Средняя продолжительность диализа у умерших больных, мес	37,3	46,2	44,8
Количество больных, переведенных в отделение трансплантации	31	20	24

тогда лечения в других регионах сдерживается отсутствием стабильного финансирования. Кроме того, учитывая, что при проведении гемодиализа диализаторы используются повторно, что снижает стоимость процедуры, перитонеальный диализ оказывается более дорогостоящим. Для улучшения качества диализа большое внимание уделяется пропаганде адекватных методов питания. С этой целью рекомендуется использовать мясо и соевые продукты. В частности, наиболее подходящим в наших условиях оказалось применение пищевой добавки в виде SUPRO 760, которая содержит в 100 г продукта 90 г белка и полный набор аминокислот. Первый опыт использования SUPRO 760 оказался положительным. Больные, постоянно использующие ее, перестали терять в массе тела и лучше адаптируются к возможным физическим нагрузкам. Для этой цели в СПбГМУ проводятся специальные занятия с врачами и сестрами всех отделений гемодиализа.

Для более полноценной работы отделений по существующему законодательству все врачи и медицинские сестры должны проходить пере-

подготовку и обучение каждые пять лет. Такое обучение проводится в НИИ нефрологии Санкт-Петербургского медицинского университета им.акад. И.П.Павлова, где создан специальный курс преподавания (руководитель — проф. С.И.Рябов). После окончания обучения выдается сертификат врача-нефролога Министерства здравоохранения.

Следовательно, в настоящее время в Северо-Западном регионе России создана единая нефрологическая служба, которая включает процесс организации, обучения и постоянного контроля. При наличии финансовой стабильности удастся охватить всех нуждающихся необходимыми ви-

дами нефрологической помощи. Во всяком случае уже сейчас в НИИ нефрологии Санкт-Петербургского медицинского университета осуществляются все виды нефрологического обследования и лечения. Поэтому в случае необходимости из каждого региона больной может быть направлен в этот центр для дообследования и отработки необходимого лечения.

Отделение трансплантации почек, входящее в нефрологическую службу, имеет 11-летний опыт работы, располагает опытными кадрами, но из-за плохого финансирования количество проводящихся операций по пересадке почек явно недостаточно (табл. 3).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Полушин В.И. Эпидемиология заболевания почек в Пскове и Псковской области // Диспансеризация нефрологических больных / С.И.Рябов. — Л., 1988. — С. 15—22.
2. Ryabov S.I., Stavskaya V.V. Epidemiology of chronic renal diseases // Intern. Urol. and Nephrol. — 1983. — Vol. 15, № 4. — P. 367—375.

Поступила в редакцию 17.05.99 г.

© Г.Д.Шостка, 1999
УДК 612.392.45:616.61-008.64-036.12

Г.Д. Шостка

МЕТАБОЛИЗМ ЖЕЛЕЗА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

G.D.Shostka

IRON METABOLISM IN CHRONIC RENAL FAILURE

Кафедра медико-социальной экспертизы при внутренних болезнях Института усовершенствования врачей-экспертов, Санкт-Петербург, Россия

Ключевые слова: уремия, гемодиализ, метаболизм и баланс железа.

Key words: uremia, hemodialysis, metabolism and balance of iron.

С использованием рекомбинантного человеческого эритропоэтина (РЭПО) для лечения анемии возродился интерес к метаболизму железа у больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН) [17, 24, 25]. Стало очевидным, что без глубокого понимания особенностей гомеостаза железа при уремии существенно затрудняется выбор тактики лечения нефрогенной анемии. В настоящей работе предпринята попытка систематизировать современные данные о метаболизме железа у здоровых людей и у лиц, страдающих ХПН.

В норме в организме мужчин содержится около 4,0 г железа. У здоровых женщин детородного периода общее содержание железа существенно ниже и составляет 2,3 г [2, 23]. Если учесть, что у мужчин ежедневно экскретируется и всасывается около 1 мг, а у женщины — 2 мг железа, полное обновление пула металла в организме произойдет, соответственно, через 11 лет и 3,3 года. Для поддержания достаточных запасов железа в организме скорость его обмена у женщин должна быть в 3—4 раза выше, чем у мужчин. На самом деле столь значимые различия в скорости обновления железа у лиц разного пола отсутствуют, и дефицит железа гораздо чаще развивается у женщин. В силу этого, клетки мышечных тканей у женщин лучше адаптированы к длительному функционированию в условиях относительной сидеропении и гипоксии, с чем в первую очередь связаны особенности приспособления их организма к физическим нагрузкам, хорошо знакомые врачам спортивной медицины.

Единственным источником поступления железа в организм является желудочно-кишечный тракт. Удаляется железо из организма вместе со слущивающимся эпителием и придатками кожи (базальная экскреция, равная

0,3 мг/сут), а также при кровопотерях (основная экскреция, равная 0,7—1,7 мг/сут), которые у здоровых мужчин составляют около 2 мл/сут, а у женщин, при наличии менструаций, — 4—5 мл/сут [2]. Экскрецию из организма избытков железа осуществляют почки, в канальцевых клетках которых активно синтезируется удаляемый с мочой ферритин. Массивной протеинурии сопутствует частичная потеря железа с трансферрином.

Железо распределено в организме таким образом, что основная его доля находится в составе простетической группы гема эритроцитов и миоцитов [2, 26]. В эритроидной клетке в ходе деления и созревания в течение 3—5 сут железо из 3-валентного (Fe^{3+}) превращается в 2-валентное (Fe^{2+}). За короткий период времени концентрация железа в ней по сравнению с окружающей средой увеличивается в 7000 раз, при этом энергетический потенциал депонированного железа возрастает в 10^{20} раз [26]. Вне эритроидных клеток и миоцитов 2-валентное железо представлено в составе гемовых ферментов и миоглобина. Запасное и транспортное 3-валентное железо, обладая в 10^{16} меньшей активностью, распределяется в организме более равномерно, так что ферритин и гемосидерин в равной мере содержатся как в костном мозге, так и в паренхиматозных органах (табл. 1).

В регуляции баланса железа участвуют ряд ферропротеинов [2, 23]. Транспортные ферропротеины (трансферрин и ферритин) располагаются внутри- и внеклеточно. Регуляторные ферропротеины (трансферриновый рецептор, железо-регуляторный протеин или фактор, низкомолекулярный переносчик железа цитоплазмы) находятся в цитоплазме всех клеток организма.

Трансферрин имеет молекулярную массу около 8 кД. Циркулирующий в крови белок актив-

Таблица 1
Содержание железа в организме здорового человека

Показатель	Мужчина		Женщина	
	Абсолютное содержание, г	Доля (%) от общего содержания	Абсолютное содержание, г	Доля (%) от общего содержания
Fe ³⁺	0,003	0,1	0,003	0,1
Трансферрин				
Ферритин (гемосидерин)	1,4	34,5	0,3	12,8
Всего	1,403	34,6	0,303	12,9
Fe ²⁺	2,5	61,7	1,9	81,1
Гемоглобин эритроидных клеток				
Миоглобин	0,14	3,4	0,13	5,6
Гемовые ферменты	0,01	0,3	0,01	0,4
Всего	2,65	65,4	2,04	87,1
Итого	4,053	100	2,343	100

но синтезируется в печени и полупериод его обновления равен 8 сут. Регуляторный ген синтеза трансферрина расположен на длинном плече 3-й хромосомы. Белок прочно связывает 1—2 атома Fe³⁺ и переносит их в кислые вакуоли цитоплазмы клеток, на поверхности которых имеются соответствующие рецепторы. В слизистой оболочке тонкой кишки трансферрин осуществляет внутриклеточный транспорт Fe³⁺, что является важной составляющей его абсорбции [9, 12]. Освободившийся от железа трансферрин в неизменном виде возвращается обратно в плазму. Трансферрин лишь на 30% насыщен железом. Свободные от железа сайты молекулы трансферрина способны связывать другие металлы, такие как медь, кобальт, алюминий, хром и т.д. Дефицит железа активизирует синтез трансферрина, что ведет к повышению абсорбции не только железа, но и других металлов (алюминий, свинец, хром и т.д.) в кишечнике и более интенсивному их поступлению во все клетки организма, содержащих металлопротеины [12, 13]. Гиперкатаболизм белков, сопутствующий голоданию, сепсису, лихорадке, мальабсорбции и т.д., сопровождается снижением синтеза трансферрина. В норме содержание трансферрина сыворотки равно 250—370 мг/л (45—66 мкмоль/л). В нейтральной среде трансферрин способен удерживать 2 атома металла, тогда как в кислой — только 1 атом. В диапазоне насыщения трансферрина от 10 до 80% отмечается самый низкий захват железа клетками моноцитарно-макрофагальной системы (ММС). Но если насыщение трансферрина составляет менее 10% или повышается более 80%, захват железа клетками ММС резко возрастает, что отражает имеющуюся в организме существенную вариабельность механизмов транспорта железа в условиях гипо-, нормо- и гиперсидеремии [2]. Другие пути поступления железа в клетки изучены поверхностно.

Трансферриновый рецептор относится к трансмембранным белкам с молекулярной массой 94 кД, который содержит все клетки, кроме зрелых эритроцитов. Больше всего белка выявляется на поверхности эритроидных предшественников, гепатоцитов и клеток плаценты. Ген его синтеза локализуется на длинном плече 3-й хромосомы. Трансферриновый рецептор захватывает из окружающей среды 2 молекулы трансферрина, соединенного с железом, и передает их внутрь клетки, а затем освободившийся от железа трансферрин отдает обратно в плазму. Больше всего трансферриновых рецепторов синтезируются клетками

печени, так как суммарное содержание их в организме на порядок выше, чем предшественников эритропоэза. Полагают, что через регуляцию скорости синтеза трансферриновых рецепторов реализуется контроль поступления железа в клетки [21, 23]. Трансферриновые рецепторы обнаруживаются в сыворотке крови. Их концентрация повышается при сидеропении и снижается при сидеремии, что косвенно позволяет судить о запасах железа в организме.

Ферритин имеет молекулярную массу 440 кД. Молекула белка состоит из 24 субъединиц, которые, в свою очередь, содержат легкие (L) и тяжелые (H) цепи [2, 31]. Ген синтеза L-цепей локализован на 19-й хромосоме, а ген синтеза H-цепей — на 11-й хромосоме. Сферическая поверхность ферритина на 17—25% насыщена железом и удерживает в виде строго упорядоченных гидрофосфатных мицелл до 4500 его атомов. Молекулы ферритина склонны к агрегации и полимеризации.

Ферритин, в составе которого преобладают L-цепи, электрофоретически более подвижен и называется «анаболическим». В эритроидных клетках его синтез всегда жестко увязан с продукцией гемоглобина. Он интенсивно накапливается в самых молодых ядерных эритроидных предшественниках перед началом разворачивания генетической информации синтеза гема [2, 30]. По мере созревания ядерных эритроидных клеток и с образованием определенного количества гемоглобина, продукция «анаболического» ферритина резко замедляется. Синтез второго типа ферритина — «катаболического» — с образованием гемоглобина столь тесно не увязан [30]. Этот ферритин, активно синтезирующийся клетками ММС и лимфоидными предшественниками, имеет самое непосредственное отношение к формированию различных типов иммунологических реакций в организме [10, 32].

Лизосомальные ферменты, осуществляя протеолиз ферритина, превращают его в плохо растворимую форму — гемосидерин. У здоровых людей гемосидерин составляет 30% пула запасного Fe^{3+} . Молекула гемосидерина на 45% насыщена железом. Гемосидерин, являясь естественной стабильной формой запасов железа, накапливается в органеллах клеток, что свидетельствует об активации продукции свободных радикалов, повреждающих клеточные структуры. При избытке железа продукция «катаболического» ферритина в клетках всегда нарастает [2]. Полагают, что активация образования гемосидерина является свидетельством сочетания генетического дефекта обмена железа (например, сахарный диабет, гемохроматоз) и избыточного поступления железа в организм через желудочно-кишечный тракт или с гемотрансфузиями [19, 26].

Нормальное содержание ферритина в плазме у женщин колеблется от 10 до 200 мкг/л, а у мужчин — от 15 до 400 мкг/л. Если учесть, что 1 мкг/л ферритина соответствует 10 мг запасного железа, то общие запасы железа в организме мужчин составляют 150—4000 мг, а у женщин — 100 — 2000 мг. Механизм, обеспечивающий регуляцию функции «памяти» величины пула запасного железа в организме, не раскрыт. Но его существование подтверждается тем, что при разном исходном содержании гемоглобина взаимоотношения между запасами железа и уров-



Рис. 1. Взаимосвязь между запасами железа, уровнем ферритина и концентрацией гемоглобина.

нем ферритина претерпевают существенные изменения (рис.1). Это затрудняет диагностику истинной сидеропении у больных с так называемыми гипозэритропоэтиновыми анемиями, к которым относится и нефрогенная анемия.

На поверхности некоторых клеток (нормобласты, клетки ММС, лимфоидные предшест-

венники, клетки почечных канальцев) имеются рецепторы обмена внутри- и внеклеточного ферритина, что существенно усложняет модель баланса железа в организме. Впервые механизм транспорта железа через клеточную мембрану в виде ферритина описан в начале шестидесятых годов Бессисом и Бретон-Гориусом, но существование рецепторов ферритина на клетках было доказано совсем недавно [20].

Железо-регуляторный протеин (Fe-РП) — регулирует скорость синтеза трансферриновых рецепторов и ферритина в клетках [22, 29, 32]. По структуре Fe-РП схож с цитоплазматической аконитазой. Он содержит в составе молекулы активные ионы железа и серы. Белок обладает отчетливым амбивалентным свойством, которое достаточно хорошо изучено. Так, если в цитоплазме клетки в избытке накапливается железо, Fe-РП, воздействуя на Fe-ответные элементы соответствующих матричных РНК, активирует синтез ферритина и угнетает синтез рецепторов трансферрина. Вероятно, в первую очередь, ускоряется продукция «катаболического» ферритина и тем самым активная форма Fe^{2+} быстро переводится в мало активную форму Fe^{3+} . Одновременно с этим уменьшается число рецепторов трансферрина на поверхности клетки, что препятствует поступлению железа из плазмы. Наоборот, при низком содержании железа в клетке Fe-РП через те же Fe-ответные элементы матричных РНК угнетает синтез ферритина и активирует синтез трансферриновых рецепторов. В результате этого увеличивается поступление железа из плазмы в низкомолекулярный пул железа клеток и тем самым обеспечивается достаточный синтез гемосодержащих протеинов. Роль Fe-РП исключительно важна в регуляции обмена железа незэритроидных клеток, для которых избыточное содержание Fe^{2+} в цитоплазме крайне опасно. В эритроидных предшественниках ведущим регуляторным механизмом поступления железа в клетки выступают какие-то пока не уточненные элементы программы предстоящей скорости синтеза гемоглобина, которые определяют пул накопления железа в составе «анаболического» ферритина [26]. При этом регуляторная функция Fe-РП отодвигается на второй план.

Цитоплазматический переносчик железа (ЦП-Fe) — низкомолекулярный белок или пептид с молекулярной массой около 5 кД, который в цитоплазме клеток переносит Fe^{2+} к месту синтеза гема (митохондрии) или ферритина. В составе низкомолекулярного переносчика содержится 1—5% всего внутриклеточного пула железа [2]. Строение и механизмы функционирования ЦП-Fe пока не уточнены, но именно ему отводится ведущая роль в перемещении железа меж-

ду цитоплазматическими клеточными структурами, осуществляющими синтез ферропротеинов.

Гем — простетическая группа, которая, находясь в составе гемопroteинов (гемоглобин, миоглобин, железосодержащие ферменты), в виде активной формы (Fe^{+2}) удерживает основную долю железа организма (более 65%). Все клетки, за исключением зрелых эритроцитов, сперва синтезируют гем, который соединяется затем с белковой частью какого-либо гемопroteина. Синтез гема — филогенетически один из самых древних процессов в живой природе — в организме человека регулируется 8 ферментами (4 из них размещены в цитоплазме, а 4 — в митохондриях) и строго контролируется простым механизмом обратной связи, когда накопление свободного субстрата в цитоплазме автоматически подавляет его синтез [26]. Эритроидные клетки способны накапливать в митохондриях большое количество железа и для них перепроизводство гема не столь опасно, как для других клеток организма. Регуляция последовательности синтеза гема в клетках тканей и в эритроидных предшественниках контролируется генетически разными модификациями ферментов (табл.2).

Таблица 2
Ферменты, обслуживающие синтез гема в тканях и эритроидных клетках

Локализация в клетках	Клетки тканей	Эритроидные предшественники
Митохондрии	АЛК-синтетаза—ТС	АЛК-синтетаза—ЭС
Цитоплазма	АЛК-дегидратаза—ТС	АЛК-дегидратаза—ЭС
		(CFU-E содержат АЛК-дегидратазу—ТС и ЭС)
Цитоплазма	ПБГ-дезаминаза—ТС	ПБГ-дезаминаза—ЭС
Цитоплазма	Уроген III-синтетаза	Уроген III-синтетаза
Цитоплазма	Уроген III-декарбоксилаза	Уроген III-декарбоксилаза
Митохондрии	Копроген III-оксидаза	Копроген III-оксидаза
Митохондрии	Протоген III-оксидаза	Протоген III-оксидаза
Митохондрии	Феррохелатаза	Феррохелатаза

Примечание. ТС — тканевая специфичность фермента; ЭС — эритроидная специфичность фермента. Другие объяснения даны в тексте.

Различия генетического контроля синтеза гема в клетках тканей («тканевый» гем) и в эритроидных предшественниках («эритроидный» гем) были раскрыты лишь в последние годы [26]. Оказалось, что синтез «тканевого» и «эритроидного» гема на начальных этапах обеспечивается ферментами, имеющими строгую специфичность. Это относится к таким ферментам, как синтетаза и дегидратаза аминолевулиновой кислоты (АЛК-синтетаза, АЛК-дегидратаза), а также порфобилиноген-дезаминаза (ПБГ-дезаминаза). Последующие этапы синтеза «тканевого» и «эритроидного» гема лишены строгой специфичности и обслуживаются ферментами

единой генетической природы. Это относится к уропорфириноген III-синтетазе (уроген III-синтетаза), уропорфириноген III-декарбоксилазе (уроген III-декарбоксилаза), копропорфириноген-оксидазе (копроген III-оксидаза), протопорфириноген III-оксидазе (протоген III-оксидаза) и феррохелатазе.

Присутствие обоих сугубо специфичных регуляторных механизмов синтеза «тканевого» и «эритроидного» гема пока выявлено только в одной популяции ядерных эритроидных предшественников, которые называются колонии образующими единицами эритропоэза (CFU-E). Развитие CFU-E эритроидных предшественников побуждается в основном эритропоэтином. Именно в этих клетках, наряду с эритроидно-специфичной АЛК-дегидратазой (АЛК-дегидратаза-ЭС), обеспечивающей синтез «эритроидного» гема, обнаружена тканевоспецифичная АЛК-дегидратаза (АЛК-дегидратаза-ТС), которая обслуживает синтез «тканевого» гема.

Смысл сопряжения механизмов регуляции синтеза различных видов гема в одной из популяций ядерных эритроидных клеток и в других клетках тканей организма пока не раскрыт. Но

благодаря существованию этого механизма реализуется столь благотворное влияние эритропоэтина не только на эритропоэз, но и на функционирование скелетных мышц и миокарда, от которых во многом зависит физический капацитет (реабилитационный потенциал) человека. Кроме того, синтез гемсодержащих ферропротеинов в клетках причастен к регуляции процесса переключения клеточных популяций на быстрый (г-стратегия) и медленный (К-стратегия) тип обновления. Переключение стратегии обновления клеточной популяции осуществляется митохондриальными белками теплового шока (шаперонами). Но вполне допустимо, что к этому процессу могут иметь отношение

и эритропоэтины, функционирование которых тесно связано с метаболизмом внутриклеточных и митохондриальных ферропротеинов.

При ХПН происходит заметная трансформация метаболизма железа, что связано не только со снижением массы действующих нефронов, участвующих в регуляции его баланса, но и с рядом дополнительных факторов (диализ, кровопотери, инфекция, гемотрансфузии и т.д.) [2, 4, 5]. Всасывание железа в желудочно-кишечном тракте у больных с ХПН существенно не нарушается [2]. Исследования показали, что как на начальных этапах развития ХПН, так и в терминальной ее фазе, при наличии или от-

сутствии гемодиализной терапии, абсорбция железа из солевого раствора и гемоглобина всегда находится в обратной зависимости от его запасов в организме (рис. 2). Чем тяжелее дефицит железа в момент исследования, тем выше скорость его всасывания в кишечнике, и наоборот ($r=0,64$). У больных, получающих гемодиализ, величины всасывания строго зависят от дозы железа, поступившего в организм паренте-

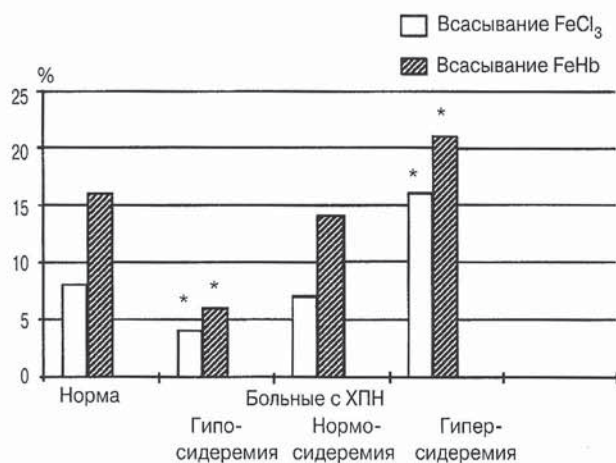


Рис. 2. Всасывание радиоактивного железа из солевого раствора и гемоглобина у здоровых людей и у больных с ХПН [2].

Достоверность различий с нормой: * $p < 0,05$.

рально с его препаратами или с перелитыми эритроцитами ($r=-0,88$).

Сама по себе уремия, из-за часто сопутствующей ей белково-энергетической недостаточности, оказывает тормозящее влияние на синтез трансферрина и величины абсорбции железа. Так, если у больных с ХПН развивается тяжелая сидеропения, всасывание железа в желудочно-кишечном тракте по сравнению с нормой возрастает не более чем в 2 раза, тогда как у здоровых людей абсорбция может увеличиться в 4—5 раз. Поэтому при глубоком истощении запасов железа у больных с ХПН пероральные препараты не могут эффективно восполнять возникшие его потери. Кроме того, сама по себе сидеропения усиливает абсорбцию в кишечнике алюминия [13], что ведет к нарушению внутриклеточного метаболизма железа.

Потери железа у больных, находящихся в терминальной стадии ХПН и получающих гемодиализную терапию, всегда остаются высокими [2, 4, 5], что связано с несколькими обстоятельствами. Во-первых, у всех больных нарастают признаки геморрагического диатеза, которые в 25—30% случаев клинически ярко выражены. Во-вторых, у них теряется кровь в связи с перманентными биохимическими исследованиями, выполнение которых абсолютно необходимо. Даже при про-

ведении минимальных исследований ежемесячные траты крови составляют $0,10 \pm 0,01$ л, колеблясь от 0,05 до 0,25 л. В третьих, при гемодиализной терапии у пациентов систематически три раза в неделю дополнительно теряется кровь в ходе процедур, а также при подключении и отключении диализирующего устройства. Такие кровопотери достигают 2—5 мл/сут. У здоровых людей средние кровопотери не превышают 5 мл/сут (при стандартных потерях — 2 мл/сут). У больных с терминальной ХПН они возрастают до 5—7 мл/сут, а при стандартном гемодиализе составляют 8—10 мл/сут [2, 4].

Используя радиоактивную метку эритроцитов (^{59}Fe и ^{51}Cr) и счетчик всего тела, удалось доказать, что основу избыточной потери железа у больных с ХПН, особенно при гемодиализной терапии, составляют планомерные ятрогенные кровопотери, объем которых строго зависит от стиля работы медицинского учреждения. На нефрологических отделениях, где проводятся интенсивные научные изыскания, кровопотери у больных с ХПН всегда в 2—3 раза выше, чем в обычных лечебных учреждениях. Объем крови, теряемой больными в ходе гемодиализа, увязан с квалификацией медицинского персонала, обеспечивающего процедуру.

У больных, получающих гемодиализ, «оптимальные» кровопотери всегда в 1,5—2 раза превосходят максимально допустимые траты у здоровых людей. Но практически у большинства из них кровопотери превышают максимально допустимые величины примерно в 3 раза. Следовательно, если больным с ХПН в ходе длительной диализной терапии регулярно не вводить парентеральные препараты железа или периодически не переливать кровь, у них всегда будет существовать выраженный дефицит запасов железа. Железо, содержащееся в диализате, в организм больных не поступает, поскольку образует в растворе большие мицеллообразные структуры. Ведутся научные поиски методик, позволяющих повысить поступление железа в организм больных через диализирующий раствор. Однако, в силу малой предсказуемости эффекта терапии, подобные разработки нельзя признать удачными.

У больных, получающих диализную терапию, часто повторяющиеся гемотрансфузии, которые сочетаются с введением парентеральных препаратов железа, ведут к развитию гемосидероза [2]. В доэритропоэтиновую эру, когда для лечения нефрогенной анемии рекомендовали переливания крови, гемосидероз выявлялся более чем у 60% диализных больных. В начале 80-х годов в диализных центрах развитых стран соотношение больных с гемосидерозом, с нормальными запасами железа и с сидеропенией

составляло 6:1,5:2,5. Гемосидероз в диализных центрах России встречался у 60—100% больных.

С отказом от гемотрансфузий частота выявления диализного гемосидероза резко уменьшилась. Все больше стали говорить о наличии у больных скрытого (относительного) дефицита железа, который заметно снижает эффективность действия РЭПО. Но обобщенные сведения о встречаемости сидеропении у больных с ХПН при лечении РЭПО в литературе отсутствуют, что связано с определенными трудностями ее диагностики.

Нарушения внутриклеточного метаболизма железа у больных с ХПН прослеживаются во всех исследованиях с использованием радиоактивного железа (^{59}Fe), методик переживания клеток костного мозга вне организма и фракционирования пулов внутриклеточных ферропротеинов [2, 5]. Представленный ниже фактический материал (данные табл. 3—6) касается исследований 29 больных с ХПН, у которых креатинин сыворотки составил 450—700 мкмоль/л и 25 больных — с креатинином сыворотки более 700 мкмоль/л. На момент исследования у всех больных отсутствовали массивные кровопотери и лабораторные признаки дефицита или избытка железа. Им не переливали кровь и не назначали препараты железа. Это, в какой-то мере, позволило исключить влияние на полученные результаты крайних состояний баланса железа (глубокая сидеропения или гемосидероз).

Нами установлено, что средний показатель включения (СПВ) ^{59}Fe в ядерные эритроидные предшественники, определяемый методом автордиографии, строго зависит от стадии зрелости клеток. Чем моложе клетки, тем активнее они накапливают ^{59}Fe , так как на их поверхности содержится большее число рецепторов трансферрина. У здоровых людей через 3 ч инкубации костного мозга *in vitro* СПВ ^{59}Fe в пронормобласты в 4 раза превосходит СПВ в полихроматофильные нормобласты. С развитием ХПН и повышением креатинина сыворотки выше 450 мкмоль/л захват ^{59}Fe эритроидными предшественниками любой стадии зрелости по сравнению с нормой заметно возрастает (табл. 3).

Таблица 3
СПВ ^{59}Fe в ядерные эритроидные предшественники при 3-часовой инкубации *in vitro* костного мозга здоровых людей и больных с ХПН ($\bar{X} \pm m$)

Группы	Пронормобласты	Базофильные нормобласты	Полихроматофильные нормобласты
Здоровые лица	0,4±0,04	0,2±0,03	0,1±0,01
Больные с гломерулонефритом без ХПН	0,4±0,05	0,2±0,04	0,1±0,02
Больные с ХПН	0,6±0,06*	0,4±0,03*	0,2±0,01*

* Достоверность различий ($p < 0,01$).

Основная доля ^{59}Fe , которое поступает в клетки костного мозга *in vitro*, автордиографически выявляется в нормобластах. Включение железа в ретикулоциты и клетки ММС на 2—3 порядка ниже, чем в нормобласты. Поэтому, зная содержание нормобластов в культуре костного мозга и общую радиоактивность культивируемых клеток, легко рассчитать абсолютную величину инкорпорации железа в одну ядерную эритроидную клетку. Данные о скорости включения железа в нормобласты с последующим его разделением на фракции стромы и цитозола суммированы в табл. 4.

Таблица 4
Включение железа в нормобласты, строму и цитозол клеток [$\times 10^{-9}$ мкг/(ч·кл)] у здоровых людей и у больных с ХПН ($\bar{X} \pm m$)

Группы	В нормобласты	В строму	В цитозол
Здоровые лица	1,8±0,15	1,0±0,15	0,7±0,05
Больные с ХПН (Cr 450—700 мкмоль/л)	2,7±0,45*	1,8±0,29*	1,0±0,16*
Больные с ХПН (Cr > 700 мкмоль/л)	4,2±0,35**	2,8±0,21**	1,3±0,13*

Здесь и в табл. 5:

* достоверность различий с нормой ($p < 0,02$);

** достоверность различий между группами больных с ХПН ($p < 0,01$).

Нормобласты костного мозга здоровых людей в ходе 4-часовой инкубации утилизирует $1,8 \times 10^{-9}$ мкг/(ч·кл) железа, содержащегося в культуральной среде, что согласуется с данными исследований последних лет [18]. При этом через 4 ч инкубации 57% радиоактивности фиксируется в строме, где содержатся ферритин, трансферриновые рецепторы и небольшое количество гемоглобина. В цитозоле клеток выявляется 43% ^{59}Fe .

По мере прогрессирования ХПН поступление железа в нормобласты существенно увеличивается, более чем в 2 раза превышая показатели нормы. Основная часть железа, поступившего в клетки, фиксируется в строме (66%), тогда как фракция железа цитозола по сравнению с нормой нарастает не столь значительно.

Следовательно, двумя независимыми методами исследования (автордиография и регистрация радиоактивности культуры клеток костного мозга) доказано, что по мере прогрессирования азотемии интенсифицируется поступление железа в ядерные эритроидные предшественники. Величины включения ^{59}Fe в нормобласты при ХПН, так же как и у лиц с достаточной функцией почек, зависят от концентрации ферритина сыворотки, которая, в свою очередь, строго соответствует ($r=0,86$; $p < 0,001$) запасам же-

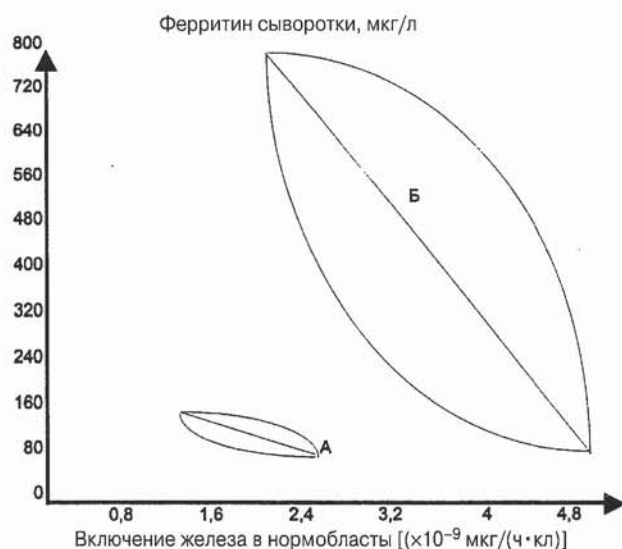


Рис. 3. Зависимость включения ^{59}Fe в нормобласты от уровня ферритина сыворотки у здоровых людей и у больных с ХПН.

леза в организме, определяемым десфераловой методикой (рис. 3).

О характере распределения внутриклеточного железа, включившегося в ядерные эритроидные предшественники, можно судить на основании фракционирования пулов ферропротеинов (табл. 5).

Согласно нашим данным, у здоровых людей в ходе инкубации костного мозга вне организма основная доля ^{59}Fe распределяется в нормобластах между ферритином (35%) и гемоглобином (50%), что подтверждено более поздними исследованиями [30]. Часть радиоактивности (12%) локализуется во фракции ферропротеинов с молекулярной массой 100—200 кД, представляющей собой рецепторы железа, Ферментальный белок и частично фрагментированный ферритин. Около 3% ^{59}Fe выявляется среди ферропротеинов с молекулярной массой 5—7 кД, которые условно можно отнести к внутриклеточному низкомолекулярному переносчику железа.

С развитием ХПН существенно изменяется распределение ^{59}Fe среди фракций внутриклеточных ферропротеинов. Его доля в составе ферритина возрастает до 54%, а в составе гемоглобина снижается до 31% ($p<0,01$). Кроме того, по сравнению с нормой происходит абсолютное нарастание радиоактивности низкомолекулярной фракции ферропротеинов ($p<0,001$). При далеко зашедшей стадии ХПН накопление внутриклеточной радиоактивности в ферритине

нормобластов становится еще более значимым (72%), тогда как в составе гемоглобина фиксируется лишь 17% ^{59}Fe ($p<0,02$). Включение ^{59}Fe в низкомолекулярную фракцию ферропротеинов также остается высоким (6%), в несколько раз превышая нормальные значения. Таким образом, нами доказано, что при ХПН заметно активируется продукция ферритина в нормобластах. Этому процессу сопутствуют увеличение пула низкомолекулярного переносчика железа и замедление скорости синтеза гемоглобина. Поскольку содержание гемоглобина в пересчете на одну ядерную эритроидную клетку у больных с ХПН достоверно не отличается от нормальных величин, накопление железа в нормобластах можно объяснить его активной фиксацией в молекулах ферритина.

Избыточное накопление в нормобластах «катаболического» ферритина, встречающегося при нарушении генетической информации синтеза гема, всегда сопровождается нарастанием образования гемосидерина [2, 19, 26]. Но, как следует из данных табл. 6, количество нормобластов, содержащих в цитоплазме гранулы гемосидерина (сидеробласты), при ХПН по сравнению с нормой не увеличивается. Более того, при суточном переживании костного мозга вне организма количество сидеробластов, так же как и у здоровых людей, заметно снижается ($p<0,01$).

При ХПН в ядерных эритроидных клетках происходит накопление «анаболического» фер-

Таблица 5
Включение железа $[(\times 10^{-9} \text{ мкг}/(\text{ч} \cdot \text{кл}))]$ во фракции ферропротеинов эритроидных предшественников у здоровых людей и у больных с ХПН ($\bar{X} \pm m$)

Группы	Ферритин	Ферропротеины, 100—200 кД	Гемоглобин	Ферропротеины, 5—7 кД
Здоровые	$0,3 \pm 0,06$	$0,1 \pm 0,02$	$0,4 \pm 0,06$	$0,03 \pm 0,002$
Больные с ХПН	$0,7 \pm 0,09^*$	$0,1 \pm 0,02$	$0,4 \pm 0,1$	$0,1 \pm 0,009^*$
Cr 450—700 мкмоль/л				
Больные с ХПН	$1,3 \pm 0,3^{**}$	$0,1 \pm 0,02$	$0,3 \pm 0,1$	$0,1 \pm 0,008^*$
Cr > 700 мкмоль/л				

Таблица 6
Динамика содержания сидеробластов костного мозга в ходе его суточной инкубации вне организма ($\bar{X} \pm m$)

Группы	Доля (%) сидеробластов до инкубации	Доля (%) сидеробластов через 24 ч инкубации
Здоровые	$20 \pm 2,3$	$6 \pm 0,9^*$
Больные с ХПН		
Cr 450—700 мкмоль/л	$16 \pm 1,4$	$4 \pm 0,8^*$
Больные с ХПН		
Cr > 700 мкмоль/л	$16 \pm 1,8$	$4 \pm 1,2^*$

* Достоверность различий через 24 ч ($p<0,01$).

ритина и замедление продукции гема без каких-либо признаков генетического дефекта его синтеза, поэтому число сидеробластов в ходе инкубации снижается. Резкое увеличение количества сидеробластов в костном мозге больных с ХПН нами не обнаружено даже в тех случаях, когда значения ферритина сыворотки достигали 600—800 мкг/л. Лишь при уровне ферритина сыворотки свыше 1000 мкг/л количество сидеробластов заметно повышалось, косвенно свидетельствуя о возможном нарушении синтеза гема ($p < 0,01$).

Особенности обменивания железа при ХПН невозможно объяснить наличием дефицита ренального эритропоэтина, который через активацию синтеза гема побуждает продукцию ферропротеинов, обеспечивающих этот процесс (трансферрин, рецепторы трансферрина, «анаболический» ферритин ядерных эритроидных предшественников) [30]. Снижение уровня эритропоэтина и замедление синтеза гема при ХПН должно сопровождаться абсолютным уменьшением продукции негемовых ферропротеинов, но, вопреки этому, их содержание в клетках заметно возрастает.

Интенсификация образования ферритина в сочетании с подавлением синтеза гема отмечены при хронической инфекции (ревматоидный артрит, вирусный гепатит, сепсис) [10, 18], что является следствием специфической перестройки эритропоэза, сопутствующей моделированию иммунной системы организма, скрытый смысл которой пока не ясен. Но накопление негемовых ферропротеинов в нормобластах у больных с ХПН происходит в условиях отсутствия инфекции, а с ее присоединением наблюдается еще большее подавление синтеза гема и активация продукции «катаболического» ферритина, что всегда сопровождается возрастанием числа сидеробластов [2].

Нами высказано предположение, что изменения метаболизма железа, характерные для ХПН, с высокой долей вероятности связаны с диализным алюминозом [3], распространенность и выраженность которого среди больных с ХПН до сих пор точно не определены. Представленные в статье данные получены в диализных центрах Санкт-Петербурга, где в водопроводной воде содержится 280 ± 50 мкг/л алюминия. Эту воду потребляют больные с ХПН, афункциональные почки которых практически не удаляют алюминий из организма. Известно, что резкое снижение удаления алюминия почками (в 10—20 раз по сравнению с нормой) наступает при уменьшении клубочковой фильтрации ниже 25 мл/мин. При этом выведение алюминия из организма другими путями не усиливается [14]. Во время процедуры гемодиализа эли-

минация алюминия из организма также не происходит. Наоборот, поступление алюминия в организм остается довольно высоким, так как, помимо потребления питьевой воды и цитрусовых, содержащих много металла, он переходит в кровь из диализирующего раствора. На момент изучения метаболизма железа в используемом бикарбонатном диализате содержалось 26 ± 6 мкг/л, а в ацетатном — 44 ± 22 мкг/л алюминия, при рекомендованной норме — не более 5—10 мкг/л.

Высокая частота встречаемости избыточного содержания алюминия в диализате отмечена в ряде диализных центров США, Англии, Бельгии, Португалии, Испании [16], современный уровень технической оснащенности которых не вызывает сомнений. В таких центрах при использовании новейших методик исследования алюминийзависимая остеопатия выявляется у 30% больных, у которых полностью отсутствует какая-либо специфическая клиническая симптоматика и у 70% больных — только при наличии слабости и гиперкальциемии [11].

Содержание алюминия в сыворотке здоровых людей не превышает 2 мкг/л. В то же время, у больных с ХПН его уровень, равный 20—30 мкг/л, считается вполне допустимым, так как в этих случаях тяжелая алюминийзависимая остеопатия развивается редко [8, 13, 15]. Содержание алюминия в сыворотке больных в диализных центрах Санкт-Петербурга во время исследования метаболизма железа колебалось от 80 ± 32 мкг/л при бикарбонатном диализе до 123 ± 48 мкг/л — при ацетатном, а обусловленная алюминием остеопатия встречалась, соответственно, у 50% и 85% пациентов [1].

Алюминий, захватываясь свободным от железа сайтом трансферрина, переносится во все клетки организма, в которых осуществляется синтез ферропротеинов [6, 7]. Всасывание алюминия при дефиците железа всегда усиливается, что объясняется активацией синтеза трансферрина и его рецепторов в клетках слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта. В свою очередь, накопление алюминия в цитоплазме любых клеток сопровождается активацией продукции рецепторов трансферрина, так как в них возникает ситуация относительного дефицита железа. Это связано с тем, что в низкомолекулярной фракции ферропротеинов, вместо активной формы железа (Fe^{+2}), повышается содержание алюминия. На ситуацию развития относительного дефицита железа при ХПН, связанную с постоянным присутствием повышенной концентрации алюминия, в первую очередь реагируют ядерные предшественники эритропоэза, в которых активно накапливается «анаболический» ферритин. Процесс, вероятно, запускается через Fe-РП и Fe-ответные элементы соответствующ-

ших матричных РНК, которые присутствуют в нормобластах. Данные ряда авторов [6] об угнетающем действии алюминия на скорость синтеза ферритина в культурах клеток имеют отношение к его «катаболической» форме. К тому же они обнаружены при искусственно создаваемых высоких концентрациях алюминия, которые у больных с ХПН, получающих гемодиализную терапию, в настоящее время встречаются довольно редко.

Руководствуясь шкалой диагностической значимости содержания алюминия сыворотки у больных при диализной терапии [15], можно с большой долей вероятности определить уровень ферритина сыворотки, соответствующий достаточным запасам железа в их организме (табл. 7).

Таблица 7
Шкала диагностической значимости содержания алюминия и ферритина сыворотки у больных с ХПН

Алюминий сыворотки (мкг/л)	Ферритин сыворотки, соответствующий достаточным запасам железа (мкг/л)
Меньше 2,0	100
20—30	200—400
30—60	400—600
Больше 60,0	600—800

Использование эритропоэтина в клинической практике более четко обозначило проблему своевременной диагностики скрытого дефицита железа при ХПН [25]. У больных, получающих диализ, на фоне инфекции и диализного алюминоза скрытый дефицит железа выявить трудно. Так, при достаточной функции почек для железодефицитной анемии характерно снижение уровня железа сыворотки, ферритина, насыщения трансферрина железом и сидеробластов костного мозга с одновременным повышением концентрации трансферрина и свободных протопорфиринов эритроцитов. При анемии, сопутствующей хроническим заболеваниям (ревматоидный артрит, хронический сепсис), выявляют снижение железа и трансферрина сыворотки при высоком насыщении трансферрина железом, повышенном содержании ферритина сыворотки, сидеробластов костного мозга и свободных протопорфиринов эритроцитов (табл. 8).

У больных с нефрогенной анемией уровень железа и трансферрина сыворотки часто широко ва-

рьирует, свободные протопорфирины эритроцитов в несколько раз превышают нормальные значения, количество сидеробластов находится в пределах нормы, а содержание ферритина повышается. Поэтому для диагностики дефицита железа и повышенных его запасов в организме следует ориентироваться на значения показателей, которые представлены в табл. 9. Первоначальные обнадеживающие сведения о высокой специфичности исследований трансферриновых рецепторов в сыворотке при определении запасов железа у больных с ХПН в последующем не подтвердились. Их концентрация, так же как и уровень железа сыворотки, широко варьирует и часто не совпадает с данными исследований ферритина сыворотки [27].

Коррекция запасов железа у больных с ХПН осуществляется строго индивидуально. При нормальных показателях запасов железа, содержании гемоглобина более 80 г/л и отсутствии инъекций эритропоэтина больные с ХПН, находящиеся на диализной терапии, ежедневно должны получать в виде пероральной добавки 15—20 мг элементарного железа. Контроль запасов железа проводят не реже, чем 2 раза в год. Если у больных с ХПН содержание гемоглобина ниже 80 г/л или его более высокий уровень поддерживается с помощью инъекций РЭПО, способ медикаментозной коррекции сидеропении зависит от степени ее выраженности. С позиций практикующего врача важно провести разграничение между умеренной и

Таблица 8
Изменение некоторых лабораторных показателей при анемии различного генеза

Показатели	Железо-дефицитная анемия	Анемия при хронических заболеваниях	Нефрогенная анемия
Fe сыворотки (9—27 мкмоль/л)	↓	↓	±
Трансферрин (45—66 мкмоль/л)	↑	↓	±
Процент насыщения Fe (20—45%)	↓	↑	±
Ферритин (10—400 мкг/л)	↓	↑	↑
Свободные протопорфирины эритроцитов (0,28—0,64 мкмоль/л)	↑	↑	↑
Сидеробласты костного мозга (10—30%)	↓	↑	±

Таблица 9
Критерии диагностики дефицита железа и сидеремии у больных с ХПН

Показатели	Сидеропения	Сидеремия
Железо сыворотки, мкмоль/л	Ниже 10,0	Выше 30,0
Насыщение трансферрина железом, %	Ниже 20,0	Выше 50,0
Ферритин сыворотки, мкг/л	Ниже 200,0	Выше 1000,0
Гипохромные эритроциты, %	Более 10,0	Нет
Сидеробласты костного мозга, %	Менее 5,0	Более 50,0
Гемосидерин тканей	0	+++

выраженной (глубокой) сидеропенией. В пользу глубокой сидеропении свидетельствует отсутствие сидеробластов костного мозга и гемосидерина в тканях, большое количество гипохромных эритроцитов в мазках крови (более 20%), снижение железа сыворотки ниже 5,0 мкмоль/л, насыщения трансферрина железом менее 10% и ферритина сыворотки ниже 100 мкг/л. Если же лабораторные показатели сидеропении находятся в пределах, указанных в табл. 9, следует говорить об умеренном или относительном дефиците запасов железа.

Тактика лечения больных с ХПН, у которых выявлена сидеропения, суммирована в табл. 10. Во всех случаях в первую очередь проводят мероприятия, направленные на снижение или устранение патологических кровопотерь. Умеренная сидеропения может быть устранена после длительного приема пероральных препаратов железа. Для ликвидации глубокой сидеропении необходимо вводить внутривенные препараты железа или прибегать к гемотрансфузиям, особенно в тех случаях, когда массивные кровопотери ведут к стремительному снижению гемоглобина ниже 50 г/л. На фоне лечения эритропоэтином гемотрансфузии проводят только по жизненным показаниям, когда уровень гемоглобина падает ниже 30–40 г/л, в других случаях больным вводят внутривенные препараты железа. Внутримышечные препараты железа, из-за высокой опасности развития обширных гематом, больным с ХПН не назначают.

Трактовка данных, подтверждающих сидеропению у больных с ХПН, более однозначна (см. табл. 9). При диагностике сидеремии больным отменяют все препараты железа и не про-

водят гемотрансфузии. Если у пациентов отсутствует диализный алюминоз, запасы железа обычно нормализуются спустя несколько месяцев после прекращения его избыточного поступления в организм.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У больных с ХПН на преддиализном и диализном этапах лечения выявляются специфические изменения метаболизма внутриклеточных ферропротеинов, которые приводят к искажению общепризнанных показателей баланса железа в организме. Из-за повышенной концентрации алюминия в крови через рецепторы трансферрина в несколько раз активируется поступление железа в ядерные эритроидные предшественники, в которых осуществляется синтез «анаболического» ферритина. При этом избыточное поступление железа в клетки не сопровождается закономерным подавлением синтеза рецепторов трансферрина, что характерно для людей с нормальной функцией почек. Железо, в избытке поступающее в клетки, перемещается в пул трехвалентных ферропротеинов, что связано с подавлением синтеза гема и активацией синтеза ферритина. При высоких запасах ферритина в клетках заметного повышения образования гемосидерина у больных с ХПН не происходит.

Содержание запасного железа у больных с ХПН зависит от величины потребления железа с пищей и патологических кровопотерь, резко возрастающих во время гемодиализа. Свидетельством истощения запасов железа является снижение ферритина сыворотки менее 200 мкг/л. В условиях выраженной анемии (гемоглобин ниже 80 г/л) и лечения рекомбинантным эритропоэтином

об относительном дефиците железа следует говорить при уровне ферритина сыворотки ниже 400 мкг/л. Уровень железа сыворотки, трансферрин и коэффициент насыщения трансферрина железом при ХПН, к сожалению, не всегда отражают истинные значения запасов железа в организме. Способ восполнения запасов железа у больных с ХПН зависит от степени выраженности сидеропении. При отсутствии частых массивных гемотрансфузий и дефекта регуляции абсорбции железа в кишечнике гемосидероз у больных с ХПН не развивается.

Таблица 10

Лечение сидеропении у больных с ХПН

Мероприятия	Сидеропения	
	умеренная (относительная)	глубокая (тяжелая)
Устранение избыточных кровопотерь:		
лабораторных	+	+
на гемодиализе	+	+
патологических	+	+
Назначение препаратов железа:		
пероральных	Элементарного железа сульфата (фумарата) 100–150 мг/сут (разделить на 3–4 приема до еды)	–
парентеральных	–	Железо декстран (в/в) 20–250 мг капельно после диализа (суммарная доза 1000 мг/мес) При массивных кровопотерях, ведущих к падению гемоглобина ниже 50 г/л
Гемотрансфузии	Не проводят	1 раз в 2–3 мес
Контроль запасов железа	1 раз в 4–6 мес	1 раз в 2–3 мес

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Земченков А.Ю., Виноградова Т.В., Шостка Г.Д. Уремическая остеопатия // Лечение хронической почечной недостаточности / С.И. Рябов.—СПб.: ИКФ Фолиант, 1997.—С. 347—367.
2. Рябов С.И., Шостка Г.Д. Эритроциты и почка.—Л.: Наука, 1985.—222 с.
3. Шостка Г.Д. Интоксикация алюминием у больных на гемодиализе // Проблемы ХПН: Материалы 4-й конференции нефрологов Северо-Запада России... (27—29 апреля 1995 г.).—Иматра, 1995.—С. 37—46.
4. Шостка Г.Д. Анемия при почечной недостаточности // Нефрология.—1997.—Т. 1, № 4.—С. 12—18.
5. Шостка Г.Д. Анемия и пути ее коррекции // Лечение хронической почечной недостаточности / С.И. Рябов.—СПб.: ИКФ Фолиант, 1997.—С. 242—274.
6. Abreo K., Glass J. Cellular, biochemical, and molecular mechanisms of aluminium toxicity // *Nephrol. Dial. Transplant.*—1993.—Vol. 8, Suppl. 1.—P. 5—11.
7. Abreo K., Glass J., Jain S., Sella M. Aluminium alters the compartmentalization of iron in Friend erythroleukemia cells // *Kidney Int.*—1994.—Vol. 45, № 3.—P. 636—641.
8. Altmann P. Aluminium toxicity in dialysis patient: no evidence for a threshold serum aluminium concentration // *Nephrol. Dial. Transplant.*—1993.—Vol. 8, Suppl. 1.—P. 25—34.
9. Alvarez-Hernandez X., Smith M., Rodrigues-Paris J., Glass J. Apo-transferrin is internalized and routed differently than Fe-transferrin by Caco-2 cells // 40-th Ann. Meeting Amer. Soc. Hematol. Miami, 1998.—Absr. № 3022.
10. Caramello C., Albalade M., Bermejillo T. et al. Relationship between plasma ferritin and aminotransferase profile in haemodialysis patients with hepatitis C virus // *Nephrol. Dial. Transplant.*—1996.—Vol. 11, № 9.—P. 1792—1796.
11. Coburn J.W., Alfrey A. C. Aluminium toxicity // *Textbook of Nephrology* / S.J. Massry, R.J. Glasscock.—Baltimore—Tokio: Williams & Wilkins, 1995.—P. 1303—1317.
12. Conrad M.E., Umbreit J.N. A concise review: iron absorption—the mobilferrin—integrin pathway. A competitive pathway for metal absorption // *Amer. J. Hematol.*—1993.—Vol. 42, № 1.—P. 67—73.
13. De Broe M. E., Drucke T.B., Ritz E. Diagnosis and treatment of aluminium overload in end-stage renal failure patients // *Nephrol. Dial. Transplant.*—1993.—Vol. 8, Suppl. 1.—P. 1—4.
14. De Broe M. E., D'Haese P.C., Couttenye M.-H. et al. New insights and strategies in the diagnosis and treatment of aluminium overload in dialysis patients // *Nephrol. Dial. Transplant.*—1993.—Vol. 8, Suppl. 1.—P. 47—50.
15. D'Haese P.C., De Broe M.E. Aluminium toxicity // *Handbook of Dialysis* / J.T. Daugirdas, T.S.Jr. Ing.—Boston—London: Little, Brown and Co., 1994.—P. 522—536.
16. D'Haese P.C., De Broe M.E. Adequacy of dialysis: trace elements in dialysis fluids // *Nephrol. Dial. Transplant.*—1996.—Vol. 11, Suppl. 2.—P. 92—97.
17. Drucke T.B., Barany P., Cazzola M. et al. Management of iron deficiency in renal anemia: guidelines for the optimal therapeutic approach in erythropoietin-treated patients // *Clin. Nephrol.*—1997.—Vol. 45, № 1.—P. 1—8.
18. Fitzsimons E.R., Houston T., Munro R. Erythroblast iron metabolism and serum transferrin receptor in anaemic patients with rheumatoid arthritis // 40-th Ann. Meeting Amer. Soc. Hematol. Miami, 1998.—Absr. № 1335.
19. Gairo G., Recalcati S., Montosi et al. Inappropriately high iron protein activity in monocytes of patients with genetic hemochromatosis // *Blood.*—1997.—Vol. 88, № 7.—P. 2546—2553.
20. Gelvan D., Fibach E., Meyron-Holtz M., Konjin A. Ferritin uptake by human erythroid precursors is a regulator iron uptake pathway // *Blood.*—1998.—Vol. 89, № 8.—P. 3200—3207.
21. Kato J., Ohkubo S., Kobune M. et al. Coordinated expression of transferrin receptor and Nramp2 mRNA during development of human erythroid cells // 40-th Ann. Meeting Amer. Soc. Hematol. Miami, 1998.—Absr. № 1337.
22. Kim S., Ponka P. Evidence that IRE - 2 plays a key role in controlling transferrin receptor and ferritin expression // 40-th Ann. Meeting Amer. Soc. Hematol. Miami, 1998.—Absr. № 1336.
23. Lach A., Saleem A. Iron metabolism and its regulation. A review // *Ann. Clin. Lab. Sci.*—1995.—Vol. 25, № 1.—P. 20—30.
24. Nissenson A.R. Achieving target hematocrit in dialysis patients: new concepts in iron management // *Amer. J. Kidney Dis.*—1997.—Vol. 30, № 6.—P. 907—911.
25. Paganini E. P. Hematologic Abnormalities // *Handbook of Dialysis* / J.T. Daugirdas, T.S.Jr. Ing.—Boston—London: Little, Brown and Co., 1994.—P. 445—468.
26. Ponka P. Tissue-specific regulation of iron metabolism and heme synthesis: distinct control mechanisms in erythroid cells // *Blood.*—1997.—Vol. 89, № 1.—P. 1—25.
27. Porcella A., Bamonti F., Novembrino C. et al. // XXXV Congr. ERA EDTA. Rimini, 1998.—P. 341.
28. Sunder-Plassmann G., Horl W.H. Importance of iron for erythropoietin therapy // *Nephrol. Dial. Transplant.*—1995.—Vol. 10, № 11.—P. 2070—2076.
29. Theil E.C. The IRE (iron regulatory element) family: structures which regulate mRNA translation or stability // *Biofactors.*—1993.—Vol. 4, № 2.—P. 87—93.
30. Waisman B., Fibach E., Meyron-Holtz E., Konjin A.M. Dynamics of ferritin contacts, turnover and ferritin iron release during maturation of normal human erythroid precursors (Abstracts) // 40-th Ann. Meeting Amer. Soc. Hematol. Miami, 1998.—Absr. № 3012.
31. Worwood M. An overview of iron metabolism at a molecular level // *J. Intern. Med.*—1989.—Vol. 226, № 5.—P. 381—391.
32. Wu K.-J., Dalla-Favera R. Coordinated regulation of iron-controlling genes, H-ferritin and IRP2, by C-Myc // 40-th Ann. Meeting Amer. Soc. Hematol. Miami, 1998.—Absr.—№ 1268.

Поступила в редакцию 05.05.99 г.

© Я.Ф.Зверев, В.М.Брюханов, 1999
УДК 616.633.857.5-02:615.254.1-065

Я.Ф.Зверев, В.М.Брюханов

ГИПЕРУРИКЕМИЯ КАК ПОБОЧНЫЙ ЭФФЕКТ ДИУРЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Ya.F.Zverev, V.M.Bryukhanov

HYPERURICEMIA AS A SIDE EFFECT OF DIURETIC THERAPY

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

Ключевые слова: диуретики, гиперурикемия, почечный транспорт мочевой кислоты.

Key words: diuretics, hyperuricemia, renal transport of uric acid.

Первые сведения о гиперурикемии как о побочном эффекте диуретической терапии появились в 1958 г. [47]. У 6 из 8 пациентов с сердечной недостаточностью, циррозом печени и нефрозом, обследованных на содержание мочевой кислоты, при лечении хлортиазидом было обнаружено значительное увеличение концентрации уратов в крови. Гиперурикемия, впрочем, протекала бессимптомно, а концентрация уратов быстро нормализовалась после прекращения приема диуретика. Вскоре было установлено, что у 25–30% лиц, получавших тиазидовые мочегонные препараты, плазменное содержание уратов повышается до критического уровня 7 мг% и более. Выяснилось также, что тиазидная гиперурикемия может стать весьма опасным осложнением, приводя к резкому обострению подагрических артритов и даже вызывая симптомы подагры у людей, ранее не страдавших этим заболеванием [18, 19, 54–56, 77]. Изучение вновь синтезированных петлевых диуретиков (фуросемид, этакриновая кислота и др.) показало, что последние также обладают гиперурикемическими свойствами, в том числе и у здоровых людей [30, 61, 80].

Проведенный недавно статистический анализ показал, что у пожилых людей с гипертензией длительный прием тиазидовых диуретиков значительно повышает риск развития гиперурикемии, сопряженный с необходимостью проведения антиподагрической терапии [37]. Этот риск был значительно выше, чем у людей, принимавших другие антигипертензивные препараты или вообще не получавших никакого лечения. Примечательно, что выявленный риск был доза-зависимым и не определялся при использовании диуретиков в дозе меньшей 25 мг в сутки (в гидрохлортиазидном эквиваленте). Выявлены также ряд других факторов, способствующих появлению симптомов вторичной подагры. Сегодня ясно, что гиперурикемия чаще развивается у

тучных мужчин с изначально более высоким уровнем артериального давления и плазменного содержания мочевой кислоты. Ситуацию усугубляют регулярный прием алкоголя и наличие хронических заболеваний почек [40, 67, 75, 76].

Все перечисленное позволяет считать рассматриваемый побочный эффект диуретической терапии серьезной проблемой клинической фармакологии диуретиков [66].

Факт гиперурикемического действия диуретиков предопределил необходимость изучения причин и механизмов развития этого побочного эффекта. Наиболее активные попытки экспериментального и клинического исследования проблемы были предприняты в 70-е годы, однако до сих пор здесь остается много неясного.

Как известно, мочевая кислота является конечным продуктом пуринового обмена у человека и других позвоночных. У людей и некоторых видов обезьян из-за незначительного количества фермента уриказы, переводящего мочевую кислоту в хорошо растворимый и неабсорбируемый в почечных канальцах аллантиин, концентрация уратов в плазме крови в норме колеблется от 2 до 6 мг%, что очень близко от значений (7 мг% и выше), при которых возникает опасность выпадения уратов в осадок. В этом случае развивается подагра, наиболее характерным, частым и существенным признаком которой является поражение суставов и почек. При поражении почек могут возникнуть три основных синдрома: подагрическая нефропатия, острая гиперурикемическая нефропатия и нефролитиаз [46]. Специальные исследования показали, что лишь в 10–25% случаев гиперурикемия развивается вследствие увеличения синтеза мочевой кислоты, а в 75–90% — из-за нарушения почечного транспорта уратов [42, 45, 74]. В соответствии с этим, решающими факторами поддержания уратного гомеостаза являются уменьшение образования мочевой кислоты и

ускорение удаления уратов из организма. В этой связи, вероятно, правомочна концепция, согласно которой задержка уратов при использовании диуретиков имеет вначале внепочечное, а затем — почечное происхождение [62].

В литературе встречаются указания на способность диуретиков увеличивать образование мочевой кислоты [7, 13, 63]. В одной из приведенных работ, например, обнаружено ослабление гипоурикемического действия аллопуринола, известного ингибитора синтеза пуринов, в присутствии фуросемида [63]. Определенные возможности здесь могут возникнуть в связи с дальнейшим изучением патогенеза подагры, особенно с учетом появившихся сведений относительно иммунных нарушений, сопровождающих развитие гиперурикемии [14—16]. В этом контексте даже весьма предположительный взгляд на диуретики как на препараты, способные вмешиваться в процессы иммуногенеза (достаточно вспомнить такие побочные эффекты диуретической терапии как тубулоинтерстициальный нефрит, гематологические или кожные проявления), выглядит перспективным. К сожалению, пока данный вопрос остается совершенно неизученным, а любые предположения на этот счет выглядят в значительной мере умозрительными. Так что приходится согласиться с мнением, что сегодня не определено клиническое значение веществ, действующих иначе, чем через повышение экскреции уратов [39].

Современное же состояние вопроса позволяет считать гиперурикемическое действие диуретиков следствием почечных эффектов препаратов.

До начала обсуждения влияний диуретиков на почечный транспорт уратов попытаемся разобраться в том, как этот процесс осуществляется в почках человека. Следует отметить, что это вопрос очень непростой и во многом до сих пор спорный. Сложность заключается, в первую очередь, в том, что почечный транспорт уратов имеет различную направленность у разных животных. По классическим представлениям у птиц и рептилий клетки нефрона способны переносить ураты лишь в экскреторном направлении (из крови в просвет канальца), а для млекопитающих, по-видимому, более характерен реабсорбционный транспорт (из канальца в кровь) или сосуществование обоих видов переноса [21, 38, 52]. Вопрос о направленности почечного транспорта уратов у человека решен не до конца, что связано, главным образом, с невозможностью применения ряда методик (микропункция и микроперфузия канальцев, опыты с остановленным мочетоком) в экспериментах на людях [4].

Внимательный анализ литературы свидетельствует в пользу того, что у человека пример-

но 90% профильтровавшейся мочевой кислоты подвергается реабсорбции в проксимальных канальцах почек. При этом значительная ее часть переносится с помощью активного переносчикового транспорта и в определенной степени является натрий-зависимой. Не исключено, что небольшой компонент реабсорбционного транспорта осуществляется путем пассивной диффузии. На эту возможность указывает факт увеличения экскреции уратов у людей при подщелачивании мочи с помощью бикарбоната натрия или ингибитора карбоангидразы ацетазоламида [71]. Затем в нижнем отделе проксимальных канальцев, вероятно, происходит небольшая секреция мочевой кислоты, выявить которую, впрочем, удается у здоровых добровольцев лишь при условии внутривенной уратной нагрузки. Однако, несмотря на определенные сомнения, полностью отрицать наличие канальцевой экскреции уратов у человека было бы неверно [22, 27, 49]. Кроме того, у пациентов в условиях гиперурикемии, вероятнее всего, и создаются условия, подобные экспериментам с уратной нагрузкой, что способствует проявлению канальцевой экскреции мочевой кислоты. Как бы то ни было, для обсуждения механизмов гиперурикемического действия диуретиков следует, по-видимому, принять за основу известную теорию А.В. Gutman и соавт. [38] о трехкомпонентном (фильтрация—реабсорбция—секреция) почечном транспорте уратов у человека.

Начнем рассмотрение вопроса с нарушений электролитного баланса как одной из возможных причин гиперурикемии. Существует мнение, что для обеспечения активного секреторного переноса уратов необходимы ионы калия. По крайней мере, в экспериментах на изолированных перфузируемых почечных канальцах змей, у которых секреция является преобладающим механизмом почечного транспорта уратов, указанный процесс резко угнетался в отсутствие в среде ионов калия [59]. Это позволило высказать мнение о наличии связи между активной секрецией уратов и содержанием калия в клетках канальцев. Поэтому логичным выглядит предположение о том, что многие диуретики, вызывая гипокалиемию, создают условия для угнетения почечной секреции мочевой кислоты и, таким образом, обеспечивают рост ее плазменной концентрации. Косвенным подтверждением такой возможности является то, что при применении калийсберегающих диуретиков гиперурикемия, как правило, не развивается [35, 42]. Существует, однако, и другая точка зрения. Так, длительное использование спиронолактона приводило к развитию гиперурикемии у 40% пациентов с гипертензией, причем повышение плазменной концентрации уратов

всегда сочеталось с гиперкалиемией [2]. Так что до сих пор роль калия в патогенезе развития диуретической гиперурикемии остается не до конца понятной.

Более очевидными, на наш взгляд, являются две другие причины: конкурентное подавление диуретиками почечной секреции уратов и увеличение их реабсорбции в ответ на вызываемую диуретиками потерю жидкости.

Рассмотрим первую причину. Как известно, в клетках проксимальных отделов почечных канальцев сосуществуют две системы активного секреторного переноса: одна — для транспорта органических анионов, другая — катионов. Перенос в обеих системах осуществляется с помощью белков-переносчиков, а внутри каждой из них происходит конкуренция за секрецию в зависимости от комплементарности молекул секретируемых соединений и молекул переносчика. Относительно биологической роли описываемых систем секреторного транспорта существует мнение, высказанное Е.Б.Берхиным [1] о том, что они носят адаптивный характер и предназначены для удаления из организма, в первую очередь, чужеродных веществ. Что касается мочевой кислоты, хотя полного единодушия в этом вопросе нет, большинство авторов все же считают, что секреция уратов у человека осуществляется одной из этих систем, а именно, системой транспорта органических анионов. Возможно, этот перенос «включается» в условиях гиперурикемии, когда уровень плазменной концентрации мочевой кислоты достигает определенной пороговой величины. А если это так, то в условиях совместного введения с легко секретируемыми веществами, такими как парааминогиппурат (ПАГ), кардиотраст, фенолрот и др., секреция, а значит и экскреция уратов должны уменьшаться. Именно этот факт и был отмечен в многочисленных экспериментах на птицах, кроликах, беспородных собаках, различных видах, а также — на людях [20, 32—34, 44, 48, 50, 51, 53, 58, 81, 82]. Кроме того, на почечных срезах кроликов было показано, что накопление клетками уратов угнеталось добавлением ПАГ [57], а другие секретируемые вещества уменьшали накопление как ПАГ, так и уратов. Хотя следует, видимо, считаться с данными о том, что почечная секреция уратов и ПАГ осуществляется различными механизмами [22, 24, 49].

Напомним, что многие лекарственные препараты покидают организм, не только фильтруясь в клубочках, но и активно секретируясь в почечных канальцах. Так, во многом благодаря уже упомянутой системе транспорта органических анионов выделяются из организма пенициллины, салицилаты, барбитураты и, что особенно важно, практически все некалийсберега-

ющие диуретики. Таким образом, вполне логичным выглядит предположение об угнетающем действии диуретиков на канальцевую секрецию уратов в почках человека. Это действие может быть обусловлено конкуренцией за переносчик в пределах системы секреторного транспорта органических анионов.

Уже первые прямые эксперименты, посвященные изучению влияния диуретиков на почечный транспорт уратов, выявили парадоксальную картину. Оказалось, что в различных ситуациях диуретики могут оказывать как гиперурикемическое (что ожидалось), так и урикозурическое (что было неожиданным) действие. В ставшей классической работе F.E.Demartini и соавт. [25] длительный прием хлортиазида давал антиурикозурический эффект с параллельным повышением концентрации мочевой кислоты в плазме крови. Однократное же внутривенное введение 500 мг того же препарата пациентам с различными заболеваниями приводило к значительному росту выделения уратов с мочой без изменений их плазменного содержания. Это парадоксальное действие очень напоминало давно известное двухфазное влияние салицилатов, пиразолонов, никотиновой и оксibenзойной кислот и могло означать следующее: длительное пероральное применение диуретиков в небольших дозах приводит к угнетению канальцевой секреции, а однократное внутривенное введение больших доз ослабляет процесс реабсорбции уратов.

Для понимания второго механизма напомним, что выделение воды и целого ряда веществ, реабсорбция которых осуществляется в проксимальных отделах канальцев почек, в определенной степени зависит от объема, осмотичности и скорости тока жидкости по канальцам. Давно установлено, например, что внутривенная инфузия солевых растворов приводит к значительному снижению фракционной реабсорбции солей (в первую очередь натрия) и воды в проксимальных канальцах почек [28]. В результате этого реабсорбция натрия может уменьшаться на 30—40%, а его фракционная экскреция, соответственно, значительно возрастать. Примечательно, что в приведенной выше работе наблюдавшийся эффект не зависел от изменений скорости клубочковой фильтрации и/или секреции вазопрессина. Подобные результаты были получены и другими исследователями [60, 65, 69, 73]. Попутно заметим, что во время значительного увеличения объема жидкости в организме уменьшается также реабсорбция кальция, магния, калия, хлора, глюкозы, фосфатов. Принято считать, что это уменьшение обусловлено снижением процессов проксимальной реабсорбции. Приведенные факты

заставили изучить влияние объемной экспансии и изменений скорости тока жидкости по канальцам на почечный транспорт мочевой кислоты. Были получены данные, со всей очевидностью показавшие, что такое влияние существует. Экспансия внеклеточных объемов приводила к развитию урикозурии за счет снижения реабсорбции уратов [17, 23, 26, 36]. Аналогичный результат наблюдался на пике мочегонного эффекта после однократного введения больших доз диуретиков, очевидно, вследствие ускорения тока по канальцам значительных объемов жидкости [8—10, 41, 64, 68].

Соответственно, можно было ожидать, что противоположные ситуации, связанные с потерями значительных объемов жидкости, должны привести к компенсаторному увеличению реабсорбции в проксимальных канальцах. Полученные данные подтвердили эти ожидания. Так, в результате снижения внеклеточного объема, обусловленного массивной кровопотерей или предварительным применением больших доз осмотических и петлевых диуретиков, наблюдалось усиление почечной реабсорбции глюкозы, аминокислот и фосфатов [3, 5, 6, 43, 65, 70]. Когда же потери жидкости активно возмещались или предупреждались, отмеченное выше действие, как правило, не развивалось [11, 31, 72]. Наконец, прямые эксперименты с использованием метода микропункции почечных канальцев показали, что в условиях гидропении, вызванной применением петлевых диуретиков, происходит компенсаторное повышение реабсорбции натрия и воды в проксимальных канальцах [29, 78].

Примечательно, что гидропения, искусственно создаваемая различными экспериментальными приемами или развившаяся в результате длительного использования диуретиков, приводит к уменьшению экскреции уратов. Причиной этого является усиление проксимальной реабсорбции последних, что и способствует росту концентрации в плазме, т.е. развитию гиперурикемии [25, 31, 79]. Не углубляясь в тонкости теоретических дискуссий, отметим, что некоторые исследователи считают выявленную закономерность подтверждением наличия связи между почечным транспортом уратов и натрия [23, 79], другие же видят зависимость между переносом уратов и изменениями скорости объемного тока жидкости по канальцам [26, 31]. В любом случае, более понятными становятся результаты «старых» клинических наблюдений, когда длительное назначение хлортиазида больным с нарушениями кровообращения и сопутствующей подагрой приводило к уменьшению экскреции уратов и усилению гиперурикемии лишь при отсутствии контроля за диурезом. Когда же диурез поддерживался на до-

статочно высоком уровне, изменений содержания мочевой кислоты в плазме крови не происходило [72]. Так что, по-видимому, следует признать справедливым мнение о том, что именно с уменьшением объема циркулирующей в организме жидкости, вследствие применения диуретиков, связано увеличение плазменного содержания ряда метаболитов, в том числе и мочевой кислоты [12].

Подводя итоги обзора, можно заключить, что гиперурикемия, являющаяся частым побочным эффектом диуретиков, обусловлена изменениями почечного транспорта мочевой кислоты. Причинами этих изменений следует считать конкурентное угнетение канальцевой секреции уратов, а также усиление их реабсорбции в ответ на значительные потери организмом жидкости в результате длительной диуретической терапии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Берхин Е.Б. Секреция органических веществ в почке.—Л.: Наука, 1979.—160 с.
2. Бокарев И.Н., Баранова Н.В. Осложнения терапии верошпином // Клин. мед.—1987.—Т. 65, № 9.—С. 104—108.
3. Брюханов В.М. Регуляция канальцевой реабсорбции глюкозы в почках: Автореф. дис. ... докт. мед. наук.—Барнаул, 1984.
4. Варшавский Б.Я., Зверев Я.Ф. Почечный транспорт уратов // Регуляция функции почек и водно-солевого обмена.—Барнаул, 1978.—Вып. V.—С. 24—40.
5. Воронцов В.В. Влияние фуросемида и этакриновой кислоты на выделение глицина с мочой у собак // VI Всес. конф. по физиол. почек и водн.-сол. обмена.—Новосибирск, 1981.—С. 66.
6. Воронцов В.В., Аладышев А.В. Влияние некоторых диуретиков на выделение глицина почками у собак // Фармакол. и токсикол.—1982.—Т. 45, № 6.—С. 52—54.
7. Глезер Г.А. Диуретики.—М.: Интербук, 1993.—352 с.
8. Зверев Я.Ф. Влияние фуросемида на транспорт органических веществ в почках // Бюл. exper. биол.—1977.—Т. 84, № 10.—С. 436—438.
9. Зверев Я.Ф. Влияние дихлотиазида на транспорт органических веществ в почках // Фармакол. и токсикол.—1978а.—Т. 41, № 1.—С. 69—72.
10. Зверев Я.Ф. Влияние этакриновой кислоты на транспорт органических веществ в почках // Регуляция функции почек и водно-солевого обмена.—Барнаул, 1978б.—Вып. V.—С. 80—85.
11. Зверев Я.Ф. Внепочечные причины повышения канальцевого транспорта глюкозы у собак в условиях значительной потери жидкости, вызванной диуретиками // Физиол. почки и водн.-сол. обмена. Симпоз., посвящ. 100-летию А.Г.Гиниевского.—Новосибирск, 1995.—С. 36.
12. Кукес В.Г., Ших Е.В. Клинико-фармакологические подходы к применению лазикса // Анестезиология.—1995.—№ 5.—С. 40—44.
13. Левинзон А.М., Глезер Г.А., Курилова Л.П. Влияние гипотиазида и фуросемида на некоторые виды обмена веществ при артериальной гипертензии // Сов. мед.—1986.—№ 6.—С. 78—80.
14. Николенько Ю.И., Синяченко О.В., Дядык А.И. и др.

Изменение некоторых иммунологических показателей при подагре // Клин. мед.—1987.—Т. 65, № 3.—С. 118—122.

15. Николенько Ю.И., Синяченко О.В., Дядык А.И. Иммунодефицит, связанный с недостатком ферментов пуринового обмена // Иммунология.—1988.—№ 1.—С. 19—23.

16. Синяченко О.В., Николенько Ю.И., Дядык А.И. Участие иммунологических механизмов в патогенезе подагры // Ревматология.—1987.—№ 1.—С. 47—52.

17. Abramson R.G., Katz J.H., Maesaka J.K., Levitt M.F. Uric acid transport in rat kidney // J. Clin. Invest.—1973.—Vol. 52, № 6.—P. 1a.

18. Aronoff A. Acute gouty arthritis precipitated by chlorothiazide // New Engl. J. Med.—1960.—Vol. 262.—P. 767—769.

19. Aronoff A., Barkum H. Hyperuricemia and acute gouty arthritis precipitated by thiazide diuretics // Canad. Med. Ass. J.—1961.—Vol. 84.—P. 1181—1186.

20. Berger L., Yu T.F., Gutman A.B. Effect of drugs that alter uric acid excretion in man on uric acid clearance in the chicken // Amer. J. Physiol.—1960.—Vol. 198, № 3.—P. 575—580.

21. Berliner R.W.J., Hilton G., Yu T.F., Kennedy T.J. The renal mechanism for urate excretion in man // J. Clin. Invest.—1950.—Vol. 29.—P. 396—401.

22. Boner G., Steele T.H. Relationship of urate and p-aminohippurate secretion in man // Amer. J. Physiol.—1973.—Vol. 225, № 1.—P. 100—104.

23. Cannon P.J., Svahn D.S., Demartini F.E. The influence of hypertonic saline infusions upon the fractional reabsorption of urate and other ions in normal and hypertensive man // Circulation.—1970.—Vol. 41, № 1.—P. 97—108.

24. Dantzer W.H. PAH transport by snake proximal renal tubules: differences from urate transport // Amer. J. Physiol.—1974.—Vol. 226, № 3.—P. 634—641.

25. Demartini F.E., Healey L.A., Laragh J.H. Effect of chlorothiazide on the renal excretion of uric acid // Amer. J. Med.—1962.—Vol. 32.—P. 572—577.

26. Diamond H., Meisel A. Influence of volume expansion, serum sodium and fractional excretion of sodium on urate excretion // Pflug. Arch.—1975.—Bd. 356.—S. 47—57.

27. Diamond H.S., Sharon E. Evidence for a post-secretory reabsorptive site for uric acid in man // Purine Metab. Man.—New York-London, 1974.—P. 745—749.

28. Dirks J.H., Cirkse W.J., Berliner R.W. The effect of saline infusion on sodium reabsorption by the proximal tubule of the dog // J. Clin. Invest.—1965.—Vol. 44, № 7.—P. 1160—1170.

29. Dirks J.H., Cirkse W.J., Berliner R.W. Micropuncture study of the effect of various diuretics on sodium reabsorption by the proximal tubules of the dog // J. Clin. Invest.—1966.—Vol. 45, № 12.—P. 1875—1886.

30. Dollery C.T., Parry E.H.O., Young D.S. Diuretic and hypotensive properties of ethacrynic acid: a comparison with hydrochlorothiazide // Lancet.—1964.—Vol. 1.—P. 947—952.

31. Engle J.E., Steele T.H. Variation of urate excretion with urine flow in normal man // Nephron.—1976.—Vol. 16.—P. 50—56.

32. Fanelli G.M., Bohn D., Stafford S. Functional characteristics of renal urate transport in the Cebus monkey // Amer. J. Physiol.—1970.—Vol. 218.—P. 627—637.

33. Fanelli G.M., Bohn D., Reilly S.S., Weiner I.M. Effect of mercurial diuretics on renal transport of urate in the chimpanzee // Amer. J. Physiol.—1973.—Vol. 224, № 5.—P. 985—992.

34. Fanelli G.M., Weiner I.M. Bidirectional renal urate transport in the chimpanzee. Effects of drugs on secretory and reabsorptive fluxes // Progr. Biochem. Pharmacol.—1974.—Vol. 9.—P. 163—173.

35. Giancarlo S., Alberto G., Domenico D.G. Effetti del tri-

amterene e dell'associazione triamterene-idroclorotiazide sul metabolismo uratico in soggetti senili // Clin. terap.—1966.—Vol. 38, № 6.—P. 529—541.

36. Greger R., Lang F., Deetjen P. Urate handling by the rat kidney. IV. Reabsorption in the loops of Henle // Pflug. Arch.—1974.—Bd. 352, № 2.—S. 115—120.

37. Gurwitz J.H., Kalish S.C., Bohn R.L. et al. Thiazide diuretics and the initiation of anti-gout therapy // J. Clin. Epidemiol.—1997.—Vol. 50, № 8.—P. 953—959.

38. Gutman A.B., Yu T.F., Berger L. Tubular secretion of urate in man // J. Clin. Invest.—1959.—Vol. 38, № 10, Part 1.—P. 1778—1781.

39. Higashino K., Moriwaki Y. Pharmacological agents affecting uric acid metabolism // Nippon Rinsho.—1996.—Vol. 54, № 12.—P. 3364—3368.

40. Hirai A., Saitoh Y. Hypertension and hyperuricemia // Nippon Rinsho.—1996.—Vol. 54, № 12.—P. 3283—3288.

41. Johnson D.R., Foulkes E.C. Localisation of urate and phosphate reabsorption in the mongrel dog kidney // Proc. Soc. Exp. Biol. Med.—1973.—Vol. 143, № 4.—P. 1180—1182.

42. Johnson M.W., Mitch W.E. The risks of asymptomatic hyperuricaemia and the use of uricosuric diuretics // Med. Progr.—1982.—Vol. 9, № 3.—P. 65—68.

43. Jones C.E., Crowell J.W., Smith E.E. Significance of increased blood uric acid following extensive hemorrhage // Amer. J. Physiol.—1968.—Vol. 214, № 6.—P. 1374—1377.

44. Josephson B., Ek J., Bucht H. et al. The competition between p-amino-hippuric acid (PAH) and diodrast for renal excretion and extraction // J. Clin. Invest.—1953.—Vol. 32.—P. 1184—1191.

45. Kelley W.N., Grobner W., Holmes E. Current concepts in the pathogenesis of hyperuricemia // Metabolism.—1973.—Vol. 22, № 7.—P. 939—959.

46. Klingenberg J.K., Kippen I., Bluestone R. Hyperuricemic nephropathy: pathologic features and factors influencing urate deposition // Nephron.—1975.—Vol. 14, № 1.—P. 88—98.

47. Laragh J.H., Heinemann H.O., Demartini F.E. Effect of chlorothiazide on electrolyte transport in man // J.A.M.A.—1958.—Vol. 166.—P. 145—152.

48. Lemieux G., Vinay P., Gougoux A., Michaud G. Nature of the uricosuric action of benziodarone // Amer. J. Physiol.—1973.—Vol. 224, № 6.—P. 1440—1449.

49. Meisel A.D., Diamond H.S. Inhibition of probenecid uricosuria by pyrazinamide and para-aminohippurate // Amer. J. Physiol.—1977.—Vol. 232, № 3.—P. F222—F226.

50. Moller J.V. The relation between secretion of urate and p-aminohippurate in the rabbit kidney // J. Physiol. (Lond).—1967 a.—Vol. 192, № 2.—P. 505—517.

51. Moller J.V. The renal accumulation of urate and p-aminohippurate in the rabbit // J. Physiol. (Lond).—1967 b.—Vol. 192.—№ 2.—P. 519—527.

52. Mudge G.H., Mc Alary B., Berndt W.O. Renal transport of uric acid in the guinea pig // Amer. J. Physiol.—1968.—Vol. 214, № 4.—P. 875—879.

53. Nolan R.P., Foulkes E.C. Studies of renal urate secretion in the dog // J. Pharmacol. Exp. Ther.—1971.—Vol. 179, № 2.—P. 429—437.

54. Noordzij T.C., Leunissen K.M., Vanttoff J.P. Renal handling of urate and the incidence of gouty arthritis during cyclosporine and diuretic use // Transplantation.—1991.—Vol. 52, № 1.—P. 64—67.

55. Oren B.G., Rich M., Belle M.S. Chlorothiazide (diuril) as a hyperuricaemic agent // J.A.M.A.—1958.—Vol. 168.—P. 2128—2129.

56. Peterseim U., von Gizycki-Niehaus B., Schattenkirchner M., Meurer M. Gout tophi and Heberden nodules in hyperuricemia // *Hautarzt*.—1994.—Vol. 45, № 11.—P. 799—802.
57. Platts M.M., Mudge J.H. Accumulation of uric acid by slices of kidney cortex // *Amer. J. Physiol.*—1961.—Vol. 200, № 2.—P. 387—392.
58. Quebbemann A.J. Renal synthesis of uric acid // *Amer. J. Physiol.*—1973.—Vol. 224, № 6.—P. 1398—1402.
59. Randle H.W., Dantzer W.H. Effects of K and Na on urate transport by isolated perfused snake renal tubules // *Amer. J. Physiol.*—1973.—Vol. 225, № 5.—P. 1206—1214.
60. Robson A.M., Srivastava P.L., Bricker N.S. The influence of saline loading on renal glucose absorption in the rat // *J. Clin. Invest.*—1968.—Vol. 47.—P. 329—335.
61. Saito I., Misumi J., Kondo K. et al. Effects of furosemide and chlorothiazide on blood pressure and plasma renin activity // *Cardiov. Res.*—1976.—Vol. 10, № 2.—P. 149—152.
62. Schirmeister J., Man N.K., Hallauer W. Lactat und Harnsaureretention nach oralen Diuretikagaben beim Menschen // *Klin. Wschr.*—1967.—Bd. 45.—S. 1219—1220.
63. Schirmeister J., Man N.K., Hallauer W. Study on renal and extrarenal factors involved in the hyperuricemia induced by furosemide // *Progr. in Nephrol.*—Berlin, 1969.—P. 59—63.
64. Schirmeister J., Willmann H. Über die Harnsaure- und andere Clearances nach intravenöser Gabe von Furosemid beim Menschen // *Klin. Wschr.*—1964.—Bd. 42, № 13.—S. 623—628.
65. Schultze K.G., Berger H. The influence of GFR and sodium expansion on TMG of the dog kidney // *Kidney Intern.*—1973.—Vol. 3, № 5.—P. 291—297.
66. Scott J.T. Drug-induced gout // *Ballier. Clin. Rheumatol.*—1991.—Vol. 5, № 1.—P. 39—60.
67. Scott J.T., Higgins C.S. Diuretic induced gout: a multifactorial condition // *Amer. Rheum. Dis.*—1992.—Vol. 51, № 2.—P. 259—261.
68. Skeith M.D., Healey L.A. Urate clearance in Cebus monkeys // *Amer. J. Physiol.*—1968.—Vol. 214.—P. 582—584.
69. Steele T.H. Increased urinary phosphate excretion following volume expansion in normal man // *Metabolism*.—1970.—Vol. 19.—P. 129—139.
70. Steele T.H. Dual effect of potent diuretics on renal handling of phosphate in man // *Metabolism*.—1971.—Vol. 20.—P. 749—760.
71. Steele T.H., Manuel M.A., Boner G. Diuretics, urate excretion and sodium reabsorption: effect of acetazolamide and urinary alkalization // *Nephron*.—1975.—Vol. 14, № 1.—P. 48—61.
72. Strejcek J. Vliv chlorothiazidu na Vylucovani Kyseliny mocove ledvinami // *Vnitřní lékař.*—1962.—Vol. 8, № 10.—P. 1087—1097.
73. Suki W.N., Martinez-Maldonado M., Rouse D., Terry A. Effect of expansion of extracellular fluid volume on renal phosphate handling // *J. Clin. Invest.*—1969.—Vol. 48, № 10.—P. 1888—1894.
74. Tobiasch B. Die Hyperuricämie // *Hippokrates*.—1976.—Bd. 47, № 3.—S. 254—261.
75. Waller P.C., Parnell L., Ramsay L.E. Factors predisposing to acute gout in diuretic-treated hypertension // *Brit. J. Clin. Pharmacol.*—1986.—Vol. 22, № 2.—P. 205—206.
76. Waller P.C., Ramsay L.E. Predicting acute gout in diuretic-treated hypertensive patients // *J. Hum. Hypertens.*—1989.—Vol. 3, № 6.—P. 457—461.
77. Warshaw L.J. Acute attacks of gout precipitated by chlorothiazide-induced diuresis // *J.A.M.A.*—1960.—Vol. 172.—P. 802—806.
78. Weiner M.W., Weinman E.J., Kashgarian M., Hayslett J.P. Accelerated reabsorption in the proximal tubule produced by volume depletion // *J. Clin. Invest.*—1971.—Vol. 50.—P. 1379—1385.
79. Weinman E.J., Eknayan G., Suki W.N. The influence of the extracellular fluid volume on the tubular reabsorption of uric acid // *J. Clin. Invest.*—1975.—Vol. 55, № 2.—P. 283—292.
80. Williamson P.J., Ene M.D., Roberts C.J.C. Effects of azapropazone and furosemide on renal sodium and urate excretion // *Brit. J. Clin. Pharmacol.*—1984.—Vol. 17, № 2.—P. 217.
81. Yu T.F., Dayton P.G., Gutman A.B. Mutual suppression of the uricosuric effect of sulfinpyrazone and salicylate: a study in interactions between drugs // *J. Clin. Invest.*—1963.—Vol. 42.—P. 1330—1339.
82. Zins G.R., Weiner J.M. Bidirectional urate transport limited to the proximal tubule in the dogs // *Amer. J. Physiol.*—1968.—Vol. 215.—P. 411—422.

Поступила в редакцию 18.05.99 г.

© З.В.Светлова, Н.Н.Смирнова, 1999
УДК 612.462.1:616.37-006.2

З.В.Светлова, Н.Н.Смирнова

ФУНКЦИЯ ПОЧЕК ПРИ МУКОВИСЦИДОЗЕ

Z.V. Svetlova, N.N. Smirnova

RENAL FUNCTION IN CYSTIC FIBROSIS

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

Ключевые слова: почки, муковисцидоз, секреция хлора.

Key words: kidneys, cystic fibrosis, chloride secretion.

Муковисцидоз (МВ), или кистозный фиброз поджелудочной железы, — одно из самых распространенных наследственных заболеваний. В среднем считается, что носительство гена МВ встречается 1:25, браки между носителями — 1:625, рождение больных — 1:2500 (в разных странах — от 1:1000 до 1:9000) [1]. Частота его в последние годы растет [3]. В клинической картине МВ преобладают изменения со стороны дыхательной и пищеварительной систем. У небольшой части больных на первый план выступает поражение печени. Изменения структуры и функции почек при МВ изучены значительно меньше. Между тем основные звенья патогенеза заболевания — поражение экзокринных желез, нарушение электролитного и кислотно-основного равновесия — не дают возможности почкам остаться вне патологического процесса. Открытие специфического белка — трансмембранного муковисцидозного переносчика хлора (ТМПХ), аномальная структура которого из-за генной мутации лежит в основе МВ, послужило практической предпосылкой для изучения механизмов секреции тубулярного эпителия. Применение метода гель-блот-гибридизации РНК с ДНК позволило доказать, что экспрессия ТМПХ, специфичного для определенных тканей, коррелирует со степенью патологических изменений этих тканей у больных с МВ. Наиболее интенсивная экспрессия mРНК ТМПХ имела место в тканях поджелудочной железы, носовых полипов, легких, в толстой кишке, потовых железах, планцете, печени, но в наибольшей степени — в почках [28].

Нормальная почка фильтрует примерно 23 моль Cl^- в сутки. С мочой экскретируется только 1% этого количества. 99% профильтрованного хлора реабсорбируется в разных сегментах нефрона. Основная роль в этом процессе принадлежит проксимальным канальцам (50—60%), в толстом сегменте восходящего колена петли Генле всасывается 20—30%, в дис-

тальных канальцах — 5—10%, а оставшиеся несколько процентов реабсорбируются в собирательных трубках [15]. Механизмы реабсорбции хлора гетерогенны. Наряду с реабсорбцией доказано существование механизмов секреции Cl^- . В клеточных культурах и в интактных почечных канальцах млекопитающих обнаружены специализированные «хлор-секретирующие клетки». Несмотря на их малочисленность, эти клетки служат модуляторами интенсивности турбулярной реабсорбции. Секреция Cl^- тесно связана с обработкой ионов HCO_3^- , Na^+ , K^+ и Ca^{++} в нефроне.

Наряду с МВ, в настоящее время говорят еще по крайней мере о 2 видах патологии, связанных с нарушениями эпителиальной секреции Cl^- , — аутосомно-доминантный поликистоз почек и «болезнь одной клетки» (one cell disease) [50].

Трансэпителиальная секреция Cl^- изучена на клеточных культурах почки собаки породы Madin-Darby Canine (МДСК) [12]. Блок трансмембранных транспортеров универсален и обеспечивает секрецию Cl^- в секреторных клетках и других тканей [23]. Он состоит из 4 элементов: апикальный проводник Cl^- , базолатеральная Na , K -АТФаза, Na , K -2 Cl -котранспортер, чувствительный к петлевым диуретикам и Na , K -насос, генерирующий трансэпителиальную секрецию Cl^- . Все 4 элемента тесно связаны функционально. Секреция Cl^- состоит из двух этапов. Вначале Cl^- аккумулируется на базолатеральной поверхности с помощью котранспортера, чувствительного к петлевым диуретикам, затем электродиффузией проникает через хлорные каналы на апикальной мембране. Поскольку функционирование котранспортера не меняет электрический заряд, поток электронов идет через базолатеральную мембрану за счет Na , K -насоса и благодаря потере K через K -каналы, чувствительные к изменению внутриклеточной концентрации Ca^{++} [37].

В МДСК-эпителии уровень базального трансэпителиального транспорта низкий. Внутриклеточную циркуляцию Cl^- стимулируют адреналин, экзогенная АТФ и простагландины (ПГЕ_1). Наиболее эффективным стимулятором секреции Cl^- через апикальную мембрану является адреналин. Он увеличивает внутриклеточную концентрацию цАМФ (через β -адренорецепторы [31]) и мобилизует внутриклеточный Ca^{++} (через α_1 - и α_2 -адренорецепторы [48]). Показано, что множество агонистов, стимулирующих выработку цАМФ, обеспечивают секрецию Cl^- через апикальную мембрану. Однако эффективность стимуляторов цАМФ, не активирующих выход Ca^{++} из цитозоля в протоплазму клетки, значительно уступает адреналину. В качестве агонистов апикальной секреции Cl^- изучены ПГЕ_1 , вазопрессин, вазоактивный интестинальный пептид (ВИП), форсколин, изопреналин. Блокирует Cl^- -каналы на апикальной мембране МДСК-эпителия 5-нитро-2(3-фенилпропиламино-)бензойная кислота (НФПБ) [35].

Как уже упоминалось, работа Na , K -2 Cl -ко-транспортера, чувствительного к петлевым диуретикам, имеет первостепенное значение для аккумуляции Cl^- у базолатеральной мембраны, а значит — для трансэпителиальной секреции Cl^- .

Данных о том, что активность этого котранспортера стимулируется агентами, повышающими внутриклеточную концентрацию цАМФ или Ca^{++} , не получено [34]. Направление транспорта определяется суммой зарядов ионов Na^+ , K^+ и 2 Cl^- [21]. Перемещение ионов котранспортеров через базолатеральную мембрану может быть усилено активацией проводников K^+ , снижением внутриклеточной концентрации K^+ и гиперполяризацией базолатеральной мембраны за счет стимуляции выхода Ca^{++} из цитозоля [27].

Секреции Cl^- в значительной степени способствует активизация базолатеральных K^+ -каналов. Большое число исследований доказало, что активизация K -каналов в МДСК-клетках происходит за счет мобилизации внутриклеточного Ca^{++} . К агентам, стимулирующим K -секрецию, относятся серотонин, брадикинин, ацетилхолин, экзогенная АТФ, адреналин [4, 22, 24].

В секреторных МДСК-клетках доказано существование обмена ионов $\text{Na}^+ - \text{H}^+$ [30] и $\text{Cl}^- - \text{HCO}_3^-$ [12]. Обмен $\text{Na}^+ - \text{H}^+$ происходит на базолатеральных мембранах [30], а локализация обмена $\text{Cl}^- - \text{HCO}_3^-$ еще нуждается в уточнении. По аналогии с панкреатическими железами, секретирующими бикарбонат путем его обмена на Cl^- , этот процесс, очевидно, идет на апикальной мембране [35]. Этот факт подтверждает участие секреции Cl^- в кислоторегулирующей функции почки.

Некоторые агонисты, стимулирующие сек-

рецию Cl^- в МДСК-эпителии, повышают натрийурез в интактных почках. К таковым относятся простагландины [9], кинины [33] и ацетилхолин [46]. Механизм этого варианта натрийуреза на клеточном уровне остается не определенным.

Секреция Cl^- доказана в нескольких сегментах нефрона почки крысы и кролика. В проксимальном отделе секреция Cl^- сопряжена с реабсорбцией бикарбонатов, ингибирование которой, например, цианидами, вызывает снижение концентрации Cl^- на люминальной мембране [10]. В начальном участке дистального извитого канальца (300 мкм дистальнее macula densa) микропункционной методикой *in situ* у крыс доказана повышенная концентрация Cl^- на люминальной мембране [32]. Позже была показана активная секреция Cl^- в кортикальных собирательных трубчатках кролика [31], но только после того, как кролик получил с пищей большое количество бикарбоната калия.

На апикальной мембране, очевидно, существуют 2 или более типов каналов, секретирующих Cl^- , различающихся по степени проводимости. Муковисцидозный транспортер (ТМПХ), очевидно, является Cl^- -каналом с низкой проводимостью, активируемый цАМФ и протеинкиназой А и зависимый от процесса фосфорилирования мембраны [43]. Недавно ТМПХ был выделен и реконструирован на липидном бислое, где он продемонстрировал низкую проводимость 2 пС (пС—пикосимонс—единица проводимости каналов леточных мембран) [6]. ТМПХ может влиять на функцию других Cl^- -каналов [15].

Присутствие Cl^- -каналов, отличных от ТМПХ, на апикальных мембранах клеток почек нуждается в подтверждении и дальнейшем изучении их роли в секреции Cl^- . Появилось сообщение об открытии нового цАМФ-зависимого Cl^- -канала, расположенного на базолатеральной мембране эпителиальных секреторных клеток, являющегося, как считают, двойником ТМПХ и связанным с ним в 29%. В почках этот канал локализован, главным образом, в восходящем колоне петли Генле, дистальных канальцах и в меньшей степени в собирательных трубчатках [48].

ТМПХ в ткани почек, печени, сердца, кишечника, мозга можно выявить уже на ранних этапах онтогенеза [26]. К 12-й неделе гестации ТМПХ обнаружен на апикальной мембране почечного эпителия, а к 15-й неделе внутриутробного периода ТМПХ уже диффузно представлен в цитоплазме проксимальных канальцев петли Генле [14].

Внутри эпителиальной клетки ТМПХ располагается на апикальной мембране, а также в мембранах эндосомальных везикул. Локализация мутантной формы ТМПХ зависит от типа

мутации. Наиболее часто встречается мутация delP508, приводящая к утрате аминокислоты фенилаланина в 508-м положении молекулы ТМПХ. Данная мутация встречается в странах Европы в 80% случаев МВ, в России — до 50% [1]. При этом варианте ТМПХ располагается диффузно в эндоплазматическом ретикулуле [50], прикреплен к нему и не может продвигаться к плазматической мембране [25], свертывается в складки и разрушается внутри эндоплазматического ретикулула [13].

Данные о функциональном состоянии почек при МВ довольно противоречивы. Так, некоторые исследователи [8, 41] отмечали увеличение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) у больных с МВ. В других наблюдениях СКФ определялась как нормальная или пониженная [38]. Упоминается об увеличении как СКФ, так и почечного плазмотока [5], что связывается с повышением проксимальной канальцевой реабсорбции натрия. Заслуживает внимания сообщение о повышении содержания лития в сыворотке крови и о снижении почечной экскреции лития у больных с МВ, поскольку литий и натрий имеют схожие транспортные системы в почках [11]. Уже в 1971 г. была обнаружена сниженная способность почки у больных с МВ к разведению, указывающая на повышенную реабсорбцию NaCl [38]. Более поздние работы [8] подтвердили эти данные и, более того, нашли, что базальная экскреция NaCl с мочой была низкой, а ответ почки на оральную и внутривенную нагрузку натрием был заметно ослаблен. Эта неспособность увеличивать выделение с мочой NaCl при МВ не связана с дефицитом хлористого натрия в организме и не имеет отношения к уровню альдостерона в плазме.

Последующие работы [41] с использованием техники клиренса хлорида лития для определения проксимальной реабсорбции NaCl показали, что проксимальная тубулярная реабсорбция NaCl значительно снижена при МВ. Это функциональное исследование подтверждает локализацию ТМПХ в проксимальном нефроне. У людей тубулярная секреция хлора, очевидно, значимо влияет на общий баланс между объемом NaCl, реабсорбируемого из гломерулярного фильтрата и его экскрецией с мочой.

В эксперименте показано, что при определенных условиях солевой нагрузки (увеличение NaCl и снижение KCl) происходит заметное увеличение площади мембраны дистальных собирательных трубочек (ДСТ), а точнее — клеток в верхнем сегменте дистальных трубочек [19]. Заметное увеличение активности Na, K-АТФазы и площади базолатеральных мембран в ДСТ расценивается как ответ на увеличение нагрузки и транспорта NaCl в этом сегмен-

те. Одно из возможных объяснений этого феномена следующее: ДСТ-клетки могут функционировать как клетки, секретирующие Cl^- , зависящие от базолатерального Na-насоса. Отмеченные структурные изменения могут также быть реакцией адаптации на увеличение трансэпителиальной секреции хлора.

Значительный интерес вызывают наблюдения, показавшие заметные изменения в ацидификации мочи после оральной нагрузки хлоридом аммония, у больных с МВ [42]. Общая концентрация CO_2 в плазме снижалась ниже 21 ммоль/л^{-1} до того, как было достигнуто максимальное значение pH мочи, что позволило предположить нарушение проксимальной реабсорбции бикарбоната.

Дополнительная реальная проблема для больных с МВ — низкий рост, замедленное созревание скелета и остеопороз [39], что можно связать с дисбалансом Ca^{++} / фосфаты в плазме. Экскреция фосфатов почками первично контролируется Ca^{++} / цАМФ-зависимыми механизмами, действующими в проксимальном канальце.

Во многих работах показано, что у пациентов с МВ существует повышенный риск возникновения уролитиаза и нефрокальциноза [8, 19, 45]. Так, при аутопсии 51 больного с МВ у 16 выявлен нефрокальциноз [4]. Наличие микроскопического нефрокальциноза доказано у 35 из 38 пациентов, в том числе — у 6 пациентов до 1 года жизни, включая 2 новорожденных и 1 мертворожденного ребенка [19]. Характерно, что микроскопическая картина не менялась с возрастом. Депозиты кальция размером от 1 до 15 мкм в основном локализовались в просвете канальцев или в перитубулярных зонах. При электронной микроскопии депозиты кальция выявлялись в митохондриях проксимальных извитых канальцев. В том же исследовании гиперкальциурия обнаружена у 5 из 14 больных с МВ, а у тех пациентов, у которых уровень экскреции кальция не выходит за пределы нормы, он все же был достоверно выше, чем в контрольной группе. Не все исследователи подтверждают наличие нарушений экскреции кальция через почку при МВ [7, 16]. Не существует единого представления о природе нефрокальциноза и нефролитиаза при МВ. Высказываются предположения о том, что эти нарушения связаны с изменением кислотно-основного состояния, вторичного по отношению к хронической бронхо-легочной патологии [45]. Не удалось доказать, что микроскопический нефрокальциноз при МВ связан с дефектом внутриклеточного обмена Ca^{++} , зависящего от кальмодулина [12]. По крайней мере при сравнительном определении кальмодулина иммуноре-

активным методом в трупных почках больных с МВ и пациентов, погибших от других причин, не получено достоверных различий и корреляций между выраженностью нефрокальциноза и содержанием кальмодулина. Тем не менее авторы не исключают возможности дефицита кальмодулина в почечной ткани и предполагают наличие в почках органоспецифического внутриклеточного кальций-связывающего белка.

Доказано, что у определенной части пациентов с МВ увеличена экскреция литогенных субстанций, таких как оксалат кальция, фосфат кальция и мочевая кислота, при снижении выделения цитратов — субстанций, увеличивающих коллоидные свойства мочи и препятствующие кристаллизации солей [17].

В настоящее время существует убедительный набор данных в поддержку представления о том, что при МВ нарушение секреции хлора, связанное с мутацией ТМПХ, вызывает значимые для гомеостаза изменения ряда парциальных функций почек: нарушение гломерулярно-тубулярного равновесия, снижение способности к разведению, проксимальный тубулярный ацидоз из-за нарушения выделения гидрокарбонатного аниона, сдвиги в балансе кальция. Эти изменения не могут быть отнесены к «вторичным», вызванным тяжелыми патологическими изменениями в дыхательной и пищеварительной системах. Они должны рассцениваться как фенотипические проявления генной патологии, какой является МВ. Дальнейшее изучение нарушений функций почек и разработка методов их коррекции внесут ценный вклад в увеличение продолжительности жизни больных с МВ.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Алферов В.П., Баранов В.С., Орлов А.В. и др. Муковисцидоз (клиника, лечение, диспансеризация, организация лечения): Метод. реком.—СПб., 1997.
- Желенина Л.А., Муковисцидоз у детей (клинико-генетические особенности, инфекционный процесс в легких, лечение): Автореф. дис...докт. мед. наук.—СПб., 1998.—41 с.
- Капранов Н.И., Каширский Н.Ю. Актуальные проблемы муковисцидоза // Педиатрия.—1998.—№ 1.—С. 61—66.
- Afoolian A., Molen M.V., Nord E. Differential effect of phorbol esters on PJE and bradykinin-induced elevation of Ca in MDCK cell // Amer.J.Physiol.—1989.—Vol. 256.—P.1135—1143.
- Assael B.M. Renal function in cystic fibrosis // Int.J.Pediatr.Nephrol.—1986.—Vol. 7, № 2.—P. 13—16.
- Bear C.E., Li C., Kartner N. et al. Purification and functional reconstitution of the cystic fibrosis transmembrane regulator [CFTR] // Cell.—1992.—Vol. 68.—P. 809—818.
- Bentur L., Kren E. Renal calcium handling in cystic fibrosis: lack of evidence for a primary renal defect // J.Pediatrics.—1990.—Vol. 116, № 4.—P. 556—560.
- Berg U., Kusgffsky E., Strandvi K.V. Renal function in CF with special reference to the renal sodium handling // Acta.Pediatr.Scand.—1982.—Vol. 71, № 5.—P. 833—838.
- Bolger P.M., Eisner J.M., Ramwell P.W., Slotkoff L.M. Effect of prostaglandin synthesis on renal function and renin release in the dog // Nature.—1976.—Vol. 259.—P. 244—245.
- Bomsztyk K. Chloride transport by rat renal proximal tubule: Effects of bicarbonate absorption // Amer.J.Physiol.—1986.—Vol. 250, № 6, pt. 2.—P.F 1046—1054.
- Breger N.P., Campbell N.R., Reisch H. et al. Reduced renal fractional excretion of lithium in cystic fibrosis // Brit. J.Clin.Pharmacol.—1996.—Vol. 41, № 2.—P. 157—159.
- Conper R., Bentur L., Kilfound J.P., Wolf P. Immunoreactive calmodulin in cystic fibrosis kidneys // Australian and New Zealand J. Med.—1993.—Vol. 23, № 5.—P. 484—488.
- Deruyt O., Burrow C.R., Schuwiebert E.M. et al. Developmental regulation of CFTR expression during human nephrogenesis // Amer. J. Physiol.—1996.—Vol. 271, № 3, pt 2.—P.F 723—735.
- Egan M., Flotte T., Aflone S. et al. Defective regulator of outwardly rectifying Cl-channels by protein kinase A corrected by insertion of CFTR // Nature.—1992.—Vol. 408.—P. 581—584.
- Greger R. Renal tubular chloride transport // Pediatric Nephrology.—1990.—Vol. 4, № 5.—P. 22—24.
- Hole R. Calcium excretion of the cystic fibrosis // J.Pediatrics.—1973.—Vol. 82, № 2.—P. 344—345.
- Hoppe B., Hesse A., Bromme S. et al. Urinary excretion substances in patients with cystic fibrosis: risk of urolithiasis? // Pediatric Nephrology.—1998.—Vol. 12, № 4.—P. 275—279.
- Kaissling B. Structural aspects of adaptive changes in renal electrolyte excretion // Amer. J. Physiology.—1982.—Vol. 43.—P.F 211—226.
- Katz S., Leshe M.A. Microscopic nephrocalcinosis in cystic fibrosis // New Engl.J.Med.—1988.—Vol. 319.—P. 269—276.
- Kersting U., Wojnowski L., Steigner W., Oberleithner H. Hypotonic stress-induced release of KHCO_3 infused epithelioid [MDCK] cell // Kidney Intern.—1991.—Vol. 39.—P. 891—900.
- Kurtz J., Iolchini K. Na^+ -independent Cl^- - HCO_3^- exchange in Madin Darby canine kidney cell. Role in intracellular pH regulation // J.Biol.Chemistry.—1987.—Vol. 262.—P. 4516—4520.
- Lang F., Pauimichl M., Pfeilschifter J. et al. Cellular mechanism of bradykinin-induced hyperpolarisation in renal epithelioid cells // Biochem. Biophys.Acta.—1991.—Vol. 1073.—P. 600—608.
- Liedtke C.M. Regulation of chloride transport in epithelia // Annual Reviews in Physiol.—1989.—Vol. 51.—P. 143—160.
- Lopez-Burillo S., O'Brien J.A., Jlundain A. et al. Activation of basolateral membrane permeability by bradykinin in MDCK cells // Biochem. Biophys.Acta.—1988.—Vol. 939.—P. 335—342.
- Marshall J., Fang S., Ostedgaard L.S. et al. Stoichiometry of recombinant cystic fibrosis transmembrane conductance regulator in epithelial cell and its functional reconstitution into cell in vitro // J.Biol.Chemistry.—1994.—Vol. 269, № 4.—P. 2987—2995.
- McArath S.A., Basn A., Zeitlin L. Cystic fibrosis gene and protein expression during fetal lung development // Amer. J.Respiratory Cell and Molecular Biology.—1993.—Vol. 8, № 2.—P. 201—208.
- Petersen O.H., Maruyama J. Calcium-activated potassium channels and their role in secretion // Nature.—1984.—Vol. 23.—P. 693—696.
- Riordan J.R., Rommens J.M., Kerem B.S. et al. Identification of the cystic fibrosis gene: Cloning and characterization of complementary // Science.—1989.—Vol. 245.—P. 1066—1073.

29. Robson A.M., Tateishi S., Ingelfinger J.R. et al. Renal function in patients with cystic fibrosis // *J. Pediatrics*.—1971.—Vol. 79.—P. 42—50.
30. Rosenberg S.O., Berkovitz P.A., Li L., Schuster V.L. Imaging of filter-grown epithelial cells:MDCK Na-H exchanger is basolateral // *Amer.J.Physiol.*—1991.—Vol. 260.—P. 868—876.
31. Rugg E.L., Simmons N.L. Control of cultured epithelial[MDCK] cell transport function identification of a β -adrenoreceptor coupled to adenylate cyclase // *Quartely J.Exper. Physiol.*—1984.—Vol. 69.—P. 339—353.
32. Schnerman J., Briggs J., Schubert J. In situ studies of the distal convoluted tubule in the rat.Evidence for NaCl secretion // *Amer.J.Physiol.*—1982.—Vol. 243.—P.F 160—166.
33. Scicli A.J., Carretero O.A. Renal kallikrein-kinin system // *Kidney Intern.*—1986.—Vol. 29.—P. 120—130.
34. Simmons N.L., Tivey D.R.Stimulated of trans-membrane diuretic-sensitive 86Rb[K]fluxes in cultured kidney cells in hyperosmotic media: the role of intracellular cAMP and Ca // *J.Physiology*.—1984.—Vol. 358.—P. 69.
35. Simmons N.L. Chloride secretion stimulated by prostaglandin E1 and by forskolin in a canine renal epithelial cell line [MDCK] // *J.Physiology*.—1991.—Vol. 432.—P. 459—472.
36. Simmons N.L. Acetylcholine and kinin augmentation of Cl secretion by prostaglandin E1 in a canine renal epithelial cell line[MDCK] // *J.Physiology*.—1992.—Vol. 447.—P. 1—15.
37. Simmons N.L. Renal epithelial Cl⁻ secretion // *Experimental Physiol.*—1993.—Vol. 78.—P. 117—137.
38. Spino M. Assessment of glomerular filtration rate and effective renal plasma flow in cystic fibrosis // *J.Pediatr.*—1985.—Vol. 107.—P. 64—70.
39. Sproul A., Huang N. Growth patterns in children in cystic fibrosis // *J.Pediatrics*.—1964.—Vol. 65.—P. 664—676.
40. Stanton B. A. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator [CFTR] and renal function // *Wiener Klinische Wschr.*—1997.—Bd. 107, № 12—13.—S. 457—464.
41. Stenvinkel R. Decreased renal clearance of sodium in CF // *Acta Pediatr. Scand.*—1991.—Vol. 80, № 2.—P. 194—198.
42. Strandvik B., Berg U., Kallner A., Kusoffsky E. Effect of renal function of essential fatty acid supplementation in cystic fibrosis // *J.Pediatrics*.—1989.—Vol. 115.—P. 242—250.
43. Tabcharani J.A., Chang X.B., Riordan J.R., Hanrahan J.W. Phosphorylation-regulated Cl⁻-channel in CHOcells expressing the cystic fibrosis gene // *Nature*.—1991.—Vol. 352.—P. 628—631.
44. Tota F.,Stanier P.,Wiscking C et al. Cloning of the mouse homolog of the human cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene // *Genomics*.—1991.—Vol. 10.—P.301—307.
45. Tanssig M.A. Cystic fibrosis.—N.Thienae Stratton Jnc., N.Y.1984.
46. Vander A.J. Effects of acetylcholine, atropine and physostigmine on renal function in the dog // *Amer.J.Physiol.*—1964.—Vol. 247.—P.F 423—433.
47. Wilson P.D. Epithelial cell polarity and disease // *Amer.J.Physiology*.—1997.—Vol. 272, № 4, Pt 2.—P.F 434—442.
48. Weiss H., Friedrich F., Paulmichl M., et al. Effect of BHT 920 on calcium activated K channels in renal epithelioid MDCK cells // *Biochem. Biophys. Acta*.—1991.—Vol. 1069.—P. 165—170.
49. Yang Y., Engelhardt J.F., Wilson J.M. Ultrastructural localisation of variant forms of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator in human bronchial epithelial of xenografts // *Amer. J.Respiratory Cell Molecular Biology*.—1994.—Vol. 11, № 1,—P. 7—15.
50. Wingo C.S. Active and passive chloride transport by the rabbit cortical collecting duct // *Amer.J.Physiol.*—1990.—Vol. 258.—P.F 1388—1393.

Поступила в редакцию 17.06.99 г.

© Э.Н. Беллендир, И.Б. Долгова, 1999
УДК 616.61:616-002.5

Э.Н. Беллендир, И.Б. Долгова

О ПОРАЖЕНИЯХ ПОЧЕК ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМАХ И ЛОКАЛИЗАЦИЯХ ТУБЕРКУЛЕЗА

E.N. Bellendir, I.B. Dolgova

RENAL LESIONS IN DIFFERENT FORMS AND LOCATIONS OF TUBERCULOSIS

Научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии Минздрава РФ, Санкт-Петербург, Россия

Ключевые слова: нефротуберкулез, нефропатии, почечные функции, туберкулез.

Key words: nephropathies, nephrotuberculosis, kidney functions, tuberculosis.

Изменения почек при туберкулезе различных локализаций изучаются много лет. Почки могут поражаться при всех формах легочного туберкулеза, причем, обнаруживаемые изменения носят как специфический, так и неспецифический характер [7, 15, 19, 24, 26, 27]. Неспецифические изменения в почках, возникающие с момента заражения туберкулезом, различны и зависят от реактивности организма, длительности и распространенности легочного процесса. Изменения в почках сопутствуют легочному туберкулезу у 60—90% больных [6, 15, 23] и костно-суставному туберкулезу — в 30,7—52,5% случаев [3, 17, 28].

Хроническое течение туберкулезной инфекции, чередование периодов обострений и затиханий определяют полиморфизм изменений в почках. При этом, по мнению ряда исследователей, на первый план выступают параспецифические изменения, обуславливающие своеобразие течения заболевания под «маской» другого заболевания, в частности, нефрита [8, 22].

Трактовка характера изменений в почках при туберкулезе различных локализаций неоднозначна. Одни исследователи рассматривают их как токсико-инфекционные [5], другие подчеркивают их аллергический характер и связь с иммунологическими реакциями [15, 19, 26, 27]. Проявляясь нарушениями функции почек, параспецифические нефропатии могут отягчать течение как нефротуберкулеза, так и туберкулеза других локализаций и даже явиться условием развития туберкулеза почек у детей и взрослых [8, 10].

В Санкт-Петербургском научно-исследовательском институте фтизиопульмонологии (СПбНИИФ) изучали изменения гемомикроциркуляции и морфологии как при экспериментальном туберкулезе почек, так и при других локализациях туберкулеза [1, 2], а также параспецифические изменения почек при вне-

почечном туберкулезе в эксперименте [18].

При экспериментальном нефротуберкулезе в системе гемомикроциркуляции авторами отмечено действие механизмов юкстамедуллярного и юктагломерулярного шунтирования, влияющих через перераспределение крови в почке на ее функцию. Изменения перитубулярной гемомикроциркуляции явились наиболее ранними, выраженными и распространенными. Один из наиболее важных механизмов, лежащих в основе изменений гемомикроциркуляции, — повышение проницаемости базальных мембран капилляров. Изменения микроциркуляторного русла и дистензионно-атрофические изменения канальцев, приводящие к нарушению функции почек, были выявлены и в «интактной» почечной паренхиме. По мнению авторов, указанные изменения могут иметь туберкулезно-аллергический характер [1, 2].

При туберкулезе других локализаций полученные экспериментальные данные свидетельствовали о том, что нарушения почечных функций связаны с параспецифическими реакциями ткани почек на присутствие в организме туберкулезной инфекции. В основе параспецифических реакций, согласно полученным в эксперименте результатам, лежит обусловленное иммунными механизмами повышение проницаемости сосудов микроциркуляторного русла, а их морфологическим субстратом являются интерстициальное воспаление и вторичные изменения канальцев [18]. Подобного рода нефропатии трактуемые как токсико-аллергический интерстициальный нефрит, наиболее часто встречаются у детей и подростков и рассматриваются как заболевание, угрожаемое по нефротуберкулезу [10].

Независимо от трактовки характера поражения почек при легочном и костно-суставном туберкулезе, все авторы без исключения под-

черкивают скудность клинической и лабораторной нефрологической симптоматики. Трудность диагностики нефротуберкулеза на ранней стадии объясняют латентным течением и отсутствием симптомов, патогномоничных для почечного туберкулеза. Если ранние формы туберкулеза легких диагностируются в 80—83% случаев, то туберкулез почек распознается своевременно реже, всего в 25—50% случаев [8]. При профилактических обследованиях нефротуберкулез обнаруживается у 3—10% больных туберкулезом [17]. По данным Н. Nihira (цит. по [8]), туберкулез органов мочевыделительной системы у урологических больных встречается в 0,7% случаев. А.Л.Шабад и соавт. [28] в процессе профилактического обследования лиц, перенесших внепочечный туберкулез, и урологических больных выявили туберкулез почек, соответственно, в 5,2 и 12,5% случаев. Таким образом, общий процент случаев активно выявленного туберкулеза почек значительно превышает частоту обычно диагностируемого нефротуберкулеза среди населения.

Кроме того, несмотря на большие возможности современной химиотерапии туберкулеза, число больных с почечным туберкулезом, которым удаляется почка, остается еще высоким и частота нефрэктомий, по данным Т.П.Мочаловой, колеблется от 17 до 29% [21].

Основной причиной неэффективности лечения почечного туберкулеза является поздняя диагностика: частота распространенных и осложненных форм составляет 60—73,7% [30]. Хирургическая активность при туберкулезе мочевыделительной системы, вследствие поздней диагностики, составляет 60—80% [21, 28]. Хроническая почечная недостаточность (ХПН) была выявлена у 47,7% пациентов урологической клиники СПбНИИФ с деструктивными формами нефротуберкулеза в течение 1991—1997 гг.; нефрэктомия была выполнена в 52,1% случаев [30].

Клинический анализ хронической почечной недостаточности, развивающейся у больных с легочным туберкулезом, показал развитие ХПН у 5,2 и 6,6% больных в двух госпиталях Китая [31]. Авторы полагают, что своевременная диагностика поражений почек при туберкулезе легких и интенсивное лечение могут предупреждать развитие ХПН.

В современных публикациях встречается анализ отдельных клинических случаев туберкулеза легких, приводящих к развитию нефротического синдрома с ХПН и без нее [32, 33]. Авторы предполагают возможность поражения почек вследствие отложения в них циркулирующих в крови иммунных комплексов. Интенсивная длительная химиотерапия туберкулеза, включающая в себя ряд потенциально нефро-

токсичных антибиотиков, может в свою очередь приводить к поражению почек и нарушению их функций.

Таким образом, своевременное распознавание туберкулеза почек и их поражений при других локализациях туберкулеза (параспецифических нефропатий) является актуальной проблемой и требует применения современных методов исследования. Параспецифические нефропатии и неструктивный туберкулез почек протекают рентгенологически бессимптомно. По мнению А.Я.Пытеля, «рентгенологически различить туберкулез почек и неспецифический пиелонефрит без точного знания клинических данных в большинстве случаев невозможно» [25].

Для решения вопроса о характере поражения почек в клинике у больных с различными локализациями туберкулеза, наряду с клинико-лабораторными, используются бактериологическая диагностика, иммуноферментный анализ с целью выявления противотуберкулезных антител, ДНК-диагностика, хемолуминесценция мочи и крови, а также рентгенологические, ультразвуковые и радионуклидные методы исследования.

Радионуклидные исследования позволяют не только оценивать сохранность почечной паранхимы и нарушения уродинамики [4], но и выявлять изменения функционального состояния почек на ранних стадиях ренальных повреждений [6, 11, 16]. Применение радионуклидных методов дает возможность получить ценную информацию как о работе почек в целом, так и о функциональной способности различных участков нефрона. Установление почечных клиренсов радиофармпрепаратов с различными свойствами позволяет оценивать их транспорт в различных частях нефрона, характеризуя тем самым их функцию [13]. Для определения почечного кровотока и экскреторной способности проксимальных канальцев широко используется ^{131}I -гиппуран, а для оценки гломерулярной фильтрации — $^{199\text{m}}\text{Tc}$ -диэтилен-триаминпентацетат. Существуют различные подходы к определению почечного кровотока и скорости клубочковой фильтрации с использованием радионуклидов, в том числе и позволяющие определять эти параметры практически одновременно [12]. Радионуклидные методы исследования могут вносить свой вклад в своевременное распознавание поражений почек при туберкулезе, детализируя характер изменения почечных функций, а также использоваться для контроля эффективности терапии.

Комплексный подход, включающий в себя ранее накопленные в СПбНИИФ материалы, касающиеся изучения микроциркуляции и морфологии почек при туберкулезе в эксперимен-

те, а также часто наблюдаемые нарушения почечных функций при туберкулезе легких, костей, суставов и других органов в сочетании с данными, которые могут быть получены с помощью лучевых и других методов исследования, позволят по-новому подойти к проблеме патогенеза, диагностики, предупреждения и лечения поражений почек у больных туберкулезом различных форм и локализаций.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Беллендир Э.Н. Изменения микроциркуляторного кровеносного русла при экспериментальном туберкулезе почек // Пробл. туб.—1975.—№ 8.—С. 66—72.
- Беллендир Э.Н., Наконечный Г.Д. Изменения внутриорганной гемомикроциркуляции при туберкулезе почек в свете экспериментальных морфофункциональных исследований // Пробл. туб.—1989.—№ 2.—С. 46—50.
- Бибилашвили Т.К. Изменения в мочевой системе у больных костно-суставным туберкулезом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.—Тбилиси, 1963.
- Богин Ю.В., Мочалова Т.П., Каргин А.М. и др. Диагностика нефротуберкулеза в современных условиях // Внепочечный туберкулез — актуальная проблема здравоохранения: Труды Всероссийской научно-практической конференции (16—18 апреля 1997 г.).—СПб., 1997.—С. 29.
- Брауде В.И. Туберкулез почек и неспецифические изменения их при туберкулезе легких: Автореф. дис. ... докт. мед. наук.—М., 1967.
- Броварская Э.Г. Радиоизотопное исследование почек у больных туберкулезом легких // Пробл. туб.—1971.—№ 7.—С. 58—62.
- Виноградов В.Н. Изменения почек при туберкулезе.—М., 1925.
- Озерский Р.Ф., Белых И.Н., Боженков Ю.А. Поражение почек при туберкулезе // Педиатрия.—1980.—№ 2.—С. 72—74.
- Езерский Р.Ф., Боженков Ю.А., Белых И.Н. Возможности ранней и дифференциальной диагностики туберкулеза почек у детей // Педиатрия.—1980.—№ 8.—С. 48—51.
- Езерский Р.Ф., Белых И.Н., Боженков Ю.А. Токсико-аллергический интерстициальный нефрит у инфицированных туберкулезом легких детей и его отличия от нефротуберкулеза и пиелонефрита // Педиатрия.—1981.—№ 10.—С. 31—34.
- Казаков К.С., Моторина В.В., Черник Р.Б. Энзимодиагностика поражения почек у больных туберкулезом легких // Пробл. туб.—1985.—№ 4.—С. 57—60.
- Касаткин Ю.Н., Шляхто Е.В., Долгова И.Б. и др. Определение эффективного почечного кровотока и скорости клубочковой фильтрации путем последовательного введения ^{131}I -гиппурана и ^{169}Yb -ДТПА // Мед. радиол.—1990.—№ 4.—С. 46—48.
- Какюков И.Г., Дегтярева О.А. Методы диагностики функционального состояния почек: Метод. реком. / С.И. Рябов.—Л., 1988.—48 с.
- Клиническая нефрология / Е.М. Тареев.—М.: Медицина, 1983.
- Ковалив Б.М. Поражения почек при легочном и костно-суставном туберкулезе.—М.: Медгиз, 1963.
- Магомедов А.Г. Радиоизотопное исследование функционального состояния почек у больных с деструктивными формами туберкулеза легких // Актуальные вопросы диагностики туберкулеза.—М., 1974.—С. 253—255.
- Махров А.В. Специфические поражения почек и их раннее распознавание у больных костно-суставным туберкулезом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.—Л., 1962.
- Михайлов А.В., Беллендир Э.Н., Бойкова Н.В. и др. Параспецифические изменения почек при внепочечных локализациях туберкулеза в эксперименте // Пробл. туб.—1989.—№ 7.—С. 55—59.
- Морозов В.М. Аутоиммунные процессы при туберкулезе легких: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.—Душанбе, 1967.
- Мочалова Т.П. Эпидемиология мочеполового туберкулеза // Актуальные вопросы внепочечного туберкулеза.—Л., 1972.—С. 69—74.
- Мочалова Т.П., Волович Л.Я. Хирургическое лечение больных туберкулезом мочевых органов.—Киев: Здоровье, 1983.
- Мухин Н.А., Семенова Е.Н., Виноградова О.М. и др. Неспецифические [паратуберкулезные] реакции в практике интерниста // Клин. мед.—1989.—№ 6.—С. 142—147.
- Олехнович Л.И. Патологические изменения в почках при легочном и костно-суставном туберкулезе: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.—Одесса, 1952.
- Оцеп Н.М. Морфологические изменения в почках при различных формах легочного туберкулеза: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.—М., 1950.
- Пытель Ю.А., Шапиро А.Л., Шапиро С.Б. Диагностическая ценность раздельного исследования почечной мочи в сочетании с провокационными тестами при специфическом и неспецифическом пиелонефрите // Урол. и нефрол.—1975.—№ 2.—С. 29—33.
- Серов В.В. «Маски» хронически текущего первичного туберкулеза легких у взрослых // Вопросы патологии туберкулеза и изменчивости его возбудителя.—М., 1956.—С. 50.
- Струков А.И. О единстве клинико-морфологических проявлений туберкулеза // Вопросы патологии туберкулеза и изменчивости его возбудителя.—М., 1956.—С. 5—15.
- Шабад А.Л. Туберкулез почки.—Ташкент: Медицина, 1978.
- Эпштейн Г.С. Специфические и неспецифические воспалительные заболевания почек у больных костно-суставным туберкулезом // Урология.—1962.—№ 6.—С. 14—18.
- Ягафарова Р.К., Биспен А.В., Курашкин Г.А. и др. Результаты хирургического лечения нефротуберкулеза. // Новые технологии в диагностике и лечении туберкулеза различных органов и систем, т. II.—СПб., 1998.—С. 51—52.
- Chen S.H. Clinical analysis of chronic renal function failure accompanied by pulmonary tuberculosis // Chung-Hua-Chieh-Ho-Ho-Hu-Hsi-Tsa-Chin.—1992.—Vol. 15, № 1.—P. 42—43, P. 63—64.
- Pecchini F, Bulano G, Ghirighelli P. Membranoproliferative glomerulonephritis secondary to tuberculosis // Clin. Nephrol.—1997.—Vol. 47.—P. 63—64.
- Villar I., Hernandez E., Cozzi J. Glomerulonephritis por inmunocomplejos asociada a tuberculosis pulmonar // Med. B-Aires.—1994.—Vol. 54, № 3.—P. 237—240.

Поступила в редакцию 15.06.99 г.

© Коллектив авторов, 1999
УДК 616.61-008:616-006

А.Ш.Румянцев, С.В.Лапин, Е.К.Чистова

НЕФРОТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ ПРИ ОПУХОЛЯХ

A.Sh.Rumyantsev, S.V.Lapin, E.K.Chistova

NEPHROTIC SYNDROME ASSOCIATED WITH NEOPLASMA

Кафедра пропедевтики внутренних болезней Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова, Городской консультативный нефрологический центр, Санкт-Петербург, Россия

РЕФЕРАТ

Обследованы 9 больных с паранеопластическим нефротическим синдромом. Показано, что женщины заболевают в более пожилом возрасте по сравнению с мужчинами. Для выявления опухоли требовалось от 1 мес до 4 лет. Среди первичных опухолей чаще всего встречались опухоль легких и желудка. Своевременная резекция опухоли приводила к исчезновению нефротического синдрома, хотя не всегда предупреждала развитие хронической почечной недостаточности. Приведены 2 клинических случая паранеопластического нефротического синдрома. Обсуждаются варианты его течения и методы диагностики.

Ключевые слова: нефротический синдром, опухоль, диагностика.

ABSTRACT

Nine patients with paraneoplastic nephrotic syndrome were examined. It was shown that in women the disease appeared in older age as compared with men. It took from 1 till 4 months to diagnose the disease. Tumors of the lungs and stomach were most often ones among primary tumors. The timely resection of the tumor resulted in disappearance of the nephrotic syndrome although it could not always prevent the development of chronic renal failure. Two clinical cases with the paraneoplastic nephrotic syndrome are described. Variants of treatment and methods of diagnosis are discussed.

Key words: nephrotic syndrome, neoplasma, diagnosis.

ВВЕДЕНИЕ

Обнаружение солидной опухоли при впервые выявленном нефротическом синдроме является редкой, но не уникальной находкой в нефрологической практике. Описанный впервые еще F.Volhard в 1934 г. [25] и получивший признание после исследования J.C.Lee и соавт. в 1966 г. [16], паранеопластический нефротический синдром остается одной из интересных и противоречивых клинико-патогенетических тем. Частота солидных опухолей, сопровождающихся нефротическим синдромом, по литературным данным, составляет от 2 до 11% [12, 15, 16, 21, 23, 26–28]. При этом морфологическим субстратом чаще всего является мембранозная гломерулопатия, которая встречается, по разным источникам, примерно в 70% случаев всех поражений почек при новообразованиях [14, 16].

Менее частыми гистологическими находками считают мезангиально-пролиферативный гломерулонефрит [1, 21] и экстракапиллярный пролиферативный гломерулонефрит с полулуниями [21, 26]. К наиболее редким формам относят гломерулонефрит с минимальными изменениями [24], IgA-нефропатию [18], мезангио-

капиллярный (мембранозно-пролиферативный) [20] и фокально-сегментарный гломерулосклероз [21]. Развитие амилоидоза почек при опухоли также может привести к нефротическому синдрому [1].

Спектр опухолей чрезвычайно разнообразен, с наибольшей частотой выявляются карциномы легких и желудочно-кишечного тракта; описаны также поражения почек при карциномах молочной железы, кожи, щитовидной железы, предстательной железы, почек, неба, гортани, шейки матки и яичников [8]. Встречаемость нефротического синдрома при солидной опухоли составляет 0,5 на 1 000 000 в год, относительный риск выявления онкологического заболевания у больных с впервые выявленным идиопатическим нефротическим синдромом колеблется от 2,84 до 10,24%. [21].

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Цель настоящего исследования состояла в анализе особенностей течения нефротического синдрома у 9 больных, наблюдавшихся в Санкт-Петербургском муниципальном нефрологическом центре. Диагноз паранеопластического не-

фротического синдрома ставился на основании протеинурического (суточная протеинурия, СП, более 3,5 г), отеочного, диспротеинемического (концентрация альбумина плазмы менее 30 г/л) и дислипидемического (концентрация холестерина плазмы более 8,0 ммоль/л) компонентов нефротического синдрома в сочетании с онкологическим заболеванием. Учитывался также факт клинического улучшения и/или снижения протеинурии, а также азотемии после успешной терапии новообразования. При отборе больных исключались пациенты с вирусным гепатитом, сопутствующими заболеваниями соединительной ткани и васкулитами, миелопролиферативными заболеваниями и парапротеинемиями. Больных наблюдали от нескольких месяцев до 10 лет. Общая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Нами ретроспективно изучены истории болезни 9 пациентов с нефротическим синдромом и выявленным на его фоне новообразованием. Возраст больных колебался от 49 до 72 лет, причем женщины ($70 \pm 11,6$ лет) оказались достоверно старше мужчин ($53 \pm 8,8$ лет), $p < 0,005$. Для установления диагноза у 4 пациентов потребовались повторные госпитализации (больные Р-ов, К-ан, К-ов, Я-ва). Спектр выявленных опухолей был широким: карцинома почки, рак подчелюстной железы, меланома кожи, глиома (см. табл. 1). Чаше других наблюдались рак легкого (3 больных) и аденокарцинома желудка (2 больных).

Клинико-лабораторные проявления нефротического синдрома были типичными (табл. 2). Мочевой синдром отличался высокой протеинурией до 17 г/сут, микрогематурия выявлена у 6 больных. Отечный синдром характеризовался быстрой прогрессией,

массивностью и частым развитием полостных отеков.

Выраженные изменения отмечались при лабораторном обследовании. Так, гипоальбуминемия достигала 9,4 г/л, гиперхолестеринемия в среднем составила 12,8 ммоль/л, значительно увеличивалась СОЭ (до 66 мм/ч). У всех больных наблюдалось снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ). При этом значимое увеличение концентрации креатинина плазмы имелось лишь у 5 больных. Высокая гипертензия с уровнем АД выше 150/100 мм рт.ст выявлена у 4 больных. У 4 больных была выполнена биопсия почки, выявившая в 3 случаях мембранозный гломерулонефрит и в одном случае не обнаружившая изменений при световой микроскопии. У оставшихся 5 больных нефробиопсия не выполнялась в связи с наличием хронической почечной недостаточности и тяжелого течения ИБС либо в связи с отказом от исследования.

Ниже приводим описание двух случаев паранеопластического нефротического синдрома.

У больной К., 65 лет, в апреле 1996 г. впервые при профилактическом обследовании в общем анализе мочи была обнаружена протеинурия (1,65 г/л белка) при «пустом» осадке. До этого пациентка считала себя практически здоровым

Таблица 1

Общая характеристика пациентов

Больной	Пол	Возраст	Дата установления диагноза		Форма новообразования	Данные биопсии почки
			нефрологического	онкологического		
Р-ов	М	51	Август 1988 г.	Июнь 1992 г.	Рак бронха	МГН
Р-ев	М	60	Апрель 1997 г.	Апрель 1997 г.	Опухоль почки	—
С-ва	Ж	76	Январь 1997 г.	Январь 1997 г.	Рак тела желудка	—
Я-ва	Ж	74	Октябрь 1992 г.	Февраль 1995 г.	Меланома кожи	—
М-мов	М	54	Август 1997 г.	Сентябрь 1997 г.	Рак легкого	—
К-ан	Ж	65	Май 1996 г.	Октябрь 1996 г.	Рак подчелюстной железы	—
К-ов	М	49	Апрель 1982 г.	Февраль 1985 г.	Рак желудка	МГН
Б-ва	Ж	65	Август 1997 г.	Октябрь 1997 г.	Новообразование III желудка	(?)
М-лов	М	50	Июнь 1980 г.	Июнь 1980 г.	Рак бронха	МГН

Примечание. МГН — мембранозный гломерулонефрит.

Таблица 2

Клинико-лабораторные проявления паранеопластического нефротического синдрома

Больной	СП, г/сут	Белок плазмы, г/л	Альбумин плазмы, г/л	Креатинин плазмы, ммоль/л	СКФ, мл/мин	Холестерин плазмы, ммоль/л	Артериальная гипертензия больше 150/100 мм рт. ст	Анемия	СОЭ, мм/ч
Р-ов	4,5	57	27,4	0,086	68	8,2	+		36
Р-ев	12	63	27,7	0,18	48	9,5	+	+	47
С-ва	6	49	15,2	0,13	40	18			38
Я-ва	12,3	45	14,0	0,25	28	12	+	+	57
М-мов	9	41	9,4	0,9	10	22			55
К-ан	8,2	46	24,4	0,14	33,1	9,0		+	57
К-ов	14,8	44	11,4	0,24	30	9,96	+	+	39
Б-ва	6,2	41	12,3	0,12	40	13,1		+	66
М-лов	17	56	17,4	0,1	75	13,8		+	48

человеком, отмечались лишь редкие эпизоды обострений хронического цистита и хронического бронхита, не требующие госпитализации. В течение месяца развились массивные отеки лица, туловища и конечностей, увеличился в объеме живот, появились выраженная жажда, слабость. При обследовании в клинике АД 140/70 мм рт. ст., суточная протеинурия 7,4 г/л, СОЭ 52 мм/ч, концентрация в плазме общего белка 58 г/л, альбумина 25,8 г/л, холестерина 9,0 ммоль/л, креатинина 0,09 ммоль/л, мочевины 5,7 ммоль/л, СКФ 53,3 мл/мин. Выполнена биопсия щеки и обнаружен амилоид в подслизистом слое. В связи с этим проводилась симптоматическая терапия. Через 3 мес сохраняются слабость, отеки, развивается анемия (концентрация гемоглобина крови 105 г/л), СП до 8,5 г/сут, концентрация креатинина плазмы 0,16 ммоль/л, холестерина 10,2 ммоль/л, СКФ 42 мл/мин.

В октябре 1996 г. заметила появление образования в левой подчелюстной области, выполнена его резекция. При гистологическом исследовании выявлены признаки аденокарциномы подчелюстной железы.

При госпитализации в январе 1997 г. состояние больной удовлетворительное. Снизилась СП до 3,3—2,9 г/сут, анемии нет, концентрация креатинина плазмы 0,13 ммоль/л, СКФ 52 мл/мин, концентрация общего белка 66 г/л, альбумина 32 г/л, холестерина 7,5 ммоль/л, СОЭ 44 мм/ч. Биопсия слизистой щеки не выявила отложений амилоида.

В ноябре 1997 г. при соблюдении строгой малобелковой диеты отеков почти нет, прибавила в массе тела 5 кг, в моче — следы белка, концентрация креатинина плазмы 0,12 ммоль/л, СКФ 49 мл/мин, СОЭ 35 мм/ч.

При осмотре больной в начале 1998 г. констатируется стойкая ремиссия нефротического синдрома.

У *больного К.*, 49 лет, в январе 1981 г. появились боли в правом боку, лихорадка до 37,5°C в течение 2 нед, субнефротическая протеинурия, микрогематурия, лейкоцитурия. Состояние расценили как обострение хронического пиелонефрита, получил курс антибиотикотерапии с эффектом. В течение года сохранялась протеинурия от 1,6 до 3,0 г/сут. Осенью того же года перенес пневмонию, во время которой впервые была выявлена артериальная гипертензия 220/120 мм рт. ст., СП 3,7—11,6 г/сут, лейкоцитурия, микрогематурия, концентрация креатинина плазмы 0,084 ммоль/л, общего белка 65 г/л, альбумина 35 г/л, СОЭ 35 мм/ч. Диагноз изменен на хронический гломерулонефрит. Нефробиопсия не производилась в связи с отказом больного от исследования, проводилась симптоматическая терапия.

В конце 1981 г. на фоне массивной протеинурии (СП до 8 г/л) появились гипопроteinемия (концентрация общего белка 58 г/л, альбумина 25 г/л), гиперхолестеринемия до 12 ммоль/л, умеренные периферические отеки, сохранялось высокое АД, СОЭ 39 мм/ч.

В марте 1982 г. развился тромбоз нижней полой вены с тромбозом правой почечной вены и подвздошных вен с последующей самопроизвольной реканализацией.

Больной согласился на проведение нефробиопсии. Выявлен мембранозный гломерулонефрит с выраженным тубулоинтерстициальным компонентом. В последующем нарастали признаки почечной недостаточности — жажда, никтурия, запах мочевины изо рта, белок мочи 9 г/л, СП до 14,8 г/л, лейкоцитурия, креатинин 0,5 ммоль/л, анемия (Hb 110 г/л), общий белок 52,1 г/л, альбумины 25,3%, А/Г 0,34, холестерин 9,96 ммоль/л, СОЭ 67 мм/ч.

В начале 1985 г. произведена фиброгастроскопия, при которой в качестве случайной находки выявлена аденокарцинома малой кривизны желудка. Выполнена субтотальная резекция желудка. Операцию перенес удовлетворительно.

В течение последующих 7 лет наблюдалось постепенное прогрессирование азотемии при стойком снижении степени протеинурии (СП не выше 1,5 г/сут).

ОБСУЖДЕНИЕ

Среди наблюдаемых нами пациентов паранеопластический нефротический синдром у женщин развивался в более пожилом возрасте. Сходные данные получены в работе Р.Раи и соавт. [21], в которой средний возраст женщин составил 67 лет, а средний возраст мужчин — 59 лет. Объяснение этому заключается предположительно в более раннем возникновении и большей частоте онкологических заболеваний легких и желудочно-кишечного тракта у мужчин в связи с курением и другими факторами риска.

Онкологический диагноз в нашей серии выставлялся спустя 3—36 мес после появления нефротического синдрома. Такое продолжительное отставание онкологического диагноза в 2 случаях (больные К-ов, Р-ов) можно объяснить медленной прогрессией определенных гистологических типов опухолей желудочно-кишечного тракта и бронхов [21].

Обнаружение амилоида у больной К-н в этом случае является неоднозначной находкой. К сожалению, биопсия почки у этой больной не производилась, что не позволяет сделать заключения о природе гломерулярного процесса. Тем не менее, биопсия слизистых оболочек с высокой достоверностью выявляет амилоидное поражение. Несмотря на наличие хронического бронхита, как возможной этиологической причины амилоидоза, стойкая ремиссия нефротического синдрома после удаления опухоли заставляет предполагать ее в качестве причины поражения почек. Это наблюдение не только представляет пример ремиссии нефротического синдрома после удаления опухоли, но и указывает на вторичный (АА) амилоидоз, как один из вариантов паранеопластического поражения почек. В данном наблюдении следует особо отметить обратное развитие отложений амилоида и стойкую ремиссию нефротического синдрома после успешного удаления опухоли.

Амилоидоз является редкой находкой при опухолях. Из 4033 онкологических больных амилоидоз был выявлен при аутопсиях лишь в 16 наблюдениях (0,4%), в том числе при солидных опухолях у 8 (0,15%) [13]. В данной серии чаще других встречались опухоли желудочно-кишечного тракта (2 случая) и бронхогенные карциномы (2 случая). Любопытно отметить также, что из 8 случаев солидных опухолей в одном наблюдении выявлена карцинома подчелюстной железы.

Почки при новообразованиях поражаются амилоидозом достоверно чаще, чем другие органы (примерно в 80% случаев), и около 50% больных имели клинически выраженный нефротический синдром [6]. Н.А.Мухин [2] также указывает на высокую частоту амилоидоза, вы-

явленного в результате биопсий слизистой оболочки прямой кишки — у 16 из 37 больных с паранеопластическим нефротическим синдромом. В нашей серии амилоидоз был выявлен у 2 пациентов (22%).

Таким образом, частота амилоидоза у больных с паранеопластической нефропатией представляется парадоксальным образом высокой. Кроме того, амилоидоз является одной из ведущих причин нефротического синдрома у пожилых людей [4, 15, 28] и уступает по частоте только мембранозному гломерулонефриту.

Недостаток фактического материала и литературных данных о связи гломерулярных поражений непосредственно с амилоидозом и сочетании амилоидоза и гломерулонефрита при онкологических заболеваниях не позволяет сделать окончательного заключения, но позволяет думать по крайней мере о едином патогенетическом пути развития амилоидоза и паранеопластических гломерулонефритов. Необходимо указать на целесообразность рутинного выполнения биопсии слизистой оболочки щеки или прямой кишки для исключения амилоидного поражения почек у больных с впервые выявленным нефротическим синдромом, и обнаружение амилоида в этом случае не должно исключать возможного онкологического диагноза.

Морфологической основой нефротического синдрома при 4 произведенных биопсиях был мембранозный гломерулонефрит (в 3 случаях). Эти результаты согласуются с кумулятивными литературными данными о преобладании мембранозного гломерулонефрита у больных с паранеопластическим поражением почек, встречаемого у 70—80% больных [9, 10, 14, 28]. Мембранозный гломерулонефрит проявляется субэпителиальным отложением иммуноглобулинов и комплемента без признаков воспалительных или пролиферативных изменений. Нефротический синдром у больных с мембранозным гломерулонефритом встречается в 82%, и у больных с мембранозным гломерулонефритом средний возраст значительно выше, чем у больных с другими формами гломерулонефритов [3].

Выявление тромбоза у больных с мембранозным гломерулонефритом не уникально и отмечается у пожилых лиц в 35% [28]. Развитие тромбоза почечной вены отмечается у 21% больных с нефротическим синдромом и у 60% из них гистологически обнаруживается мембранозный гломерулонефрит [17].

Снижение протеинурии у больного К-ва и клиническую ремиссию нефротического синдрома у больной К-н следует рассматривать как следствие успешной резекции опухоли, устранившей патогенетическую причину нефропатии. В литературе имеются ряд описаний не только

клинической ремиссии при нефротическом синдроме, связанным с мембранозным гломерулонефритом при карциноме молочной железы, карциноме толстой кишки, желудка [5, 7, 12], но и гистологической ремиссии через 2—3 года после успешной резекции опухоли [19, 27]. Кроме того, резекция первичной опухоли сопровождается ремиссией нефротического синдрома, а развитие метастазов приводит к рецидиву нефротического синдрома [22]. Эти факты доказывают патогенетическую связь нефропатии с опухолью.

Для клинической ремиссии нефротического синдрома требуется более года [27], что приблизительно соответствует времени развития клинической ремиссии у больного К-ва, у которого удаление опухоли привело к значительному снижению уровня протеинурии в течение около 1,5 лет. Однако в связи с прогрессией хронической почечной недостаточности (ХПН) полной клинической ремиссии добиться не удалось. Можно думать, что это связано с тем, что степень поражения почечной паренхимы зависит от длительности протекания гломерулонефрита, и мембранозная гломерулопатия, протекающая более 3 лет, способна привести к развитию ХПН [11]. Мембранозный гломерулонефрит приводит к развитию ХПН у 19—25% больных [19, 23], в том числе к терминальной ХПН — у 9,5% больных.

Прогрессия роста опухоли является основным фактором, определяющим прогноз. Однако развитие ХПН, наблюдавшееся у 3 больных нашей серии, имеет значение для исхода заболевания даже после успешной резекции опухоли.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенные нами данные и данные литературы не позволяют выделить надежные диагностические критерии паранеопластического нефротического синдрома. Вместе с тем становится очевидным, что больные старше 50 лет с впервые возникшим нефротическим синдромом должны подвергаться прицельному обследованию прежде всего легких и желудочно-кишечного тракта, направленному на выявление возможного новообразования. Ввиду трудности диагностики опухолевых процессов на ранних стадиях, могут потребоваться проспективное наблюдение и повторное лабораторное и инструментальное обследование для исключения паранеопластической нефропатии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Мухин Н.А., Хасабов Н.Н., Невраева О.Г., Панкратьев Л.М. Паранеопластические поражения почек // Тер. арх. — 1986. — Т 58, № 8. — С. 111—115.
2. Мухин Н.А., Хасабов Н.Н., Сура В.В. и др. Амилоидоз почки // Нефрология: Руководство для врачей. Т. 2 / И.Е.Тареева. — М.: Медицина, 1995. — С. 219—257.

3. Рябов С.И. Классификация нефротического синдрома // Нефротический синдром / С.И.Рябов.—СПб.: Гиппократ, 1992.—С. 9—11.
4. Ярошевский А.Я. Нефротический синдром // Клин. нефрол.—1971.—С. 109—145.
5. Barton C.H., Vaziri N.D., Spear G.S. Nephrotic syndrome associated with adenocarcinoma of the breast // Amer. J. Med.—1980.—Vol.68.—P.308—312.
6. Calkins E., Cohen A.S. Diagnosis of amyloidosis // Bull. Rheum. Dis.—1980.—Vol. 10.—P. 215—218.
7. Cantrell E.G. Nephrotic syndrome cured by removal of gastric carcinoma // Brit. Med. J.—1969.—Vol. 2.—P. 739—740.
8. Davison A.M. Thomson D. Malignancy associated glomerular disease // Oxford Textbook of Clinical Nephrology.—Ox. Un. Press: 1992.—P. 476—486.
9. Eagen J.W., Lewis E.J. Glomerulopathies of neoplasia // Kidney Int.—1977.—Vol. 11.—P. 297—306.
10. Gagliano R.G., Costanzi J.J., Baerthard G.A., et al. The nephrotic syndrome associated with neoplasia: an unusual paraneoplastic syndrome // Amer. J. Med.—1976.—Vol. 60.—P. 1026—1031.
11. Gluck M.C., Gallo G., Lowenstein J., Baldwin D.S. Membranous glomerulonephritis: Evolution of clinical and pathological features // Ann. Int. Med.—1973.—Vol. 78.—P. 1—12.
12. Hopper J.J. Tumor related renal lesions // Ann. Int. Med.—1974.—Vol.81.—P.550—551.
13. Kimball K. Amyloidosis in association with neoplastic disease: report of unusual case and clinicopathological experience at memorial center for cancer and allied diseases during eleven years (1948—58) // Ann. Int. Med.—1961.—Vol. 55.—P. 58—74.
14. Keur I., Krediet R.T., Arisz L. Glomerulopathy as a paraneoplastic phenomenon // Netherlands J. Med.—1989.—Vol. 34.—P. 270—84.
15. Kingswood J.C., Banks R.A., Tribe C.R. et al. Renal biopsy in the elderly: clinicopathological correlations in 143 patients // Clin. Nephrology.—1984.—Vol. 22.—P. 183—187.
16. Lee J.C., Yamauchi H., Hooper J. The association of cancer and the nephrotic syndrome // Ann. Int. Med.—1966.—Vol. 64.—P. 41—51.
17. Llach S., Papper S., Houl M.G., Massry S.G. Clinical spectrum of renal vein thrombosis // Amer. J. Med.—1980.—Vol. 69.—P. 819—827.
18. Mustonen J., Henn H., Pasternack A. IgA nephropathy associated with bronchial cell carcinoma // Amer. J. Clin. Pathol.—1981.—Vol. 76.—P. 652—656.
19. Noel L.H., Zanetti M., Droz D. Longterm prognosis of idiopathic membranous glomerulonephritis: study of 116 untreated patients // Amer. J. Med.—1979.—Vol. 66.—P. 82—85.
20. Olson J.L., Philips T.M., Lewis M.G., Solez K. Malignant melanoma with renal dense deposits containing tumor antigens // Clin. Nephrol.—1979.—Vol.12, № 2.—P. 74—82.
21. Pai P., Bone J.M., McDicken I., Bell G.M. Solid tumor and glomerulopathy // Quart. J. Med.—1996.—Vol. 89.—P. 361—367.
22. Robinson W.L., Mitas II J.A., Haer R.W., Cohen I.M. Remission and exacerbation of tumor related nephrotic syndrome with treatment of neoplasma cancer // Clin. Nephrol.—1984.—Vol. 54.—P. 1082—1084.
23. Row P.G., Cameron J.S., Turner D.R. et al. Membranous nephropathy: Long term follow up and association with neoplasia // Quart. J. Med.—1975.—Vol. 44.—P. 207—209.
24. Schroeter N.J., Rushing D.A., Parker J.P., Beltaos E. Minimal change nephrotic syndrome associated with malignant mesothelioma // Arch. Int. Med.—1986.—Vol. 146.—P. 1834—1836.
25. Volhard F. Proteinurie associe a des manifestations paraneoplastiques au course d'un cancer bronchogenique // Lion Medecine.—1931.—Vol. 212.—P. 907—916.
26. Whitworth J.A., Marol-Maroger L., Mignon F. The significance of extracapillary proliferation: Clinicopathological review of 60 patients // Nephron.—1976.—Vol. 16.—P. 1—19.
27. Yamauchi M., Linsey M.S., Biava C.G., Hooper J. Cure of membranous nephropathy after resection of carcinoma // Arch. Int. Med.—1985.—Vol. 145.—P. 2061—2063.
28. Zech P., Colon S., Pointet P.L. et al. Nephrotic syndrome in adults over 60: Etiology, evolution and treatment of 76 cases // Clin. Nephrol.—1982.—Vol. 17.—P. 232—236.

Поступила в редакцию 09.06.99 г.

© Коллектив авторов, 1999
УДК 616.633.962.3:616.379-008.64

*В.А.Добронравов, И.А.Карпова, И.Г.Ковалева, М.Э.Колпакова, В.В.Макарова,
А.А.Михайлов, М.М.Мнускина*

ЧАСТОТА РАЗВИТИЯ МИКРОАЛЬБУМИНУРИИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ II ТИПА

*V.A.Dobronravov, I.A.Karpova, I.G.Kovaleva, M.E.Kolpakova, V.V.Makarova,
A.A.Mikchajlov, M.M.Mnuskina*

THE INCIDENCE OF MICROALBUMINURIA IN TYPE II DIABETIC PATIENTS

Кафедра пропедевтики внутренних болезней Санкт-Петербургского государственного медицинского университета
им. акад. И.П.Павлова, Диабетологический центр Санкт-Петербурга, Городской диагностический центр № 1, Санкт-Петербург, Россия

РЕФЕРАТ

Задачей исследования было выявление частоты встречаемости микроальбуминурической стадии диабетической нефропатии (ДН) у больных сахарным диабетом (СД) II типа с отсутствием явной протеинурии. У 177 больных со сроками продолжительности СД $12,6 \pm 7,6$ лет была определена суточная экскреция альбумина с мочой (СЭА). У 26 больных (14,7%) выявлена микроальбуминурия (МАУ) с СЭА от 20 до 200 мкг/мин. Не обнаружено различий в частоте МАУ у больных на терапии инсулином и пероральными препаратами.

Ключевые слова: сахарный диабет II типа, микроальбуминурия, частота.

ABSTRACT

The aim of the study was to evaluate the incidence of microalbuminuria (MAU) in non-proteinuric patients with diabetes mellitus type II. Daily urinary albumin excretion (UAE) rate was determined in 177 patients having diabetes mellitus for $12,6 \pm 7,6$ years. MAU (UAE 20—200 mcg/min) has been found in 26 patients (14,7%). There were no differences in MAU prevalence in patients treated with insulin or with oral drugs.

Key words: diabetes mellitus type 2, microalbuminuria, incidence.

ВВЕДЕНИЕ

Доля больных с инсулиннезависимым сахарным диабетом (СД), осложненным развитием диабетической нефропатии, среди причин развития терминальной почечной недостаточности имеет тенденцию к постоянному росту. 40—90% от вновь поступающих на диализ диабетиков имеют СД II типа [8]. Согласно современным представлениям о ДН, болезнь имеет продолжительную естественную эволюцию, приводя к неотвратимому развитию существенной протеинурии, а затем и почечной недостаточности (ПН). В свою очередь, развитию явной или протеинурической стадии ДН предшествует так называемая скрытая стадия болезни, проявляющая себя микроальбуминурией (МАУ) [7]. Развитие данной стадии приводит не только к многократному увеличению риска прогрессирования ДН, но и к увеличению общей смертности этих больных [1]. Частота встречаемости стадии ДН с постоянной МАУ, так же как и протеинурической ее стадии, существенно варьирует в различных регионах [1], что, вероятно, отражает наличие национально-географических особенностей болезни. Поэтому и мы, изучая эпидемиологию почечных осложнений СД в регионе, поставили

перед собой в качестве одной из задач определение частоты встречаемости микроальбуминурической стадии ДН.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

У 177 больных с СД II типа с отсутствием явной протеинурии, т.е. не превышающей 300 мг/сут, исследовали мочевую экскрецию альбумина. Все пациенты получали терапию пероральными противодиабетическими препаратами или инсулином. Наличие МАУ определяли в случае выявления экскреции альбумина от 30 до 300 мг/сут (20—200 мкг/мин), как минимум в двух последовательных измерениях. Случаи с экскрецией альбумина менее 30 мг/сут считали нормоальбуминурическими (НАУ). Концентрацию альбумина в моче определяли иммунохимическим методом на автоматическом анализаторе Array-360 (фирма Beckmann, США). Также регистрировали возраст больных и продолжительность СД от момента его выявления.

РЕЗУЛЬТАТЫ

МАУ была выявлена всего у 26 больных, что составило 14,7% обследованных. Средняя продолжительность СД в группах больных с НАУ и

МАУ была практически одинаковой и составила, соответственно, $12,45 \pm 6,21$ и $12,15 \pm 7,58$ лет. Не было выявлено различий и в возрасте больных в момент выявления СД (НАУ — $49,7 \pm 10,6$ года, МАУ — $50,8 \pm 8,1$ лет). Частота развития МАУ среди пациентов, получающих пероральные препараты и инсулинотерапию, также существенно не отличалась, так же как и сроки продолжительности СД и возраст больных (таблица).

ОБСУЖДЕНИЕ

Развитие типичных для диабетической нефропатии гломерулярных изменений на ее ранних стадиях определенно связано с появлением МАУ [6], несмотря на возможную вариабельность сосудистых и интерстициальных изменений [3]. Персистирование МАУ в отсутствие явной протеинурии является характерной чертой ДН и, очевидно, связано с постепенным прогрессированием патологических изменений клубочков, в отличие от подавляющего большинства других гломерулопатий, при развитии которых быстро появляется существенная потеря белка с мочой. Следовательно, по частоте встречаемости МАУ с достаточной точностью можно судить о распространенности ранних стадий ДН.

Частота развития МАУ в Санкт-Петербурге (14,7 %) оказалась аналогичной данным, полученным в ряде исследований, проведенных в Европе — 13–30% [4, 5, 9, 11]. Встречаемость МАУ в США существенно выше. Так, по данным, представленным S.Savage и соавт. [10], частота выявления МАУ составила более 50% среди всех диабетиков с отсутствием макроальбуминурии (>300 мг/сут), несмотря на меньшие сроки СД. Вероятно, это отчасти может объясняться присутствием среди изученной группы больных значительного количества лиц испанской и африканской национальности, риск развития ДН у которых считается наиболее высоким [10].

В последней работе также было установлено, что факт инсулинотерапии у больных с СД II типа является фактором риска развития альбуминурии и, возможно, связан с рядом сосудистых эффектов гиперинсулинемии. Однако полученные нами данные противостоят этому предположению. По крайней мере, частота развития МАУ у больных, находящихся на терапии инсулином и пероральными препаратами, существенно не отличалась, будучи даже несколько

ко большей в последнем случае.

По данным Городского бюро статистики на 01.01.99 г. в Санкт-Петербурге были зарегистрированы 75 740 больных с СД II типа. По предварительным данным, около одной десятой части этих пациентов имеют развернутую (протеинурическую) стадию ДН [2]. Следовательно, среди оставшихся в настоящее время около 9000 находятся в микроальбуминурической стадии ДН и являются той группой больных, из которой будет формироваться контингент нуждающихся в проведении заместительной почечной терапии. Кроме того, наличие МАУ существенно увеличивает риск сердечно-сосудистой смерти [7], что требует выявления данной категории диабетиков и проведения ренопротективной терапии и лечения, направленного на коррекцию сердечно-сосудистых нарушений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, установлено, что ранние (микроальбуминурические) стадии ДН достаточно распространены в популяции пациентов с СД без явной протеинурии. Своевременное выявление этого контингента и соответствующие терапевтические интервенции необходимы и могут улучшить выживаемость этих больных.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Deferrari G., Repetto M., Calvi C. et al. Diabetic nephropathy: from micro- to macroalbuminuria // *Nephrol.Dial. Transplant.*—1998.—Vol. 13, Suppl. 8.—P. 11—15.
2. Dobronravov V.A. Cumulative incidence of overt proteinuria and arterial hypertension in patients with diabetes mellitus in Saint-Petersburg // *Nephrol.Dial.Transplant.*—1998.—Vol. 13.—P. A.107 (abstract).
3. Fioretto P., Mauer M., Brocco E. Heterogeneity of diabetic lesions in non proteinuric type 2 diabetic patients // *J. Amer. Soc. Nephrol.*—1995.—Vol. 6.—P. 448 (abstract).
4. Gall M.A., Rossing P., Scott P. et al. Prevalence of micro- and macroalbuminuria, arterial hypertension, retinopathy, and large vessel disease in European type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients // *Diabetologia.*—1991.—Vol. 34.—P. 655—661.
5. Neil A., Hawkins M., Potok M. et al. A prospective population-based study of microalbuminuria as a predictor of mortality in NIDDM // *Diabetes Care.*—1993.—Vol. 16.—P. 996—1003.
6. Osterby R. Microalbuminuria in diabetes mellitus. Is there a structural basis? // *Nephrol.Dial. Transplant.*—1995.—Vol. 1.—P. 12—14.
7. Parving H.H., Osterby R., Anderson P.W., Hsueh W.A. Diabetic nephropathy // *The Kidney.* B.M.Brenner, W.B.Saunders, Philadelphia, 1996.—P. 1864—1892.
8. Rychlik I., Miltenberger-Miltenyi G., Ritz E. The drama of continuous increase in end-stage renal failure in patients with type II diabetes mellitus // *Nephrol. Dial. Transplant.*—1998.—Vol. 13, Suppl.8.—P. 6—10.
9. Saffioti S., Cheli V., Pontremoli R. et al. Prevalence of microalbuminuria in non insulin-dependent diabetes mellitus in Genoa, Italy // *Kidney Int.*—1993.—Vol. 43.—P. 762A.
10. Savage S., Nagel N.J., Estacio R.O. et al. Clinical factors associated with urinary albumin excretion in type II diabetes // *Amer. J. Kidney Dis.*—1995.—Vol. 25.—P. 836—844.
11. Schmitz A., Vaeth M. Microalbuminuria: a major risk factor in non-insulin-dependent diabetes. A 10-year follow-up study of 503 patients // *Diabetic Med.*—1988.—Vol. 5.—P. 126—134.

Поступила в редакцию 29.05.99 г.

Частота встречаемости микроальбуминурии у больных с СД II типа при различных видах терапии

Признак	Пероральные препараты	Инсулин
НАУ/МАУ, n/n	120/19	57/7
МАУ, %	15,8	12,2
Продолжительность СД, лет	$12,1 \pm 6,9$	$13,2 \pm 5,0$
Возраст, лет	$65,5 \pm 8,4$	$61,4 \pm 9,5$

Примечание. Все различия между группами недостоверны ($p > 0,05$); n — число больных.

© А.Н.Шишкин, Т.Н.Варягина, 1999
УДК 616.423.018:616.61-008

А.Н.Шишкин, Т.Н.Варягина

ОСОБЕННОСТИ УЛЬТРАСТРУКТУРЫ СТЕНКИ ЛИМФАТИЧЕСКОГО РУСЛА ПОЧКИ У БОЛЬНЫХ С НЕФРОТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

A.N.Shishkin, T.N.Varyasina

PECULIARITIES OF THE ULTRASTRUCTURE OF THE KIDNEY LYMPH CAPILLARY WALL IN PATIENTS WITH THE NEPHROTIC SYNDROME

Кафедры терапии Санкт-Петербургского государственного университета, нормальной анатомии и морфологический отдел Центральной научно-исследовательской лаборатории Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И.Мечникова, Россия

РЕФЕРАТ

Выполнено комплексное клинко-морфологическое исследование. Было изучено 30 биоптатов больных с нефротическим синдромом (НС) различной давности и 15 — без НС. В 10 случаях проводили экспериментальное исследование (исследование микрососудов почки у кошек после односторонней субадвентициальной перевязки почечной вены).

Проведенные исследования позволяют сделать предположение о многоэтапности изменений в лимфатических капиллярах почки в условиях нарастания протеинурии и развитии НС. При длительно существующей тяжелой протеинурии нефротического уровня выявлены процессы декомпенсации, ведущие к развитию микроциркуляторных нарушений, изменению нормального метаболизма почечной ткани, усилению склеротических процессов в интерстиции. Полученные данные указывают на синхронность в реагировании звеньев как кровеносного, так и лимфатического русла на микроциркуляторном уровне.

Ключевые слова: нефротический синдром, лимфатические капилляры, микроциркуляция, ультраструктура.

ABSTRACT

A clinico-morphological investigation was performed in 30 biopates of patients with the nephrotic syndrome (NS) of various etiology and of 15 patients without the NS. In 10 cases an experimental investigation was performed (an investigation of kidney microvessels in cats after a unilateral subadventitial ligation of the renal vein).

A supposition can be made of multi-stage changes (from regenerative to destructive ones) in the lymph capillaries of the kidney under conditions of increasing proteinuria and developing NS. Irreversible destructive processes of decompensation resulting in microcirculatory disturbances, destruction of the capillary walls, karyopiknosis and cytoplasm coagulation, increasing sclerotic processes in the interstice were found in patients with long-standing severe proteinuria. Microcirculatory disorders may be regarded as one of the mechanisms implicated in the nephropathy progress.

Key words: nephrotic syndrome, lymph capillaries, microcirculation, ultrastructure.

ВВЕДЕНИЕ

Строение лимфатической системы почки связано, главным образом, с реабсорбционной работой канальцев, поэтому лимфатическое русло органа рассматривают как второе звено почечной реабсорбции [2]. Роль лимфатических сосудов почек в транспорте белка в физиологических условиях показана ещё в работах G.Romualdi и соавт. [15].

Многочисленные исследования, выполненные с помощью электронной микроскопии, показали, что динамика структурных перестроек стенки лимфатических капилляров связана с процессом резорбции жидкости и макромолекул белка. В обеспечении этого процесса основ-

ная роль принадлежит межклеточным контактам и микропиноцитозным везикулам. Ряд авторов [6, 15] полагают, что именно через открытые межэндотелиальные щели в просвет лимфатических капилляров проникают белки. Однако имеются достаточно убедительные данные, что в физиологических условиях открытые межэндотелиальные соединения для лимфатических капилляров не характерны [8, 10, 14].

Патогенез нефротического синдрома складывается из механизмов, обусловленных основным заболеванием, а также ряда неспецифических процессов, в том числе нарушения лимфотока [5, 13]. Высокая пластичность лимфатических капилляров [2], а также особенности ультра-

структуры эндотелиоцитов позволяют при патологических состояниях до определённого момента поддерживать нормальный метаболизм почечной ткани. При длительном воздействии патологического фактора можно предполагать развитие необратимых структурных изменений микролимфоциркуляторного русла почки. Априорная связь лимфатической системы почек с нарушением белкового обмена изучена мало, вместе с тем, лимфатические капилляры, выполняющие дренажную функцию, являются инициальным звеном лимфатического русла и могут отражать характер патологических процессов в почке [10]. Сказанное обусловило наш интерес к этой проблеме.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Были исследованы лимфатические и кровеносные микрососуды в биоптатах почек от 30 пациентов с НС различной этиологии: гломеруло-нефриты (МПГН — 15, МзПГН — 4, МГН — 2, ОГС — 1, ЛН — 1); вторичный амилоидоз почек — 5; диабетический гломерулосклероз — 2. Кроме того, отдельную группу составили больные без НС, с протеинурией до 1,0 г/сут — 15 человек (МПГН — 2, МзПГН — 12, А — 1). Мужчин было 27, женщин — 18. У 7 больных с НС наблюдали стабильную артериальную гипертензию. Функциональная способность почек была сохранена у всех пациентов. Длительность заболевания у всех больных превышала 3 года. Давность НС колебалась от 1 мес до 7 лет. Кроме того, изучали лимфатические капилляры и лимфангионы почки у кошек в различные сроки после односторонней субадвентициальной перевязки почечной вены.

Всем больным проводили стандартное клинико-лабораторное обследование в нефрологическом стационаре. Биоптаты почек подвергали светооптическому и электронно-микроскопическому исследованию (ЭМ). Для световой микроскопии биоптаты фиксировали в 10% растворе формалина, срезы окрашивали гематоксилином и эозином по ван Гизону, периодной кислотой по Шиффу. Для электронной микроскопии кусочки почек фиксировали в 2,5% растворе глutarальдегида на 0,1М фосфатном буфере с рН 7,4 и последующей дофиксацией в 1% растворе четырёхокси осмия на том же буфере, дальнейшую обработку проводили по общепринятой методике с заливкой в аралдит. Ультратонкие срезы получали на ультрамикротоме LKB-111, контрастировали цитратом свинца и уранилацетатом. Использовали электронный микроскоп JEM-7A.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В результате исследования были получены следующие данные. При светооптической мик-

роскопии биоптатов у всех пациентов отмечались разной степени выраженности тубулоинтерстициальные, сосудистые и склеротические изменения. При электронной микроскопии у всех пациентов с НС выявлена деструкция малых отростков подоцитов от признаков их гипертрофии, свидетельствующей об их функциональной гиперреактивности, до их слияния.

У больных с небольшой давностью НС (до 3 мес), а также при остром венозном застое отмечались однотипные изменения стенок лимфатических микрососудов, носившие мозаичный характер. В одних капиллярах отмечалось неравномерное распределение хроматина в ядрах эндотелиоцитов, многочисленные глубокие инвагинации, складчатость плазмолеммы, неравномерное расширение перинуклеарного пространства, усиленный пиноцитоз при сохранённых митохондриях. В других лимфатических капиллярах периферические зоны цитоплазмы были истончены, плазмолемма не образовывала углублений, пиноцитозные пузырьки были немногочисленны, преобладали свободно лежащие в цитоплазме (рис. 1). Митохондрии в таких эндотелиоцитах были набухшие, крипты дезорганизованы, некоторые митохондрии вакуолизированы. Кровеносные капилляры были неравномерно расширены. Под эндотелием, а также в интерстиции, окружающим перитубулярные кровеносные капилляры, обнаруживались депозиты иммунных комплексов. Эндотелиоциты таких капилляров характеризовались признаками повышенной функциональной активности.

В лимфангионах лимфатических сосудов у больных с давностью нефротического синдрома до 3 мес, а также у животных в остром эксперименте наблюдались открытые межлимфоцитарные стыки, подлежащие межэндотелиоцитарным соединениям, т.е. соединяющие просвет лимфатических сосудов с периваскулярной соединительной тканью, что может расцениваться как участие лимфатических сосудов в дренаже ткани. При этом, наряду с открытыми стыками, наблюдались миоэндотелиоцитарные и миомиоцитарные контакты типа нексусов. В отдалённые сроки после операции и у больных с длительным течением НС отмечен фиброз стенки лимфангионов. Наряду с этим, в части лимфангионов сохранялись миоэндотелиоцитарные контакты, что может рассматриваться как благоприятный прогностический признак.

При длительном венозном застое и большой давности НС изменения лимфатических капилляров также были мозаичны. Эндотелиоциты в части капилляров содержали цитоплазму с повышенной электронной оптической плотностью, утолщённые интрацитоплазматические филаменты. Пиноцитарные пузырьки были многочислен-

ны, формировали интрацитоплазматические каналы. Такие эндотелиоциты имели на базальной поверхности длинные цитоплазматические отростки, которыми капилляры как бы вмуровывались в подлежащую ткань, образовывали стыки с

фиброцитами (рис. 2). Фиброциты имели расширенные цистерны гранулярной эндоплазматической сети, на мембранах которой отмечалось большое количество рибосом. Отмечено формирование контактов варикозных расширений ак-

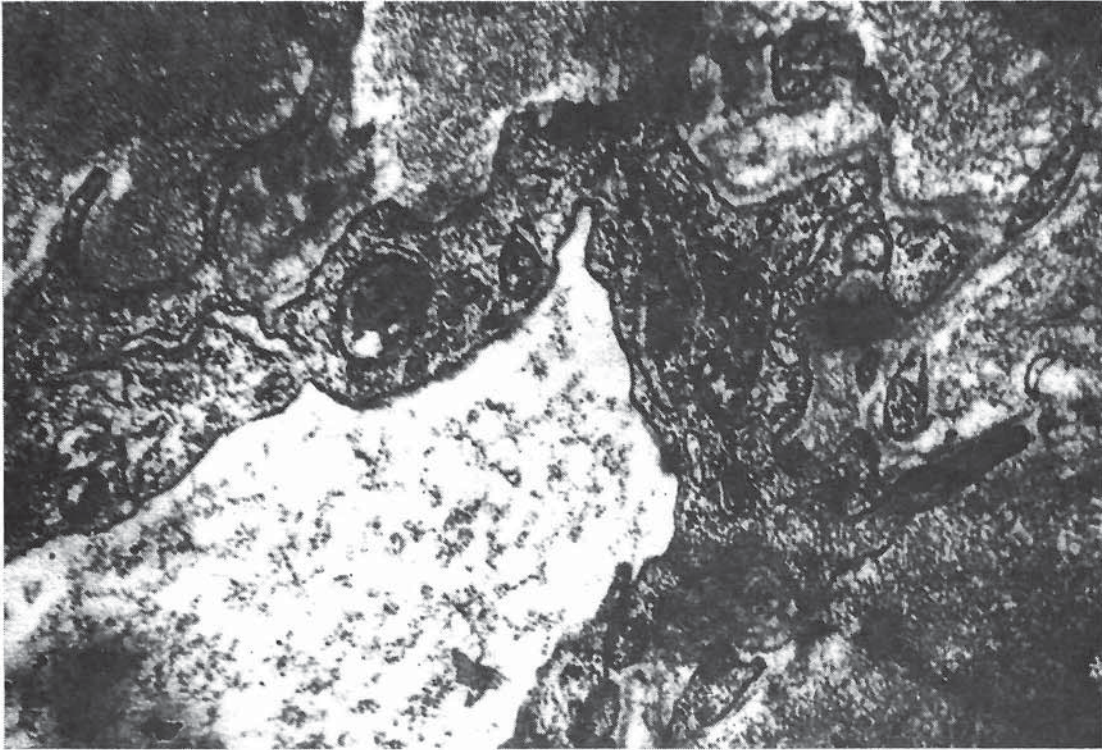


Рис. 1. Нефротический синдром (давность — до 3 мес).

Электроннограмма. Фенестрация эндотелиоцитов. Истончение эндотелия, цитоплазмы, плазмолеммы. Складчатость плазмолеммы. Повышенная электронная плотность цитоплазмы. Ув. 13 900.

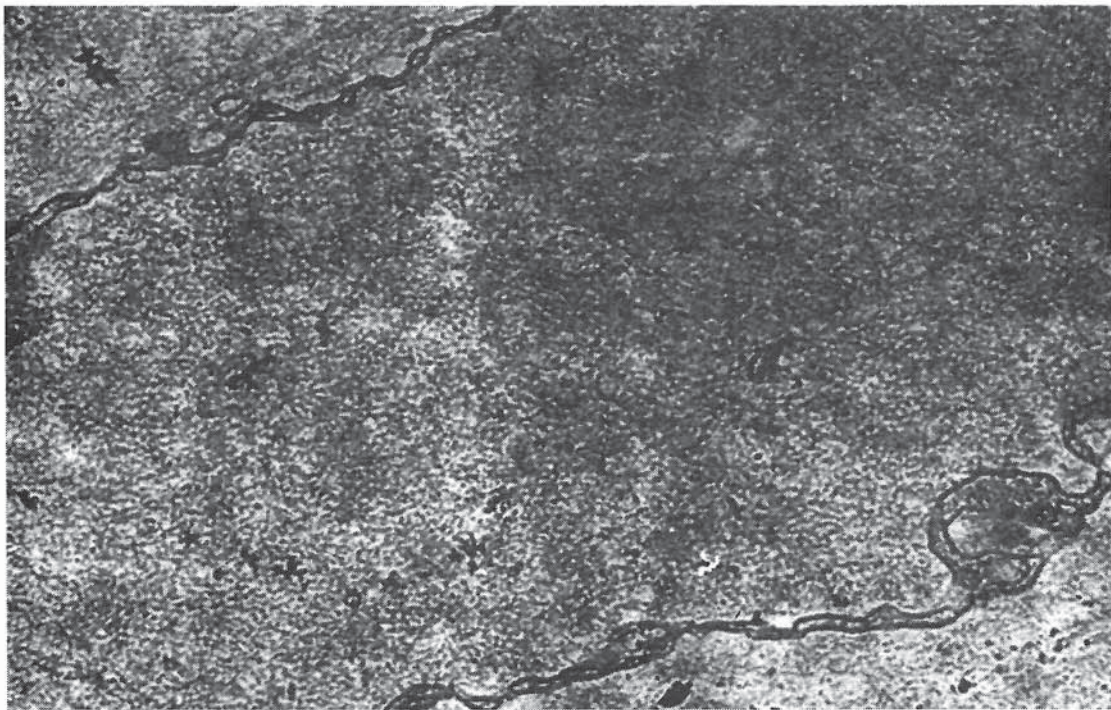


Рис. 2. Нефротический синдром (давность — 3 года).

Электроннограмма. Лимфатический капилляр, «вмурованный» в интерстиций длинными цитоплазматическими отростками. Вакуолизация цитоплазмы. Ув. 16 500.

сонных претерминалей с такими фиброцитами. Другие капилляры были коллабированы, окружены большим количеством коллагеновых волокон. Кровеносные капилляры были неравномерно расширены. Отмечалось истончение их стенок, вплоть до разрывов, сладжирование эритроцитов и в некоторых участках — их прилипание к эндотелиоцитам. В ряде случаев наблюдался выход эритроцитов через разрушенные участки стенки кровеносных капилляров в интерстиций.

У пациентов с НС и амилоидным поражением почки (с длительным анамнезом НС), сегментарным отложением амилоида в клубочках и артериолах отмечались очаговая атрофия канальцев; в эндотелиоцитах лимфатических капилляров были резко расширены цистерны гранулярной эндоплазматической сети, заполненные фибриллами амилоида. Других особенностей ультраструктуры мы не отметили.

В группе больных без НС (с изолированной протеинурией до 1,0 г/сут) выявлялись ультраструктурные изменения, свидетельствующие о повышенной функциональной активности эндотелиоцитов лимфатических капилляров: изрезанность контуров ядер, большое количество свободных рибосом, полисом в цитоплазме, пиноцитозных пузырьков. В отдельных случаях выявлялись эндотелиоциты с признаками внутриклеточной регенерации: гиперплазии комплекса Гольджи эндоплазматической сети, митохондрий, репарации дефектов в плазмолемме за счет «штопки» [4] путем встраивания мембран мелких везикул, скапливающихся в зоне дефекта.

ОБСУЖДЕНИЕ

На основании полученных данных исследования ультраструктуры лимфогемомикроциркуляторного русла почки у больных с НС, можно говорить о высокой пластичности лимфатических капилляров в условиях патологии. Высокая пластичность лимфатических капилляров, о чём свидетельствуют ряд исследований [2], а также описанная структура эндотелиоцитов позволяют при патологическом состоянии до определённого момента обеспечивать нормальный метаболизм почечной ткани. Проведённые исследования позволяют высказать мысль о многоэтапности изменений в лимфатических капиллярах почки в условиях нарастания протеинурии и развития НС.

Повреждение клубочкового фильтра уже на ранних стадиях (при небольшой протеинурии) приводит к напряжённой работе лимфатической системы почки, как второго звена реабсорбции белка, о чём говорит повышенная функциональная активность эндотелиоцитов и постоянно идущие процессы внутриклеточной регенерации. При развитии НС, перегрузке ка-

нальцевого аппарата белком, системе лимфатических капилляров почки также предъявляются повышенные требования. Кроме процессов повышенной синтетической активности, регенераторных изменений появляются сегментарные некрозы клеток, усиление коллагенизации. При значительной давности НС, присоединении артериальной гипертензии начинают преобладать деструктивные процессы — разрушение стенки капилляров, кариопикноз, коагуляция цитоплазмы, а регенераторная реакция выражена слабо. У этих же пациентов наблюдались достаточно выраженные изменения кровеносных капилляров (вплоть до их разрывов).

При длительно существующей массивной протеинурии, появляющейся при поражении клубочковых структур, возникает длительная перегрузка системы лимфатических капилляров почки и, несмотря на их высокую пластичность, наступают процессы декомпенсации, ведущие к развитию микроциркуляторных нарушений, изменению нормального метаболизма почечной ткани, усилению склеротических процессов в интерстиции. Последние приводят к уменьшению кровоснабжения канальцев и нарушению функции клубочков. Нарушенный лимфоотток, в свою очередь, является дополнительным патогенетическим фактором в развитии отёков при НС [7, 9] и замыкает порочный круг (схема).

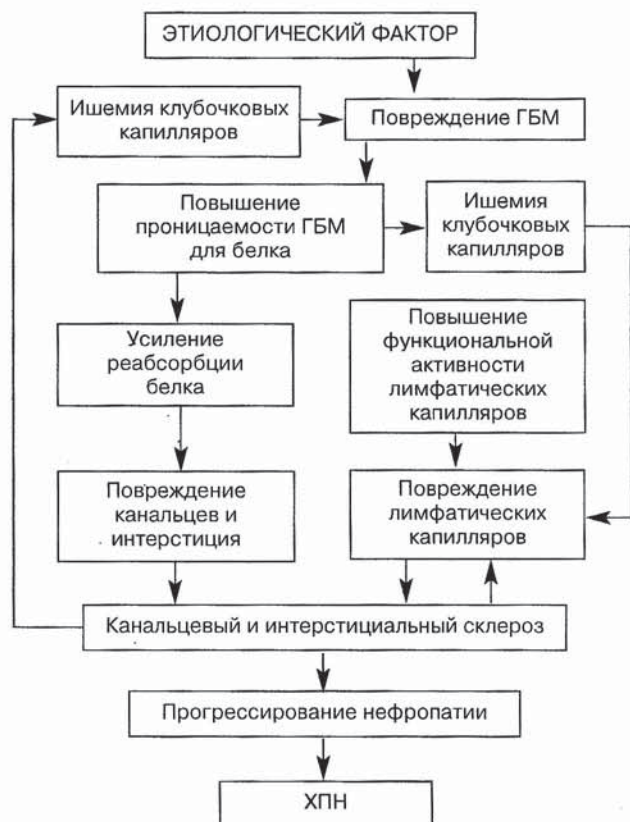


Схема. Патогенетическая роль лимфатических капилляров почки в прогрессировании нефропатии у больных с нефротическим синдромом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенные исследования указывают на синхронность в реагировании звеньев как кровеносного, так и лимфатического русла на микроциркуляторном уровне.

Данное обстоятельство диктует комплексное использование как препаратов, улучшающих лимфатический дренаж, так и средств, способствующих усилению и улучшению микроциркуляции в кровеносных капиллярах. Поэтому, использование лимфотропных препаратов, обладающих полифункциональным свойством (маннитол, реополиглюкин, гемодез, гепарин, трентал), способствовало ликвидации канальцево-капиллярного блока за счёт повышения дренажа, моторной и транспортной функций кровеносных и лимфатических сосудов и увеличения канальцевой реабсорбции.

Выявленные изменения ультраструктуры лимфатических и кровеносных капилляров при формировании и становлении НС могут являться ещё одним механизмом прогрессирования нефропатии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Зуфаров К.А. Возможное взаимодействие структур внутреннего мозгового вещества почек // Всес. конф. по физиологии почек и водно-солевому обмену.—Харьков, 1989.—С. 76—77.
2. Куприянов В.В., Караганов Я.Л. Микролимфология.—М.: Медицина, 1983.—120 с.
3. Лугинин Ю.С. Взаимовлияние функций лимфатической системы, как регуляторный механизм // Физиология и биохимия гематолимфатические взаимодействия.—Алматы: Наука, 1988.—С. 87—90.
4. Саркисов Д.С. Структурные основы адаптации и компенсации нарушенных функций.—М.: Медицина, 1987.—180 с.
5. Тареева И.Е., Полянцева Л.Р., Кутырина И.М. Нефротический синдром: этиология, патогенез, клиника // Клиническая медицина.—1993.—№ 1.—С. 47—51.
6. Шахламов В.А., Цамерян А.П. Очерки по ультраструктурной организации лимфатической системы.—Новосибирск: Наука, Сиб.отд., 1982.—120 с.
7. Шишкин А.Н., Варягина Т.Н., Шулуто Б.И. Роль лимфатических капилляров почки в патогенезе нефротического синдрома // Тер. арх.—1990.—№ 6.—С. 53—55.
8. Albertine K., O'Morchoe C. Renal lymphatic ultrastructure and translymphatic transport // Microvasc. Res.—1980.—Vol. 19.—P. 338—351.
9. Beach R.E., Walden Ch. Boudreaux J.Ph., Du Bose Nh. D. The role of lymphatic flow in edema formation of nephrotic syndrome // Amer. J. Med. Sci.—1989.—Vol. 298.—№ 6.—P. 339—342.
10. Cluzan R. Physiologie, physiopathologie et classification des insuffisances lymphatiques // Arteres et veines.—1988.—№ 6.—С. 501—506.
11. Feder F.P., Mc Donald D.F. Changes in renal function produced by lymphatic obstruction // J. Urol. 1967.—Vol. 97.—№ 3.—P. 432—439.
12. Gneep D., Green F. Scanning electron microscopic study of canine lymphatic vessels and their valves // Lymphology.—1980.—Vol. 13.—P. 91—100.
13. Hommel E., Mathiesen E.R., Aukland K. Pathophysiological aspects of edema formation in diabetic nephropathy // Kidney Int.—1990.—Vol. 38, № 6.—P. 1187—1192.
14. Lecer L.V. La modificazioni della funzioni deireni in corso di limfostasi in animali normalie nell i ertrufia vicariante // J.Ultrastruct, 1972.—Vol. 39.—P. 24—42.
15. Romualdi G., Monaci M. Transport of protein across lymphatic endothelium in the rat kidney // Arch. «De Vecchi».—1947.—№ 9.—P. 973—978.

Поступила в редакцию 16.06.99 г.

© Коллектив авторов, 1999
УДК 616.61-007.2-031.4-073.75-053.2/.5

И.В.Находкина, С.В.Канаев, Н.Д.Савенкова, Л.А.Жукова

ДИНАМИЧЕСКАЯ НЕФРОСЦИНТИГРАФИЯ И ДИНАМИЧЕСКАЯ НЕФРОСЦИНТИГРАФИЯ С КАПТОПРИЛОМ У ДЕТЕЙ С ЕДИНСТВЕННОЙ ПОЧКОЙ ВСЛЕДСТВИЕ АПЛАЗИИ КОНТРАЛАТЕРАЛЬНОЙ

I.V.Nakhodkina, S.V.Kanaev, N.D.Savenkova, L.A.Zhukova

DYNAMIC NEPHROSCINTIGRAPHY AND DYNAMIC NEPHROSCINTIGRAPHY WITH CAPTOPRIL IN CHILDREN WITH SOLITARY KIDNEYS OWING TO CONTRALATERAL RENAL APLASIA

Кафедра детских болезней № 2 с курсом нефрологии факультета усовершенствования врачей Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии, Научно-исследовательский институт онкологии им.проф. Н.Н.Петрова, Санкт-Петербург, Россия

РЕФЕРАТ

Изучены результаты динамической нефросцинтиграфии с ^{99m}Tc ДТРА у 31 ребенка с единственной почкой, вследствие аплазии контралатеральной в группах с патологией ($n=11$) и без патологии ($n=20$) единственной почки.

Установленные показатели динамической нефросцинтиграфии ($T_{\max_{\text{cp}}}=4,04\pm 0,44$ мин; $T^{1/2}_{\text{cp}}=13,3\pm 1,03$ мин) могут рассматриваться вариантом нормы поглотительно-эвакуаторной функции единственной почки, вследствие аплазии контралатеральной (при отсутствии патологии единственной почки).

Всем пациентам per os вводили каптоприл (капотен) в дозе 1 мг/кг с целью определения компенсаторных возможностей регуляции гломерулярной и почечной гемодинамики в ответ на блокаду ангиотензина II капотеном и увеличение плазмотока единственной почки. Статистически значимых различий между средними значениями $T_{\max}$, $T^{1/2}$ до и после приема капотена в группах детей с патологией и без патологии единственной почки не выявлено.

Результаты исследования указывают на диагностическую и прогностическую ценность метода динамической нефросцинтиграфии и функциональной пробы (динамической нефросцинтиграфии с капотеном для оценки морфофункционального состояния единственной почки вследствие аплазии контралатеральной у детей).

Ключевые слова: единственная почка, агенезия, аплазия, нефросцинтиграфия, каптоприл, дети.

ABSTRACT

Results of dynamic nephroscintigraphy with ^{99m}Tc DTRA were studied in 31 children with solitary kidneys owing to aplasia of the contralateral ones. The children examined were divided into 2 groups: a group with pathology (11 children) and a group without pathology (20 children) of the solitary kidney.

The indices of dynamic nephroscintigraphy ($T_{\max_{\text{cp}}}=4,04\pm 0,44$ min; $T^{1/2}_{\text{cp}}=13,3\pm 1,03$ min) can be considered as a variant of the normal absorbing-evacuatory function of the solitary kidney resulting from aplasia of the contralateral one (without any pathology in the solitary kidney).

All the patients were given ACE-inhibitor Captopril (Capoten) per os in dose 1 mg/kg in order to determine its compensatory potentials to regulate glomerular and renal hemodynamics in response to blockade of angiotensine II by Capoten and increased plasma flow in the solitary kidney. No statistically significant distinctions between the values of $T_{\max}$, $T^{1/2}$ prior to and after Capoten were found in the groups of children with and without pathology of the solitary kidney.

The results obtained have shown the diagnostic and prognostic value of the method of dynamic nephroscintigraphy and the functional test — the dynamic nephroscintigraphy with Capoten — for the estimation of the morphofunctional state of the solitary kidney owing to aplasia of the contralateral kidney in children.

Key words: solitary kidney, agenesis, aplasia, nephroscintigraphy, Captopril, children.

ВВЕДЕНИЕ

Проблема единственной почки при врожденном отсутствии или после удаления контралатеральной остается актуальной в современной педиатрической нефрологии.

Термины «агенезия» и «аплазия» были введены в медицинскую терминологию Virchow (1872). Под агенезией понимают полное отсутствие органа как следствие обнаруживаемого эмбрионального зачатка, под аплазией — эмб-

рионально нарушенный, но обнаруживаемый и таким образом имеющийся нефункционирующий зачаток органа. Под видом аплазии могут быть «персистирующий пронефрос», «глыбкообразная почка», «сохраняющийся мезонефрос» и «персистирующая нефрогенная бластема» [3, 4]. На II Всесоюзном съезде урологов (г. Киев, 1978) был принят унифицированный термин — аплазия [4]. В зарубежной литературе чаще используется термин агенезия [5, 8].

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Целью нашей работы явилось исследование функционального состояния единственной почки вследствие аплазии у 31 ребенка с использованием метода динамической нефросцинтиграфии на аппарате: эмиссионный компьютерный томограф «Арх SP-6» фирмы LE LSCINT, Израиль, радиофармпрепарат (РФП) ^{99m}Tc DTPA (пентатех) и функциональной пробы — динамическая нефросцинтиграфия с ингибитором АКФ каптоприлом (капотеном), который вводили в дозе 1 мг/кг за 1,5 ч до исследования.

Диагноз «единственная почка, вследствие аплазии контралатеральной», ставился на основании результатов проведенного обследования, а

именно: УЗИ почек, мочевого пузыря, аорты и почечных сосудов, доплерографии почек, экскреторной урографии, микционной цистографии, цистоскопии, динамической сцинтиграфии и по показаниям — статической нефросцинтиграфии на эмиссионном компьютерном томографе.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В результате изучения анамнеза 31 ребенка с единственной почкой у 22 отсутствие почки выявлено случайно, у 9 — при обследовании по поводу хронического пиелонефрита. Возраст детей к моменту выявления аплазии варьировал от 3 мес до 12 лет. Мальчиков в исследуемой группе было 15, девочек — 16. Единственная правая почка выявлена у 17 детей, единственная левая почка — у 14.

В результате проведенных исследований из 31 пациента с единственной почкой (не имеющих артериальной гипертензии) у 11 диагностированы: гидронефроз (1), уретерогидронефроз (2), подвздошная дистопия почки (1), тазовая дистопия почки (1), груднопоясничная дистопия почки (1), хронический пиелонефрит в стадии ремиссии (9), хроническая почечная недостаточность I степени (1).

При выполнении динамической нефро-

Таблица 1

Результаты динамической нефросцинтиграфии и функциональной пробы (динамической нефросцинтиграфии с капотеном) у детей с единственной почкой вследствие аплазии контралатеральной при отсутствии патологии в ней

Паци- енты	Пол	Возраст, лет	Динамическая сцинтиграфия				Проба с капотеном	Статическая сцинтиграфия	Очаги склероза
			До приема капотена		После приема капотена				
			Tmax, мин	T ¹ / ₂ , мин	Tmax, мин	T ¹ / ₂ , мин			
1	Ж	15	3	10	3	20	—	—	
2	М	12	3	10	9	10	+	+	—
3	Ж	8	3	8	3	8	—	—	
4	М	10	3	13,5	2,5	12,5	—	—	
5	М	9	3	10	2,5	8	—	—	
6	Ж	13	3,5	12	3,5	11	—	—	
7	М	9	2,5	12,5	4	11	+	+	—
8	М	9	2,5	19,5	4,5	12	+	+	—
9	М	10	4	11	4,2	13	—	—	
10	Ж	13	4,5	>20	4	18	—	—	
11	М	7	4,5	8	3,5	9	—	—	
12	М	11	4,2	19	3	13	—	—	
13	М	9	3	14	9	22	+	+	—
14	М	14	4	17	не определено	обструктивный тип кривой	+	—	
15	Ж	14	5,5	16	6	20	—	—	
16	М	15	7	19	6	8	—	—	
17	Ж	5	11	>20	11,5	20	—	—	
18	Ж	13	3	>20	не определено	обструктивный тип кривой	+	+	—
19	М	14	3,3	>20	3,4	20	—	—	
20	М	4	3,2	>20	3,5	16	—	—	
В среднем			Tm _{ср.} = 4,04±0,44	T ¹ / ₂ с= 13,3±1,03	Tm _{ср.} = 4,78±0,61	T ¹ / ₂ с= 13,97±1,15	—	—	—
Число наблюдений			n=20	n=15	n=18	n=18	—	—	—

Примечание. Здесь и в табл. 2: В столбцах: «Проба с капотеном»: (+) — проба положительная, (–) — проба отрицательная; «Статическая сцинтиграфия»: (+) — исследование выполнено, (–) — исследование не проводилось; «Очаги склероза»: (–) — отсутствие очага склероза, пустая клетка — статическая сцинтиграфия не проводилась.

сцинтиграфии у 20 детей с отсутствием патологии единственной почки получены средние показатели $T_{\max_{cp}}=4,04\pm 0,44$ мин ($n=20$), $T^{1/2}_{cp}=13,3\pm 1,03$ мин ($n=15$; табл. 1). У 5 пациентов из 20 значения $T^{1/2}>20$ мин. На сцинтиграммах, построенных с мочеточника, у 2 из 5 детей зарегистрировано затруднение прохождения РФП в верхней трети мочеточника, у 1 из них выявлен второй «пик» активности РФП на этом отрезке мочеточника. У 3 детей — проходимость мочеточника не нарушена, но к 20-й минуте сохраняется очень высокая активность РФП в чашечно-лоханочной системе почки.

Из 31 ребенка с единственной почкой вследствие аплазии у 11 пациентов выявлена патология единственной почки (табл. 2). На сцинтиграммах показатели $T_{\max_{cp}}=3,93\pm 0,44$ мин ($n=10$), $T_{\max}$ — не определяется ($n=1$),

$T^{1/2}_{cp}=14,39\pm 1,14$ мин ($n=9$), $T^{1/2}>20$ мин ($n=2$). У одного ребенка с тазовой дистопией единственной почки на сцинтиграммах $T_{\max}$ не определено, кривые обструктивного типа. У ребенка с хроническим пиелонефритом в стадии ремиссии после пластики пиелоуретерального сегмента по поводу гидронефроза II степени единственной почки — на сцинтиграммах $T^{1/2}>20$ мин, на кривых, построенных с мочеточника, проходимость его не нарушена, однако, к 20-й минуте исследования сохраняется высокая активность РФП в чашечно-лоханочной системе почки.

Статистически значимых различий между средними значениями $T_{\max}$, $T^{1/2}$ до приема капотена в группе детей с патологией и без патологии единственной почки не установлено ($p>0,05$) (табл. 3).

В группе из 31 пациента у одного на сцинти-

Таблица 2
Результаты динамической нефросцинтиграфии и функциональной пробы (динамической нефросцинтиграфии с капотеном) у детей с патологией единственной почки вследствие аплазии контралатеральной

Паци- енты	Пол	Воз- раст, лет	Диагноз	Динамическая сцинтиграфия				Проба с капо- теном	Стати- ческая сцинти- графия	Очаги склероза
				До приема капотена		После приема капотена				
				Tmax, мин	T ¹ / ₂ , мин	Tmax, мин	T ¹ / ₂ , мин			
1	Ж	14	Хронический пиелонефрит, стадия ремиссии, ПН ₀ , единственная RS	3	10	2,5	11	–	–	
2	Ж	14	Хронический пиелонефрит, стадия ремиссии, ПН ₀ , единственная RD	3	17	3	20	–	–	
3	Ж	14	Хронический пиелонефрит, стадия ремиссии, ХПН I-II ста- дии, единственная RS	3	18	3	20	–	–	
4	М	11	Хронический пиелонефрит, стадия ремиссии, ПН ₀ , единственная RD	2,5	11	5	11	+	+	–
5	Ж	6	Хронический пиелонефрит, стадия ремиссии, ПН ₀ , грудопоясничная дистопия RS	3,5	11,5	4	12	–	–	
6	Ж	13	Хронический пиелонефрит, стадия ремиссии, ПН ₀ , единственная RD	4,8	15	6,7	12	+	+	Очаг в нижнем полюсе
7	Ж	6	Хронический пиелонефрит, стадия ремиссии, ПН ₀ , состояние после пластики ПУС по поводу гидронефроза II стадии	4	>20	9	>20	+	+	Очаг в верхнем полюсе
8	М	6	Подвздошная дистопия RD	6,5	14	4,5	10	–	–	
9	Ж	12	Хронический пиелонефрит, стадия ремиссии, ПН ₀ , урете- рогидронефроз RD I-II стадии	6	20	6	>20	–	–	
10	Ж	7	Хронический пиелонефрит, стадия ремиссии, ПН ₀ , урете- рогидронефроз RD I стадии	3	13	10,5	11	+	+	–
11	М	8	Тазовая дистопия единственной почки	Не опре- делено	Обструктивный тип кривой				+	Очаг в верхнем полюсе
В среднем				Tmax _{ср} = 3,93±0,44 n=10	T ¹ / ₂ с 14,39±1,14 n=9	Tmax _{ср} = 5,42±0,84 n=10	T ¹ / ₂ с 13,38±1,46 n=8	–	–	–
Число наблюдений								–	–	–

Примечание. ПУС — пиелоуретеральный сегмент; RS — левая почка; RD — правая почка.

Таблица 3

Сравнительные данные результатов ($\bar{X} \pm m$) динамической нефросцинтиграфии и динамической нефросцинтиграфии с капотеном у детей с патологией и без патологии единственной почки вследствие аплазии контралатеральной

Группы пациентов	Динамическая сцинтиграфия			
	До приема капотена		После приема капотена	
	Tmax, мин	T ¹ / ₂ , мин	Tmax, мин	T ¹ / ₂ , мин
Дети с патологией единственной почки вследствие аплазии контралатеральной	3,93±0,44 (n=10)	14,39±1,14 (n=9)	5,42±0,84 (n=10)	13,38±1,46 (n=8)
Дети с отсутствием патологии единственной почки вследствие аплазии контралатеральной	4,04±0,44 (n=20)	13,3±1,03 (n=15)	4,78±0,61 (n=18)	13,97±1,15 (n=18)
Всего	4,00±0,32 (n=30)	13,71±0,76 (n=24)	5,07±0,49 (n=28)	13,8±0,9 (n=26)

Примечание. В скобках (n) — число детей, у которых на сцинтиграммах удалось рассчитать показатели Tmax, T_{1/2} (исключены пациенты с обструктивным типом кривой, по данным динамической нефросцинтиграфии).

граммах зарегистрировано резкое замедление поглочительно-эвакуаторной функции единственной почки (обструктивный тип кривой). У 30 пациентов на сцинтиграммах определены показатели: Tmax_{ср}=4,00±0,33 мин (n=30), T¹/_{2ср}=13,71±0,76 мин (n=24).

Всем пациентам с единственной почкой вследствие аплазии контралатеральной проведена функциональная проба — динамическая нефросцинтиграфия (ДНСГ) с капотеном. После проведения ДНСГ обследуемому ребенку однократно назначали капотен в дозе 1 мг/кг per os. Вторую ДНСГ проводили через 1 ч 30 мин после приема капотена. Оценивали показатели Tmax. Пробу считали положительной, если значения Tmax после приема капотена увеличивались в 2 раза и более. Если значения Tmax после приема капотена оставались прежними или даже уменьшались, то пробу считали отрицательной, что свидетельствовало о достаточных компенсаторных возможностях регуляции клубочковой и почечной гемодинамики в ответ на блокаду ангиотензина II капотеном и увеличение плазматика единственной почки.

В группе из 31 пациента с единственной почкой вследствие аплазии контралатеральной у 1 ребенка оценить функциональную пробу с капотеном не представилось возможным, так как при проведении динамической нефросцинтиграфии значения Tmax до и после приема капотена не определялись; на сцинтиграммах зафиксирован обструктивный тип кривой. Из 30 у 20 детей (66,7%) функциональная проба с капотеном (ДНСГ и ДНСГ с капотеном) оценена как отрицательная (т.е. значения Tmax после приема капотена не изменились). Однако у 10 детей (33,3%) проба с капотеном оказалась положительной (значения Tmax после приема капотена увеличались в 2 раза и более). Им всем проведена статическая сцинтиграфия. Из 10 пациентов у 3 детей (30%) выявлены очаги гипофиксации РФП в верхнем полюсе — у 2, в нижнем полюсе почки — у 1 ребенка, что свидетельствует о наличии очага нефросклероза в единственной почке.

Таким образом, у 20 детей с отсутствием патологии единственной почки, вследствие аплазии, после приема капотена на сцинтиграммах определены значения Tmax_{ср}=4,78±0,61 мин (n=18); T¹/_{2ср}=13,97±1,15 мин (n=18). У 2 детей из 20 после приема капотена на сцинтиграммах значения: Tmax не определялись, характер кривых

обструктивного типа. Так как значения Tmax после приема капотена увеличились, то проба с капотеном расценена как положительная. Этим 2 детям проведена статическая сцинтиграфия; из них у 1 выявлено диффузное неравномерное распределение РФП в паренхиме почки, у 2-го — равномерное распределение РФП в паренхиме без очагов гипофиксации.

Из 11 пациентов, имеющих патологию единственной почки, после приема капотена на сцинтиграммах установлены значения: Tmax_{ср}=5,42±0,84 мин (n=10); T¹/_{2ср}=13,38±1,46 мин (n=8). У 2 детей из этой группы после приема капотена на сцинтиграммах определены показатели T¹/₂>20 мин (обструктивный тип кривых). У одного ребенка с уретерогидронефрозом I-II степени единственной почки выявлено колбообразное расширение дистального отдела мочеточника с гиперфиксацией РФП в нем. На кривой с этой области мочеточника регистрируется нарушение проходимости РФП (^{99m}Tc DTPA). Кроме этого, на 17-й минуте исследования регистрируется второй пик накопления РФП с еще большей амплитудой, обусловленный забросом мочи из мочеточника в лоханку (мочеточниково-лоханочный рефлюкс). У ребенка, обследованного после пластики пиелоуретерального сегмента мочеточника по поводу гидронефроза II степени единственной почки, к 20-й минуте исследования сохраняется высокая активность РФП в чашечно-лоханочной системе почки, а проходимость мочеточника при этом не нарушена. У этого ребенка проба с капотеном оказалась положительной (Tmax увеличилась с 4 до 9 мин). При проведении статической сцинтиграфии у ребенка выявлен очаг гипофиксации РФП в верхнем полюсе почки, обусловленный формированием очага нефросклероза.

У 3 детей из 31 (9,67%) из-за обструктивно-

го типа кривых на скинтиграммах оценить пробу с капотеном не удалось ($T_{\max}$ не определяется). У 28 детей из 31 после приема капотена установлены значения: $T_{\max_{\text{ср}}} = 5,07 \pm 0,49$ мин ($n=28$), $T^{1/2}_{\text{ср}} = 13,8 \pm 0,9$ мин ($n=26$).

Статистически значимых различий между средними значениями $T_{\max}$, $T^{1/2}$ после приема капотена в группах детей с патологией и без патологии единственной почки не установлено ($p > 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, методом динамической нефросцинтиграфии нами установлены параметры $T_{\max}$ и $T^{1/2}$ у пациентов с единственной почкой вследствие аплазии контралатеральной в группе с отсутствием патологии единственной почки. Эти значения можно расценить как вариант нормы поглотительно-эвакуаторной функции единственной почки, вследствие аплазии контралатеральной, у детей. В доступной литературе мы не нашли работ, посвященных оценке поглотительно-эвакуаторной функции единственной почки вследствие аплазии контралатеральной, как у детей, так и у взрослых методом динамической нефросцинтиграфии с применением гломерулотропных радиофармпрепаратов. Нам встретились единичные публикации, авторы которых применяли динамическую нефросцинтиграфию с ^{99m}Tc DTPA как метод оценки поглотительно-эвакуаторной функции единственной почки в комплексном обследовании детей с единственной почкой, вследствие различных причин [1,5].

В настоящей работе впервые представлены результаты динамической нефросцинтиграфии у детей с единственной почкой и функциональной пробы — динамической нефросцинтиграфии с ингибитором АКФ капотеном у пациентов с единственной почкой вследствие аплазии контралатеральной. После приема капотена поглотительная функция почки не изменилась в 66,7% случаев, и проба с капотеном оценена как отрицательная. Полученные результаты свидетельствуют о достаточных компенсаторных возможностях регуляции гломерулярной и почечной гемодинамики в ответ на блокаду ангиотензина II капотеном и усиление плазмотока единственной почки вследствие аплазии у детей. В отечественной и зарубежной литературе мы не нашли публикаций, посвященных результатам исследования динамической нефросцинтиграфии с капотеном у детей с единственной почкой. Чаше предметом специального обсуждения были результаты динамической нефросцинтиграфии, индуцированной капотеном у пациентов с вазоренальной гипертензией для диагностики стеноза почечной артерии [6, 7].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Установленные показатели динамической нефросцинтиграфии ($T_{\max_{\text{ср}}} = 4,04 \pm 0,44$ мин, $T^{1/2}_{\text{ср}} = 13,3 \pm 1,03$ мин, $n=20$) могут рассматриваться вариантом нормы поглотительно-эвакуаторной функции единственной почки вследствие аплазии контралатеральной при отсутствии патологии со стороны мочевыделительной системы.

2. По данным динамической нефросцинтиграфии, у 31 ребенка с единственной почкой вследствие аплазии контралатеральной не установлено статистически значимых изменений показателей $T_{\max}$ до и после приема капотена, что свидетельствует о достаточных компенсаторных возможностях регуляции гломерулярной и почечной гемодинамики в ответ на блокаду ангиотензина II капотеном и увеличение плазмотока единственной почки у детей ($p > 0,05$).

3. Статистически значимых различий между средними значениями $T_{\max}$, $T^{1/2}$ до и после приема капотена в группах детей, имеющих и не имеющих патологию единственной почки вследствие аплазии контралатеральной, не выявлено ($p > 0,05$).

4. Реально показана диагностическая и прогностическая ценность метода динамической нефросцинтиграфии и функциональной пробы — динамической нефросцинтиграфии с капотеном для оценки функционального состояния единственной почки вследствие аплазии контралатеральной у детей.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Дерюгина Л.А. Обоснование тактики урологических оперативных вмешательств на единственной почке у детей в зависимости от ее компенсаторно-приспособительных реакций: Автореф. дис.... канд. мед. наук.—М., 1991.
2. Находкина И.В., Савенкова Н.Д., Канаев С.В., Жукова Л.А. Функциональное состояние единственной почки у детей вследствие аплазии по результатам динамической скинтиграфии и пробы с капотеном // Актуальные вопросы детской нефрологии и урологии: Материалы Межд. науч.-практ. конф.—Алматы: КГМУ, 1998.—С. 16—17.
3. Пытель А.Я., Гришин М.А. Заболевания единственной почки.—М.: Медицина, 1973.—184 с.
4. Трапезникова М.Ф., Королькова И.А., Дутов В.В. Единственная почка у детей.—Ташкент: Медицина, 1984.—128 с.
5. Berny U., Zwolinska D., Makulska I., Miler M. et al. Ocena stanu ukladu moczowego u dzieci z agenezja nerki // Pol.Merkuriusz Lek.—1997.—Vol. 10, № 2.—P. 259—261.
6. Dillon M.J. The diagnosis of renovascular disease // Pediatr. Nephrol.—1997.—Vol.3, № 11.—P. 366—372.
7. Dondi M., Fanti S., De Fabritis A. et al. Prognostic value of Captopril renal scintigraphy in renovascular hypertension // J. Nucl. Med. 1992.—Vol. 33.—P. 2040—2044.
8. Kawamura T. Renal aganesis, renal displasia, renal hypoplasia, oligomeganephronia // Ryoikibetsu Shokogun Shirizu.—1997.—Vol. 16, № 1.—P. 358—370.

Поступила в редакцию 06.06.99 г.

© Коллектив авторов, 1999
УДК 612.143:616.61-008.64-036.12-085.38

А.Ф.Ямпольский, Л.Ф.Еремеева, Л.И.Шуляк

КОНЦЕНТРАЦИЯ КОРТИЗОЛА И УРОВЕНЬ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С ТЕРМИНАЛЬНОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ НА ХРОНИЧЕСКОМ ГЕМОДИАЛИЗЕ

A.F. Yampolsky, L.F. Yermeeva, L. I. Shulyak

PLASMA CORTISOL CONCENTRATION AND BLOOD PRESSURE LEVEL IN PATIENTS WITH CHRONIC RENAL FAILURE ON PERMANENT HEMODIALYSIS

Краснодарский краевой нефрологический центр, г.Краснодар, Россия

РЕФЕРАТ

Исследовалась концентрация кортизола (Крт) в плазме крови больных с хронической почечной недостаточностью, получающих лечение программным гемодиализом (ГД). Уровень Крт определяли до и после процедуры гемодиализа, а также до и после диализатора на 30-й минуте ГД.

Выявлена достоверная корреляционная связь между концентрацией Крт и диастолическим артериальным давлением ($r=-0,7$, $p<0,01$) в группе больных с некомпенсированной артериальной гипертензией (среднее артериальное давление ≥ 99 мм рт.ст.).

При использовании биосовместимой «high-flux» мембраны у 16 из 19 (84%) пациентов отмечено снижение уровня Крт после гемодиализа, что свидетельствует об отсутствии выраженной реакции стресса на материал мембраны диализатора и/или процедуру экстракорпорального кровообращения.

У больных, находящихся на длительном лечении программным ГД (более 50 мес), отмечается угнетение функции надпочечников.

Ключевые слова: хроническая почечная недостаточность, гемодиализ, кортизол, артериальное давление.

ABSTRACT

The effect of a permanent haemodialysis (HD) session on the plasma concentration of cortisol in 19 ESRD patients has been investigated. Blood samples were collected from the arterial portion of the fistula before and after HD, and 30 min after the beginning of the procedure, before and after dialyzer.

The presence of reverse correlation has been found between cortisol concentrations and diastolic blood pressure ($r=-0,7$, $p<0,01$) in dialysed patients with mean arterial blood pressure ≥ 99 mmHg.

The cortisol level decreased in 16 of 19 (84%) patients. The significantly decreased plasma concentration of cortisol after the dialysis session and dialyser was not a stressful event.

The basic cortisol levels were significantly lower in patients dialysed longer than 50 months. The long dialysis therapy seems to influence the adrenal function in ESRD patients.

Key words: chronic renal failure, hemodialysis, cortisol, blood pressure.

ВВЕДЕНИЕ

Негативные эффекты гемодиализа (ГД) и его модификаций формируются в первую очередь как следствие недостаточной биосовместимости материала экстракорпорального контура и факторов искусственного кровообращения. Вызываемые двумя указанными моментами реакции активации клеточных и гуморальных медиаторов провоцируют развитие реакции стресса и, соответственно, компенсаторных реакций различной степени адекватности.

Одной из компенсаторных реакций (при шоке или стрессовой ситуации) является усиленная продукция кортикостероидов, в первую

очередь кортизола (Крт). Рост концентрации Крт приводит к активации липолиза, гликогенолиза и глюконеогенеза, что позволяет организму обогащаться наиболее мобильными энергетическими субстратами [1].

В публикациях последних лет отмечалось, что у пациентов в терминальной фазе хронической почечной недостаточности (ХПН), находящихся на постоянном ГД: преддиализный уровень Крт в плазме крови зависит от длительности лечения ГД [7]; уровень Крт в течение диализа практически не изменяется или отмечается рост уровня кортизола, что связывают со стрессовой реакцией организма на саму проце-

дуру [8, 9]; отмечена зависимость между низким уровнем метаболитов Крт в крови и артериальной гипертензией у больных с ХПН [5].

Целью исследования было: определение наличия и характера стрессовой реакции на основании динамики плазменной концентрации Крт в процессе процедуры ГД; выявление взаимосвязи между уровнем артериального давления и концентрацией Крт в плазме крови.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Исследован уровень Крт в плазме крови больных с ХПН, находящихся на лечении бикарбонатным программным ГД.

В исследование включены 19 пациентов (в том числе: 11 — женщин и 8 — мужчин), находящихся на лечении бикарбонатным диализом 3 раза в неделю по 6 час на аппарате «Drake Willock system 1000», обследование проводилось только после однодневного перерыва между диализными сессиями с добровольного согласия пациентов Краснодарского краевого нефроцентра. Средний возраст обследуемых составил $40,7 \pm 4,6$ лет (от 17 до 60 лет). Процедуры ГД проводились на high-flux диализаторах АХ-2200 фирмы «Althin» с мембраной из модифицированного дицетата целлюлозы, биосовместимость которой высоко оценивается большинством исследователей [10]. Поток диализирующего раствора был стандартизован на уровне 500 мл/мин, а скорость потока крови — 260—300 мл/мин. Все пациенты лечились амбулаторно, отмечали удовлетворительное состояние и не имели декомпенсированных диализных и уремических осложнений. Медикаментозное лечение включало пролонгированные препараты ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, блокаторов кальциевых каналов. Других медикаментозных средств, кроме гепарина, необходимого для проведения гемодиализа, больные не получали. Все пациенты придерживались определенной диеты с достаточным содержанием белка и ограничением водно-солевой нагрузки. Средняя продолжительность лечения больных на момент исследования составила $27,4 \pm 4,2$ мес (от 12 до 122 мес).

Забор крови на исследование проводился из артериального отдела фистулы до и после диализа, а также на 30-й минуте процедуры до и после диализатора. Исследовались такие параметры, как общий анализ крови, мочевины, креатинина, вещества средней молекулярной массы, β_2 -микроглобулин, общий белок, концентрация сыровороточного альбумина (ОКА) и фракция альбумина свободного от лигандов (ЭКА)

[3], кортизол. Концентрация Крт в плазме крови определялась иммуноферментным методом. Проводился контроль артериального давления — систолического (АДс), диастолического (АДд) и среднего (АДср) до начала и после процедуры, а также на 30-й минуте перфузии, т.е. в момент забора крови на исследование.

Полученные данные рассчитывались как разница средних показателей до и после диализа ($\Delta\bar{X}_{\text{ср.}}$). Кроме абсолютных и средних значений, рассчитывалась разница показателей до и после диализатора на 30-й минуте процедуры ($\Delta\bar{X}_{\text{ср.30}}$). Статистическая обработка материала произведена в среде Windows 98 программой Excel с вычислением средних значений ($\bar{X}_{\text{ср.}}$) и средней ошибки (m), критерия Стьюдента (t), среднеквадратического отклонения (δ) и корреляции полученных параметров (r).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты исследования представлены на рис. 1.

Исследование показало, что у 15 пациентов преддиализный уровень Крт в плазме крови находился в пределах нормы ($132,5$ — $369,0$ нмоль/л), а у 4 — были низкие показатели ($92,7$ — $127,4$ нмоль/л) (нормальные значения уровня кортизола — 130 — 550 нмоль/л). Отмеча-

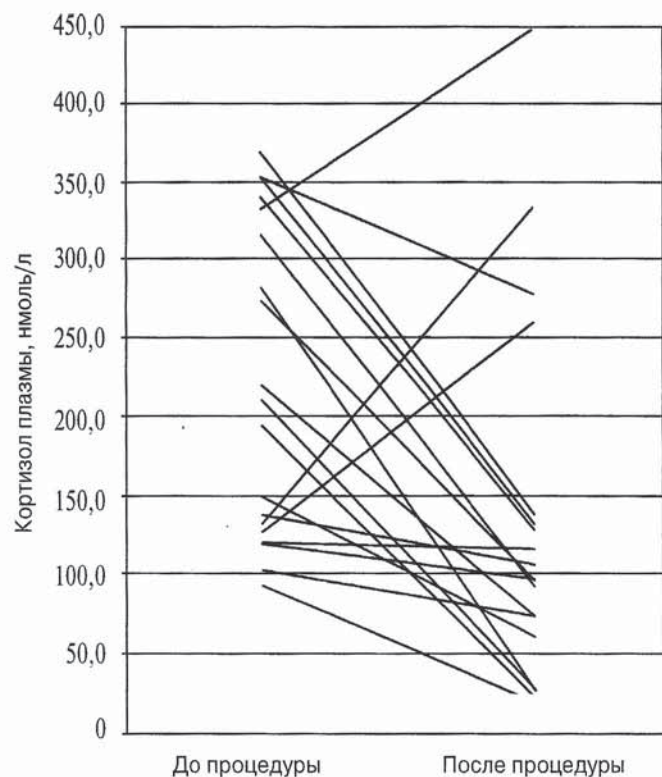


Рис. 1. Концентрация кортизола в плазме крови до и после гемодиализа на «high-flux» мембране из дицетата целлюлозы.

ется снижение концентрации гормона после ГД у 16 (84%) больных, что можно объяснить незначительной молекулярной массой Крт и диффузией его через мембрану диализатора, хотя нельзя исключить и факт адсорбции кортизола на полупроницаемой мембране. Клиренс Крт у исследуемых больных составил от 10,5 до 144,7 мл/мин. Необходимо отметить, что после ГД у 3 из 16 пациентов уровень Крт остался в пределах нормы (131,3—277,1 нмоль/л), тогда как у 13 — этот показатель выходит за рамки нижней границы (18,4—128,0 нмоль/л), что можно связать с истощением функции надпочечников у больных с ХПН. После процедуры выявлен умеренный рост уровня Крт у 3 пациентов (16%), однако, эти показатели не выходят за пределы нормы, что не позволяет однозначно трактовать полученные результаты как стрессовую реакцию на мембрану диализатора или на саму процедуру ГД даже у этой группы больных.

Проблема артериальной гипертензии у больных с ХПН, находящихся на программном ГД, не разрешена окончательно и в настоящее время. Многие авторы отмечают, что выживаемость больных на гемодиализе зависит от уровня АДср [2, 6].

Чтобы определить наличие или отсутствие взаимосвязи между уровнем АД и концентрацией Крт, исследуемые больные были разделены по уровню АДср на 2 группы. Первую группу составили 9 больных, у которых преддиализный уровень АДср был не выше 98 мм рт.ст. Вторую группу составили 10 больных с уровнем АДср ≥ 99 мм рт. ст.

Полученные данные в обеих группах представлены в таблице.

ОБСУЖДЕНИЕ

В обеих группах больных на 30-й минуте процедуры снижение концентрации Крт при прохождении крови через диализатор примерно одинаково (16% и 18%). В группе больных с некомпенсированной артериальной гипертензией отмечается более выраженное снижение функциональных возможностей надпочечников, о чем свидетельствует значительное снижение уровня Крт в конце процедуры при одинаковой эффективности трансмембранного переноса (межгрупповые различия высоко достоверны). Вероятно, у пациентов с высоким уровнем АДср (≥ 99 мм рт. ст.) имеется истощение функции надпочечников, в результате чего компенсаторный выброс Крт надпочечниками снижается.

В первой группе пациентов корреляционных связей между исследованными

параметрами не выявлено, что, вероятно, объясняется компенсированным характером артериальной гипертензии или ее отсутствием. Во второй группе больных выявлена корреляционная зависимость между преддиализными величинами Крт и АДд ($r=-0,7$, $p<0,01$), а также, соответственно, Крт и АДср ($r=-0,6$, $p<0,01$). Уровень Крт играет роль в развитии и поддержании артериальной гипертензии, оказывает влияние на уровень АДд. На рис. 2 отображена зависимость между преддиализным уровнем Крт и АДд. При снижении преддиализного уровня Крт в крови у больных диастолическое давление повышено.

Проведено сравнение преддиализного уровня Крт в плазме крови у больных с разной продолжительностью лечения ГД. У пациентов довольно быстро, уже к 5-му году лечения снижаются функциональные возможности надпочечников, что может быть связано как с общим угнетением функций желез внутренней секреции, вследствие хронической уремии, так и с постоянным проведением процедуры экстракорпорального кровообращения — гемодиализом в течение длительного времени. В проведенном исследовании у пациентов, находящихся на лечении менее 50 мес, преддиализный уровень Крт был значительно выше ($250,7 \pm 24,81$ нмоль/л), чем у тех, лечение которым проводилось уже более 50 мес ($124,2 \pm 18,69$ нмоль/л). Полученные нами данные подтверждают факт угнетения функции надпочечников у больных, находящихся на лечении программным ГД длительное время (более 4 лет). По данным [1, 4], полученным в результате проведения специфических

Уровень кортизола, его динамика до, после и на 30-й минуте гемодиализа (до и после диализатора) у больных с терминальной почечной недостаточностью на лечении программным гемодиализом

Показатели ($\bar{X} \pm m$)	Первая группа (n=9) АДср < 99 мм рт. ст.	Вторая группа (n=10) АДср ≥ 99 мм рт. ст.
Продолжительность лечения гемодиализом, мес	31,67 $\pm$ 4,8	46,0 $\pm$ 10,14
АД систолическое	125,9 $\pm$ 2,59	151,1 $\pm$ 5,15**
АД среднее	93,30 $\pm$ 1,23	113,85 $\pm$ 6,17**
АД диастолическое, мм рт. ст.	77,2 $\pm$ 3,1	95,2 $\pm$ 3,21**
Концентрация кортизола, нмоль/л:		
перед гемодиализом	276,85 $\pm$ 34,24	169,06 $\pm$ 31,66
после гемодиализа	210,96 $\pm$ 31,96	34,32 $\pm$ 7,3*
$\Delta \bar{X}_{ср \pm m}$	65,99 $\pm$ 12,3 (26%)*	134,74 $\pm$ 8,4 (62%)**
Концентрация кортизола на 30-й минуте ГД, нмоль/л:		
до диализатора	185,25 $\pm$ 30,44	152,25 $\pm$ 30,27
после диализатора	163,28 $\pm$ 19,88	125,45 $\pm$ 20,89
$\Delta \bar{X}_{ср \pm m}$	21,97 $\pm$ 5,2 (16%)	26,80 $\pm$ 6,1 (18%)

* $p < 0,05$.

** $p < 0,005$.

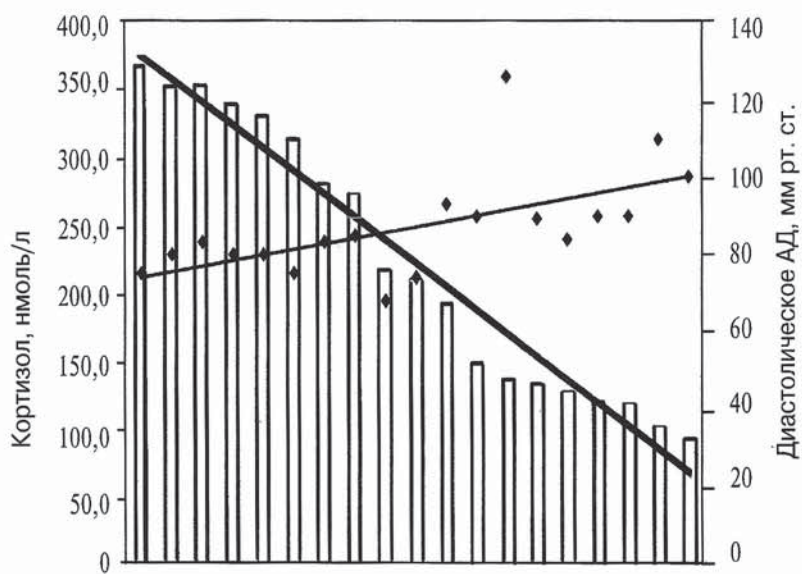


Рис. 2. Корреляционная зависимость преддиализных уровней концентрации кортизола в плазме крови и диастолического давления у больных с хронической почечной недостаточностью, находящихся на лечении программным гемодиализом.

Светлые столбцы — концентрация кортизола;
темные ромбики — диастолическое артериальное давление.

стимулирующих тестов, хроническая надпочечниковая недостаточность становится клинически явной, когда более 90% ткани надпочечников склерозированы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Проведение бикарбонатного ГД с использованием биосовместимых мембран у большинства больных не только не провоцирует выброс Крт в кровь, но способствует существенному снижению его уровня за счет диффузии гормона через мембрану диализатора и, возможно, его адсорбции на мембране.

2. У подавляющего числа больных (84%) стрессовой реакции на процедуру гемодиализа и/или диализатор с использованием «high-flux» мембраны, регистрируемой по динамике уровня кортизола в плазме, не выявлено.

3. Наличие отрицательной корреляционной связи в группе больных с некомпенсированной гипертензией между преддиализным уровнем Крт и АДд ($r = -0,7$, $p < 0,01$), Крт и АДср ($r = -0,6$, $p < 0,01$) свидетельствует о значимой

роли уровня гормона в развитии и поддержании гипертензии у пациентов с ХПН, находящихся на лечении программным ГД.

4. У больных с ХПН, находящихся на длительном лечении программным ГД (свыше 50 мес), отмечается угнетение функции надпочечников, что может со временем привести к хронической надпочечниковой недостаточности.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Бышевский А.Ш., Терсенов О.А. Биохимия для врача.—Екатеринбург, 1994.—С. 338—339, 347.
2. Волков М.М. Факторы течения заболевания, влияющие на выживаемость больных на хроническом гемодиализе // Нефрология.—Т. 1, № 4.—С. 43—49.
3. Грызунов Ю.А., Добрецов Г.Е. Альбумин сыворотки крови в клинической медицине.—М.: Ириус, 1994.—С. 74—76.
4. Клиническая эндокринология // Н.Т.Саркова.—М.: Медицина, 1991.—С. 316—318.
5. Akopian A.S., Koriakin M.V., Golubov A.A. The activities of the renin-angiotensin-aldosterone and sympathetic-adrenal systems during hemodialysis // Urol. Nefros.—1991.—№ 4.—P. 45—50.
6. Charra B., Calamard E., Ruffet M. et al. Survival as an index of adequacy of dialysis // Kidney Int.—1992.—Vol. 41.—P. 1286—1291.
7. Dolinska-Laskos C., Grzeszczak W., Zukowska-Szczechowska E. Influence of long term dialysis therapy on function of the pituitary-adrenal axis in patients with chronic renal failure // Pol. Arch. Med. Wewh.—1993.—Vol. 89, № 4.—P. 275—285.
8. Haug C., Metzle A., Steffgen J. et al. Changes in brain natriuretic peptide and atrial natriuretic peptide plasma concentration during hemodialysis in patients with chronic renal failure // Horm. Metab. Res.—1994.—Vol. 26, № 5.—P. 246—249.
9. Letizia C., Mazzaferro S., De-Ciocchis A. et al. Effects of haemodialysis session on plasma beta-endorphin, ACTH and cortisol in patients with end-stage renal disease // Scand. J. Urol. Nephrol.—1996.—Vol. 30, № 5.—P. 333—402.
10. Schaefer R.M., Huber L., Gilge U. et al. Clinical evaluation of a new high-flux cellulose acetate membrane // Int. S. Artif. Organs.—1989.—Vol. 12, № 2.—P. 85—90.

Поступила в редакцию 02.06.99 г.

© Коллектив авторов, 1999
УДК 616.61-036.12-08-058

Н.Н.Петрова, И.А.Васильева, Н.Н.Саввина

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПОЧЕК НА ДОДИАЛИЗНОМ ЭТАПЕ ЛЕЧЕНИЯ

N.N.Petrova, I.A.Vasilieva, N.N.Savvina

QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH KIDNEY DISEASES BEFORE HEMODIALYSIS TREATMENT

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

РЕФЕРАТ

Сравнительный анализ качества жизни, с точки зрения субъективной удовлетворенности больных уровнем своего функционирования, подтвердил возможность улучшения параметров качества жизни больных с хроническими заболеваниями почек на фоне адекватного перманентного гемодиализа по сравнению с додиализным этапом терапии как в отношении ряда физических, так и социально-психологических показателей.

Ключевые слова: качество жизни, хронические заболевания почек, диализ.

ABSTRACT

A comparative analysis of quality of life from the view point of patient's subjective satisfaction with the level of their functioning showed the possibility to improve the parameters of life of patients with chronic diseases of the kidney against the background of adequate permanent dialysis as compared with the period before dialysis treatment. It concerns both the physical and psychosocial indices.

Key words: quality of life, chronic kidney diseases, dialysis.

ВВЕДЕНИЕ

Помимо традиционных показателей здоровья населения, таких как заболеваемость и смертность, в последнее время встает вопрос о поиске новых способов оценки эффективности здравоохранения. На современном этапе развития медицины все более актуальной становится проблема не просто «выживания» больного, но и качества его жизни.

Необходимость изучения связанного со здоровьем качества жизни (Health related quality of life in medicine) вытекает из актуального принципа современной медицины «лечить больного, а не болезнь».

M.Sullivan [10] высказала точку зрения, что меры качества жизни предпочтительнее для оценки успешности лечения хронических заболеваний по сравнению с традиционными показателями (выживаемость, частота госпитализаций, инвалидизация больных).

D.Golinelli [5] указывает, что исследование качества жизни может успешно применяться для сравнения эффективности различных методов лечения, а также когда различные терапевтические цели расходятся, «взаимно исключают друг друга» — например, решают проблему «качества» или «количества жизни», как, напри-

мер, в случае заместительной терапии.

Анализируя качество жизни больных в динамике лечения [3] и в зависимости от вида лечения хронической почечной недостаточности (ХПН) [6], исследователи отмечают, что в терминальной стадии ХПН на додиализном этапе оно снижено. Считается, что высокая тревога снижает ощущение благополучия [7]. Большинство исследований, однако, посвящены изучению качества жизни при активных методах лечения ХПН (гемодиализ, трансплантация и перитонеальный диализ) и мало затрагивают вопросы качества жизни больных на додиализном этапе развития заболевания [8].

Среди инструментов для оценки качества жизни выделяют общие опросники, направленные на оценку качества жизни в целом, и специфические опросники — для оценки качества жизни различных категорий больных, при определенной нозологии.

Методики дифференцируются также в зависимости от того, направлены ли они на измерение качества жизни в целом или отдельных показателей, компонентов качества жизни: физическая работоспособность, семья, социальная сфера, досуг.

По мнению исследователей, SF-36 — значи-

мый индикатор, который следует внедрять в клиническую практику для лонгитюдных исследований, для оценки реакций больных на изменения в терапии и при принятии клинических решений [9].

Целью настоящего исследования явилось изучение качества жизни больных с сохранной функцией почек и с ХПН на додиализном этапе терапии в сравнении с качеством жизни больных, получающих лечение ХПН активными методами.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 40 больных с хроническими заболеваниями почек (40% мужчин), из них 77,5% — больных с гломерулонефритом, остальные — с диабетической нефропатией (возраст — $48,6 \pm 1,3$ года). Больные находились на стационарном обследовании и лечении в клинике пропедевтики внутренних болезней Санкт-Петербургского государственного медицинского университета. Преобладали лица с длительностью заболевания от 6 до 13 лет (35%). Половина больных находилась на I—II стадии ХПН, остальные имели сохранную функцию почек. Все больные получали стандартную терапию.

В исследование были включены 30 больных, которые получали лечение в отделении гемодиализа (ГД) СПбГМУ (возраст — $36,2 \pm 1,2$ года). Наиболее частым заболеванием, приводившим к ХПН, являлся гломерулонефрит. ГД, как правило, начинали при ХПН III А. Отмечена значительная длительность хронического заболевания почек в целом ($14,9 \pm 9,0$ года) и гипертензии ($8,6 \pm 5,4$ года). Давность ХПН составила $4,3 \pm 0,4$ года. Возраст начала болезни — $24,7 \pm 1,3$ года, промежуток времени от начала заболевания до лечения ГД — $9,9 \pm 0,8$ года. Большинство пациентов были на этапе стабильного ГД (длительность — $45,2 \pm 17,6$ мес). Адекватный ГД (КТ/V=1,2) с продолжительностью сеанса 5—6 ч проводился с частотой 3 раза в неделю с применением капиллярных диализаторов, бикарбонатного диализующего раствора и системы очистки воды.

Третья группа больных, состоявшая из 6 мужчин и 11 женщин, получала заместительную терапию постоянным амбулаторным перитонеальным диализом в Центре передовых медицинских технологий. Возраст пациентов — $41,47 \pm 9,59$ лет. Длительность заместительной терапии — $7,65 \pm 2,29$ мес.

В исследовании использована экспериментально-психологическая методика для оценки субъективной удовлетворенности качеством жизни SF-36 Health Status Survey.

С целью количественной оценки психических параметров больных применялись шкала

самооценки при депрессиях по W.W.K.Zung. Интегративный тест тревожности, который отражает стабильную личностную характеристику — тревожность и ситуативную тревогу.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Выраженность личностной тревожности в среднем по группе больных с хроническими заболеваниями почек несколько превышала средний уровень и составляла $6,8 \pm 0,3$ балла. Ситуативная тревога в целом по группе находилась в пределах нормальных показателей — $5,1 \pm 0,4$ балла.

Статистически достоверных различий степени выраженности тревожности у больных с сохранной функцией почек и с ХПН не обнаружено.

В то же время, больные с ХПН отличаются большей частотой случаев повышенной тревожности по сравнению с больными с сохранной функцией почек.

Личностные особенности больных характеризовались наличием высокой тревожности у 55% больных с сохранной функцией почек. У больных с ХПН высокая тревожность имела место в 80% ($p < 0,05$). Низкий и нормальный уровень тревожности встречался у больных с сохранной функцией почек заметно чаще, чем при наличии ХПН ($p < 0,001$).

Ситуативная тревога высокого уровня достоверно чаще встречалась среди больных с ХПН (15% и 50% случаев). Низкий и нормальный уровень тревоги в большей степени свойственен больным с сохранной функцией почек ($p < 0,01$).

Среди больных с сохранной функцией почек депрессия наблюдалась в 25% случаев и не превышала минимальной степени выраженности ($52,8 \pm 8,3$ балла). У больных с ХПН депрессивные расстройства встречались достоверно чаще — в 60% случаев и степень их выраженности была заметно больше. Минимальная выраженность депрессии ($53,4 \pm 8,1$ балла) наблюдалась у 35% больных, легкая степень ($61,0 \pm 9,1$ балла) — у 20% и умеренная ($75,0 \pm 9,7$ балла) — у 5% больных.

Минимальная и легкая депрессия проявлялись, как правило, в сниженном фоне настроения, слезливости, раздражительности, беспокойстве. В более тяжелых случаях имели место чувство безысходности, пессимистическая оценка будущего, суицидальные тенденции в виде усталости от жизни. Типичны сомнические расстройства в виде затрудненного засыпания, интрасомнических нарушений (сон с пробуждениями, тревожные сновидения), утрата чувства сна, отсутствие чувства отдыха после пробуждения.

Выявлен отчетливый параллелизм между уровнем депрессии и тревоги ($p < 0,001$).

Тяжесть соматического состояния больше выражена у больных старшего возраста ($r = 0,44$; $p < 0,005$).

В худшую сторону по показателю психического состояния достоверно отличаются больные женского пола, с большей тяжестью соматического состояния. Выраженность депрессивных ($r = 0,43$; $p < 0,005$) расстройств и тревоги ($r = 0,5$; $p < 0,001$) увеличивается по мере нарастания стадии ХПН.

Характер заболевания не оказывает значимого влияния на личностно-поведенческие показатели у больных, однако, уровень тревоги выше при диабетической нефропатии ($r = 0,36$; $p < 0,02$).

В табл. 1 приведены результаты оценки качества жизни больных на консервативном этапе лечения в сравнении со здоровыми лицами.

Полученные данные указывают на существенное снижение по сравнению со здоровыми качества жизни больных по всем показателям. Особенно отклоняются в худшую сторону показатели физического состояния, ограничивающего его влияния на ролевое функционирование, выраженности болевого синдрома, общего состояния здоровья и социального функционирования. В несколько меньшей степени снижена по сравнению со здоровыми оценка жизненной активности и психического состояния.

Сравнительный анализ качества жизни у больных с сохранной функцией почек и с ХПН на консервативном этапе лечения выявил достоверно более низкие показатели у последних (табл. 2). Развитие ХПН ведет к резкому возрастанию ограничения функционирования больных за счет как физического, так и эмоционального состояния. Заметно уменьшается удовлетворенность уровнем социального функционирования. Достоверные отличия отсутствуют только по оценке больными своего здоровья в динамике.

Результаты исследования свидетельствуют, что больные, находящиеся на лечении ГД, достоверно отличаются от больных, получающих консервативную терапию, в лучшую сторону по показателям физического функционирования, общей оценки здоровья, жизненной активности (энергичности), влияния эмоционального состояния на различные виды функционирования и психического здоровья в целом. У них имеется тенденция к более высокой оценке состояния своего здоровья в динамике, в сравнении с тем, что было год назад (табл. 3).

В то же время, у больных при лечении ГД в большей степени выражен болевой синдром, меньше удовлетворенность уровнем своего социального функционирования.

Таблица 1
Качество жизни больных с хроническими заболеваниями почек, получающих консервативное лечение, по данным методики SF-36 в сравнении со здоровыми

Показатель качества жизни	Больные, $\bar{X} \pm m$	Здоровые, $\bar{X} \pm m$	Достоверность различий, p
PF	54,2 $\pm$ 5,8	96,0 $\pm$ 21,2	<0,001
RP	32,5 $\pm$ 7,6	90,0 $\pm$ 19,8	<0,001
BP	48,8 $\pm$ 4,9	89,7 $\pm$ 19,1	<0,001
GH	41,2 $\pm$ 3,6	73,2 $\pm$ 17,6	<0,001
VT	47,7 $\pm$ 4,9	62,2 $\pm$ 14,2	<0,05
SF	55,4 $\pm$ 5,3	85,0 $\pm$ 18,8	<0,001
RE	50,2 $\pm$ 8,1	65,0 $\pm$ 15,0	<0,05
MN	51,9 $\pm$ 4,2	63,3 $\pm$ 14,5	<0,05

Примечание. Здесь и далее в табл. 2–4: PF — способность к физическим нагрузкам; RP — влияние физического состояния на ролевое функционирование; BP — болевой синдром; GH — общее состояние здоровья; VT — физическая активность, энергичность; SF — социальное функционирование; RE — влияние эмоционального состояния на ролевое функционирование; MN — психическое здоровье; HT — сравнительная оценка состояния своего здоровья за год.

Таблица 2
Сравнительный анализ качества жизни больных с сохранной функцией почек и с ХПН на гемодиализном этапе

Показатель качества жизни	Группы больных		Достоверность различий, p
	с сохранной функцией почек, $\bar{X} \pm m$	с ХПН, $\bar{X} \pm m$	
PF	68,5 $\pm$ 8,8	42,7 $\pm$ 2,9	<0,01
RP	52,5 $\pm$ 3,6	16,2 $\pm$ 1,1	<0,001
BP	57,1 $\pm$ 4,1	47,7 $\pm$ 3,2	<0,05
GH	47,7 $\pm$ 3,6	33,7 $\pm$ 2,5	<0,05
VT	55,2 $\pm$ 4,0	40,5 $\pm$ 2,7	<0,05
SF	64,0 $\pm$ 5,3	47,1 $\pm$ 3,0	<0,01
RE	65,0 $\pm$ 8,1	35,0 $\pm$ 2,6	<0,001
MN	57,6 $\pm$ 4,2	46,2 $\pm$ 3,1	<0,05
HT	3,3 $\pm$ 0,2	3,7 $\pm$ 0,9	—

Таблица 3
Сравнительный анализ качества жизни больных при активных методах лечения ХПН

Показатель качества жизни	Группы больных		Достоверность различий, p
	Гемодиализный этап лечения, $\bar{X} \pm m$	Гемодиализ, $\bar{X} \pm m$	
PF	54,2 $\pm$ 5,8	65,6 $\pm$ 21,3	<0,05
RP	32,5 $\pm$ 7,6	29,8 $\pm$ 37,4	—
BP	48,8 $\pm$ 4,9	36,9 $\pm$ 22,2	<0,05
GH	41,2 $\pm$ 3,6	64,6 $\pm$ 10,5	<0,01
VT	47,7 $\pm$ 4,9	64,0 $\pm$ 7,9	<0,01
SF	55,4 $\pm$ 5,3	45,2 $\pm$ 10,0	<0,05
RE	50,2 $\pm$ 8,1	67,9 $\pm$ 9,5	<0,01
MN	51,9 $\pm$ 4,2	66,9 $\pm$ 9,7	<0,05
HT	3,5 $\pm$ 0,2	4,0 $\pm$ 0,9	—

Как видно из данных, приведенных в табл. 2 и 3, качество жизни больных с ХПН, получающих ГД, отличается в лучшую сторону от таковых на додиализном этапе, хотя в обследовании не были включены случаи терминальной ХПН. Толерантность к физическим нагрузкам, физическое функционирование, т.е. способность к выполнению будничной работы, степень, в которой физическое состояние препятствует выполнению повседневной деятельности, а также жизненная активность, энергичность достоверно выше в группе ГД больных ($p < 0,01$). Выражены различия по степени, в которой эмоциональное состояние ограничивает ролевое функционирование, и по показателю психического состояния при лечении ГД и на консервативном этапе (соответственно $p < 0,001$ и $p < 0,01$). Исключение представляет собой степень, в которой болевой синдром ограничивает функционирование больных, более выраженная при лечении ГД ($p < 0,05$). Также нет достоверных различий в удовлетворенности больных уровнем своего социального функционирования.

Снижение способности к физическому функционированию, общей оценки здоровья, как составляющих качества жизни, а также степень, в которой эмоциональное состояние ограничивает функционирование, заметно выраженнее у больных, получающих перитонеальный диализ по сравнению с додиализным этапом лечения (табл. 4). Оценка своего здоровья по сравнению с тем, что было год назад, достоверно хуже у диализных больных. Однако свобода от боли у пациентов перитонеального диализа больше. У них также отклоняется в лучшую сторону субъективная оценка уровня социального функционирования. Различий по показателям энергичности и общей оценки психического здоровья, ограничению способности к функционированию за счет физического состояния не выявлено.

Таблица 4
Качество жизни больных, получающих лечение консервативными методами и перитонеальным диализом, по данным методики SF-36 HEALTH STATUS SURVEY

Показатель качества жизни	Группы больных		Достоверность различий, р
	Додиализный этап лечения, $\bar{X} \pm m$	Перитонеальный диализ, $\bar{X} \pm m$	
PF	54,2 $\pm$ 5,8	42,9 $\pm$ 10,2	<0,05
RP	32,5 $\pm$ 7,6	28,1 $\pm$ 6,7	—
BP	48,8 $\pm$ 4,9	56,6 $\pm$ 10,2	<0,05
GH	41,2 $\pm$ 3,6	28,6 $\pm$ 7,1	<0,01
VT	47,7 $\pm$ 4,9	44,1 $\pm$ 10,4	—
SF	55,4 $\pm$ 5,3	61,0 $\pm$ 12,9	<0,05
RE	50,2 $\pm$ 8,1	37,5 $\pm$ 9,0	<0,01
MH	51,9 $\pm$ 4,2	56,4 $\pm$ 10,1	—
HT	3,5 $\pm$ 0,2	2,9 $\pm$ 0,6	<0,05

ОБСУЖДЕНИЕ

У больных на додиализном этапе лечения хронических заболеваний почек прослеживается закономерность, отличная от таковой при лечении методом перманентного гемодиализа. В условиях гемодиализной терапии прямой зависимости развития и выраженности депрессивных расстройств от тяжести соматического состояния отсутствует. Характерно оживление аффективных расстройств психогенного характера на фоне стабилизации соматического состояния и актуализации психотравмирующих фрустрирующих факторов [1]. На этапе консервативного лечения хронических заболеваний почек преобладает прямой параллелизм между тяжестью соматического состояния (доминирует соматогенный фактор), а также, вероятно, присутствует личностная реакция на болезнь, а именно, переживание нарастания ХПН как витальной угрозы. Психическое состояние больных с ХПН отчетливо отклоняется в худшую сторону, по сравнению с больными с сохранной функцией почек.

Более выраженные тревожные расстройства у больных с диабетической нефропатией, возможно, обусловлены сопутствующей сосудистой патологией головного мозга диабетического генеза. Ипохондричность и депрессивность больных с диабетической нефропатией связаны, видимо, с особенностями течения диабета, который, в отличие от гломерулонефрита, нередко длительное время протекающего бессимптомно, характеризуется течением с массивными клиническими проявлениями, что и приводит к фиксированности больных на своем самочувствии.

Закономерность, выявленная у больных с сохранной функцией почек и с ХПН I—II стадии, соответствует прямому параллелизму между выраженностью депрессии и тревоги, установленному на примере получающих лечение методом перманентного гемодиализа [2], что свидетельствует в пользу целесообразности выделения особого субсиндрома аффективных расстройств у этих пациентов.

Развитие ХПН ведет к выраженному снижению качества жизни больных с хроническими заболеваниями почек на додиализном этапе лечения, как по физическим, так и по психологическим параметрам. Это соответствует имеющимся в литературе указаниям на то, что самооценка больных, а именно осознание себя хроническим нефрологическим больным, ведет к снижению качества жизни, большей выраженности эмоционального дистресса [4].

Качество жизни у этих больных отличается в худшую сторону по сравнению с пациентами, получающими лечение методом ГД, но по ряду

параметров превосходит таковое при перитонеальном диализе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Адекватное лечение ХПН активными методами может способствовать улучшению качества жизни больных с ХПН. Выраженное снижение качества жизни даже у больных с сохранной функцией почек обуславливает необходимость улучшения реабилитационных мероприятий уже на этом этапе развития заболевания. Развитие ХПН сопряжено с актуализацией психологической коррекции у больных в связи с повышением значимости для качества их жизни фактора эмоционального состояния. Применение методики SF-36 позволяет дать динамичную сравнительную характеристику качества жизни у больных с хроническими заболеваниями почек и может служить инструментом для оценки эффективности лечебно-реабилитационных мероприятий.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Петрова Н.Н. Аффективно-личностные расстройства у больных с хронической почечной недостаточностью при лечении гемодиализом // Журн.обозрения психиатрии и мед.психологии им.Бехтерева.—1995.—№ 3.—С. 3—13.
2. Петрова Н.Н. Тревожные расстройства у больных ХПН в условиях лечения гемодиализом // Нефрология.—1997.—Т. 1, № 2.—С. 61—65.
3. Beusterein K.M., Nissenson A.R., Port F.K. et al. The effects of recombinant human erythropoietin on functional health and well-being in chronic dialysis patients // J. Amer. Soc. Nephrol.—1996.—Vol. 7, № 5.—P. 763—773.
4. Devins G.M., Beanlands H., Mandin H., Paul L.C. Psychosocial impact of illness intrusiveness moderated by self-concept and age in end-stage renal disease // Health Psychol.—1997.—Vol. 16, № 6.—P. 529—538.
5. Gollinelli D. Role of quality of life studies in the reimbursement of medicines // Quality of Life.—1998, March.—P. 11.
6. Grzegorzewska A., Chmurak A. Some factors affecting longevity and quality of life in patients treated with continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) // Polskie Archiwum Medycyny Wewnetrznej.—1997.—№ 4.—P. 364—370.
7. Klang B., Bjorvell H., Clyne M. Quality of life in predialytic uremic patients // Quality of life research.—1996.—Vol. 5, № 1.—P. 109—116.
8. Klang B., Clyne N. Well-being and functional ability in uremic patients before and after having started dialysis treatment // Scand. J. Caring Sciences.—1997.—Vol. 11, № 3.—P. 159—166.
9. Meers C., Singer M.A. Health related quality of life assessment in clinical practice // J. CANNT.—1996.—Vol. 6, № 20.—P. 29—31.
10. Sullivan M. Quality of life assessments make sense — do they make a difference // Quality of life.—1998.—P. 5.

Поступила в редакцию 03.06.99 г.

© Коллектив авторов, 1999
УДК 616.61-07-091(470.23-25)«1993/1997»

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

ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЙ НЕФРОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ В САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ, ПО ДАННЫМ ПАТОЛОГОАНАТОМИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ЗА 1993—1997 ГГ.

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

THE FREQUENCY OF DETECTING NEPHROLOGICAL PATHOLOGY IN ST.PETERSBURG ACCORDING TO THE DATA OF PATHOANATOMICAL INVESTIGATIONS FOR 1993—1997

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

РЕФЕРАТ

Проанализированы 54 774 протоколов вскрытий Городского бюро патологоанатомической экспертизы при Администрации Санкт-Петербурга.

Обнаружено, что доля больных, у которых выявляется на вскрытии нефрологическая патология, колеблется от 16 до 12% от общего числа умерших. При этом отмечено, что основными причинами смерти нефрологических больных является патология сердечно-сосудистой и дыхательной систем.

Высказаны предположения, что хроническая почечная недостаточность не является основной причиной смерти у нефрологических больных. Кроме того, хроническая патология почек обуславливает наиболее тяжелое течение заболеваний сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Важно отметить, что в настоящее время больные с патологией почек страдают наиболее тяжелым течением хронических заболеваний.

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

ABSTRACT

An analysis of 54 774 protocols of autopsies fulfilled by the St.Petersburg city administration pathoanatomical bureau has shown that the part of patients with nephrological pathology revealed by the postmortem examination varies from 16 to 20 percent of the total amount of the dead. It was noted that diseases of the cardiovascular and respiratory systems were the main causes of death of nephrological patients.

Suppositions are made that chronic renal failure is not the main cause of death of nephrological patients. Chronic pathology of the kidneys is responsible for the most severe course of diseases of the cardiovascular and respiratory systems. It should be stressed that at the present time patients with renal diseases have the most severe course of other chronic diseases.

Key words: epidemiology, mortality, nephrology, chronic renal failure.

ВВЕДЕНИЕ

Распространенность нефрологической патологии в популяции является одной из важнейших проблем внутренней медицины. Это связано прежде всего с тем, что, с одной стороны, заболевания почек могут резко утяжелять течение различных других нозологических форм и, вероятно, во многих случаях влиять на их клинический исход. С другой стороны, многие ренопаренхиматозные заболевания часто протекают малосимптомно, и яркая клиническая картина проявляется на стадии хронической почечной недостаточности (ХПН) или при развитии тяжелых нарушений гомеостаза. Последнее

резко затрудняет изучение распространенности нефрологической патологии [1]. Одним из наиболее точных методов диагностики ренопаренхиматозных заболеваний в настоящий момент является патологоанатомическое исследование. Важно отметить, что в большинстве работ, посвященных эпидемиологии заболеваний почек, анализируются частота и структура терминальной стадии ХПН [2—4]. При подобном подходе терминальная почечная недостаточность выступает практически как причина смерти. В то же время можно предположить, что определенное количество нефрологических больных умирают от внепочечных причин.

В настоящей работе проанализирована структура причин смерти пациентов, у которых в той или иной форме обнаруживалось ренопаренхиматозное заболевание при вскрытии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проанализированы 54 774 протоколов патологоанатомических вскрытий Городского бюро патологоанатомической экспертизы при Комитете по здравоохранению Администрации Санкт-Петербурга с 1993 по 1997 г. включительно.

У всех умерших регистрировалось наличие нефрологического заболевания (мочекаменная болезнь и другая урологическая патология исключались) при клинко-морфологической оценке хотя бы одной из следующих позиций:

- диагноз основного заболевания;
- диагноз осложнения основного заболевания;
- диагноз сопутствующего заболевания;
- диагноз осложнения сопутствующего заболевания;
- непосредственная причина смерти;
- ближайшая причина смерти.

С учетом вышеперечисленных критериев были отобраны для дальнейшего изучения 7975 протоколов. Анализ причин смерти проводился согласно Международной классификации болезней 9-го пересмотра (МКБ-9).

Для расчета интенсивных показателей использовались следующие официальные данные:

- население Санкт-Петербурга;
- общее число умерших;
- доля патологоанатомических вскрытий от общего числа умерших (%);
- количество патологоанатомических вскрытий (КПВ).

В силу ряда объективных причин (например, ведомственная разобщенность патологоанатомических отделений) углубленному патологоанатомическому анализу (УПА) по методике Городского бюро патологоанатомической экспертизы подвергались результаты не всех вскрытий. Поэтому дополнительно учитывалось соотношение между КПВ и УПА.

На основании перечисленных показателей, рассчитывались:

- количество патологоанатомических вскрытий, при которых обнаруживалась нефрологическая патология;
- предположительное число умерших, у которых имеется нефрологическая патология;
- соотношение причин смерти у нефрологических больных;
- число нефрологических больных с данной причиной смерти на 100 000 населения в месяц.

Необходимо отметить, что в настоящем ис-

следовании были приняты ряд логических со-глашений и допущений:

(1) соотношение причин смерти у умерших, подвергшихся и не подвергшихся вскрытию одинаково (с учетом того, что анализировались данные госпитальной и амбулаторной службы);

(2) соотношение причин смерти у умерших, подвергшихся углубленному патологоанатомическому анализу и не подвергшихся таковому у всех умерших одинаково.

Допущения (1) и (2) могут внести ошибку в результаты исследования, однако, с учетом большого числа наблюдений подобной ошибкой, вероятно, можно пренебречь.

В последующем данные подвергались стандартной статистической обработке, кроме того, анализировалась динамика изучаемых показателей.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Общая характеристика данных

Официальные статистические данные по Санкт-Петербургу приведены в табл. 1 и 2.

Прежде всего, следует отметить тенденцию к снижению с 1993 по 1997 г. общего числа умерших ($\chi^2=14,70$; $p<0,00001$) и смертности ($\chi^2=4,7$; $p=0,03$), что будет более детально проанализировано с помощью методик динамического анализа. Кроме того, можно предположить падение доли вскрытий от общего числа умерших ($\chi^2=38,97$; $p<0,00001$). При этом углубленному патологоанатомическому анализу в рамках настоящего исследования подвергались от 16,78 до 11,03% умерших (табл. 3).

С учетом большого числа наблюдений можно рассчитывать на высокую степень репрезен-

Таблица 1
Официальные данные общего числа смертей и вскрытий по Санкт-Петербургу

Население Санкт-Петербурга, млн.	Год	Общее число умерших	Доля вскрытий от общего числа умерших (%)	Смертность на 1000 населения
4,3864	1993	85 000	59,12	17,5
4,3209	1994	83 000	52,42	17,3
4,2757	1995	76 000	45,29	15,9
4,2391	1996	68 000	48,21	14,2
4,2161	1997	68 000	46,21	13,4

Таблица 2
Объем и репрезентативность исходных данных

Год	Число протоколов углубленного патологоанатомического исследования	
	Абсолютное число	Доля от общего числа умерших (%)
1993	14 267	16,78
1994	11 138	13,42
1995	12 050	15,86
1996	9 175	13,49
1997	8 144	11,93

тативности изучаемой выборки. Для косвенного подтверждения последнего предположения была с помощью корреляционного анализа проверена достоверность взаимосвязи между смертностью

в месяц и долей (%) умерших, подвергшихся углубленному патологоанатомическому исследованию в месяц ($r=0,576$; $p<0,0001$). В противном случае можно было бы предположить возможность неритмичности работы Городского патологоанатомического бюро.

Таким образом, имелись довольно веские (хотя и не бесспорные) основания для оценки причин смерти у больных с обнаружением нефрологической патологии на основании представленных данных.

Таблица 3
Выявление нефрологической патологии при углубленном патологоанатомическом исследовании

Год	Общее число протоколов УПА	Число протоколов УПА с наличием нефрологической патологии	
		Абсолютное значение	Доля от общего числа протоколов УПА (%)
1993	14 267	1919	13,45
1994	11 138	1336	11,99
1995	12 050	1703	14,13
1996	9175	1450	15,80
1997	8144	1567	19,24
Всего	54 774	7975	—

Структура непосредственных причин смерти больных с обнаружением нефрологической патологии по результатам УПА

Для анализа структуры основных причин смерти у нефрологических больных, подвергшихся УПА за изучаемый промежуток времени, рассчитывалось их процентное соотношение к общему числу умерших, подвергшихся УПА (табл. 4).

Обращает внимание, что наиболее частой непосредственной причиной смерти у больных с нефрологической патологией являются заболевания сердца.

Интересно отметить, что хроническая почечная недостаточность в качестве непосредственной причины смерти обнаруживается только в $3,71 \pm 0,32\%$ случаев.

Ежемесячная динамика структуры непосредственных причин смерти больных с обнаружением нефрологической патологии по результатам УПА за 1993—1997 г.

Для выявления динамических изменений структуры непосредственных причин смерти у нефрологических больных проводился анализ временных рядов. При этом оценивались характер и направленность тренда для каждой нозологической единицы с помощью подбора функции нелинейного оценивания.

Обращает на себя внимание достоверное уменьшение доли сердечной недостаточности (код МКБ-9=428) как непосредственной причины смерти у нефрологических больных за изучаемый промежуток времени при соответствующем нарастании доли острой сердечно-легочной недостаточности (код МКБ-9=415) (рис. 1). При этом регистрировалось увеличение доли смертей от острых и подострых (код МКБ-9=411) форм ишемической болезни сердца при соответствующем снижении смертности от инфаркта миокарда (код МКБ-9=410) (рис. 2). Интересно отметить, что доля острого нарушения мозгового кровообращения (код МКБ-9=438) неуклонно возрастала (рис. 3).

Подобные соотношения были выявлены и при анализе тренда для острой пневмонии (код

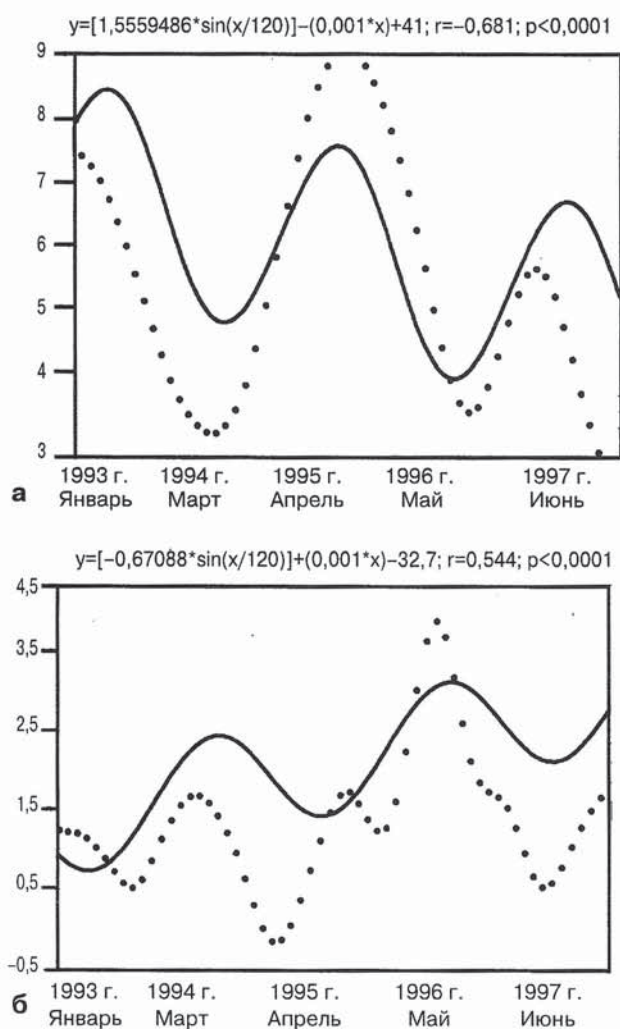


Рис. 1. Значение сердечной недостаточности как непосредственной причины смерти у нефрологических больных

а — ежемесячная динамика доли сердечной недостаточности (код МКБ-9=428) как непосредственной причины смерти нефрологических больных;

б — ежемесячная динамика доли острой сердечно-легочной недостаточности (код МКБ-9=415) как непосредственной причины смерти нефрологических больных.

Здесь и на рис. 2—5: по оси абсцисс — дата вскрытия; по оси ординат — доля (%).
Сплошная линия — линия регрессии; точки — значения временных серий.

МКБ-9=486) и болезней легких (без уточнения, код МКБ-9=518), т.е., что если доля смертей от острой пневмонии у нефрологических больных падает, то соответствующая роль от различной легочной патологии (прежде всего хронической патологии дыхательной системы) возрастает (рис. 4).

В конечном счете наблюдалось прогрессивное падение доли смертей от хронической почечной недостаточности (рис. 5, а) при нарастании доли смертей от хронического гломерулонефрита (рис. 5, б) и более-менее стабильной ситуацией с динамикой доли смертей от хронического пиелонефрита (рис. 5, в).

Интенсивные показатели непосредственных причин смерти при выявлении нефрологической патологии в результате УПА в Санкт-Петербурге за 1993—1997 гг. включительно

С учетом допущений (1) и (2) рассчитывались интенсивные показатели непосредственных причин смерти при выявлении нефрологических заболеваний в ходе вскрытий на 100 000 населения Санкт-Петербурга в мес. Наиболее распространенные патологии (более 1 человека на 100 тыс. населения) представлены в табл. 5. Из приведенного следует прежде всего то, что мощности нефрологической диспансерно-кон-

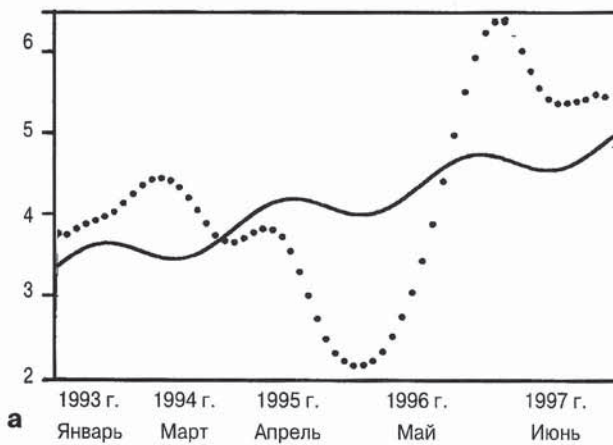
Таблица 4
Структура непосредственных причин смерти при наличии нефрологической патологии за 1993—1997 гг. включительно (%)

Причина смерти	$\bar{X}$	$\pm m$
Инфекции,	3,149	0,061
в том числе:		
сальмонеллез	1,129	0,136
туберкулез (все формы)	0,674	0,084
вирусный гепатит	0,147	0,046
злокачественные новообразования	8,508	0,042
Эндокринные расстройства,	1,219	0,038
в том числе:		
сахарный диабет	1,081	0,112
Болезни сердца и сосудов,	42,67	0,102
в том числе:		
ревматизм в активной фазе	0,136	0,044
болезни (пороки) митрального клапана	0,084	0,034
болезни (пороки) аортального клапана	0,038	0,022
гипертоническая болезнь	0,147	0,027
острый инфаркт миокарда	5,869	0,367
старый инфаркт миокарда	2,155	0,234
другие формы хронической ИБС	0,32	0,085
острая легочно-сердечная недостаточность	4,252	0,265
хроническая легочно-сердечная недостаточность	20,05	0,218
острый перикардит	0,089	0,033
острый и подострый эндокардит	0,112	0,041
острый миокардит	0,032	0,018
другие болезни перикарда	0,038	0,022

Продолжение табл. 4

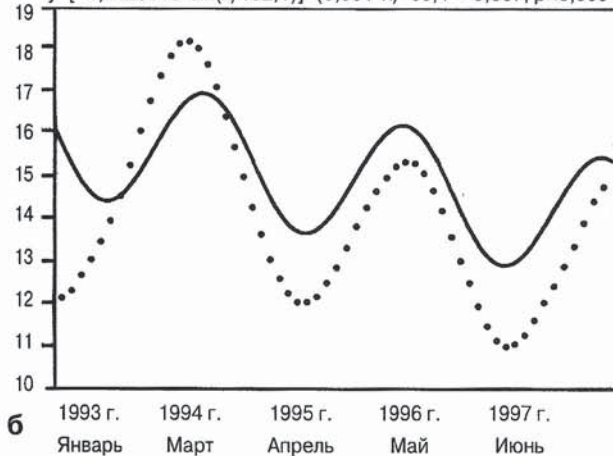
Причина смерти	$\bar{X}$	$\pm m$
другие болезни эндокарда	0,026	0,018
кардиомиопатии	0,131	0,048
нарушения проводимости	0,014	0,014
нарушения сердечного ритма	0,400	0,080
сердечная недостаточность	13,682	0,519
неточно обозначенные		
заболевания сердца	4,807	0,348
субарахноидальное кровоизлияние	0,086	0,050
внутричерепное кровоизлияние	0,651	0,118
закупорка и стеноз почечных артерий	0,012	0,012
закупорка мозговых артерий	2,460	0,257
отдаленные последствия острого нарушения мозгового кровообращения	1,300	0,175
атеросклероз	1,274	0,146
аневризма аорты	0,355	0,080
эмболия и тромбоз легочной артерии	0,046	0,023
флебит и тромбофлебит	0,061	0,027
Болезни легких,	13,092	0,114
в том числе:		
пневмококковая пневмония	0,153	0,049
пневмония (без уточнения возбудителя)	8,064	0,472
хронический бронхит	0,429	0,082
бронхиальная астма	0,023	0,016
бронхоэктатическая болезнь	0,016	0,016
эмпиема	0,037	0,026
плеврит	0,04	0,020
пневмоторакс	0,014	0,014
абсцесс легкого и средостения	0,148	0,049
Болезни желудочно-кишечного тракта,	5,831	0,050
в том числе:		
болезни пищевода	0,027	0,020
язва желудка	0,25	0,055
язва двенадцатиперстной кишки	0,188	0,051
гастрит и дуоденит	0,014	0,014
острый аппендицит	0,039	0,023
непроходимость кишечника	0,187	0,047
дивертикулы кишечника	0,034	0,034
перитонит	1,401	0,190
желчнокаменная болезнь	0,420	0,084
болезни поджелудочной железы	0,386	0,069
Болезни почек,	10,648	0,073
в том числе:		
острый гломерулонефрит	0,068	0,036
хронический гломерулонефрит	0,584	0,091
острая почечная недостаточность	0,289	0,080
хроническая почечная недостаточность	3,710	0,324
инфекции почек	3,777	0,229
Системные заболевания,	0,648	0,023
в том числе:		
диффузные болезни соединительной ткани	0,09	0,033
ревматоидный артрит	0,178	0,047
болезнь Кашина—Бека	0,011	0,011
Травмы,	0,526	0,029
в том числе:		
перелом позвоночника	0,097	0,021
перелом шейки бедра	0,030	0,017
Отравления,	0,845	0,056
в том числе:		
отравление алкоголем	0,703	0,143
Прочие заболевания,	13,010	0,035
в том числе:		
подагра	0,009	0,009
железодефицитные анемии	0,008	0,008
апластическая анемия	0,018	0,012
бактериальный менингит	0,055	0,027

$$y=[-0,2138561*\sin(x/95,7)]+(0,001*x)-30,7; r=0,603; p<0,0001$$



а

$$y=[-1,4428113*\sin(x/102,1)]-(0,001*x)+50; r=-0,657; p<0,0001$$



б

Рис. 2. Значение ишемической болезни сердца как непосредственной причины смерти у нефрологических больных

а — ежемесячная динамика доли острых и подострых форм ишемической болезни сердца (код МКБ-9=411) как непосредственной причины смерти нефрологических больных;

б — ежемесячная динамика доли острого инфаркта миокарда (код МКБ-9=410) как непосредственной причины смерти нефрологических больных.

$$y=[0,5069739*\sin(x/120)]+(0,001*x)-34; r=0,588; p<0,0001$$

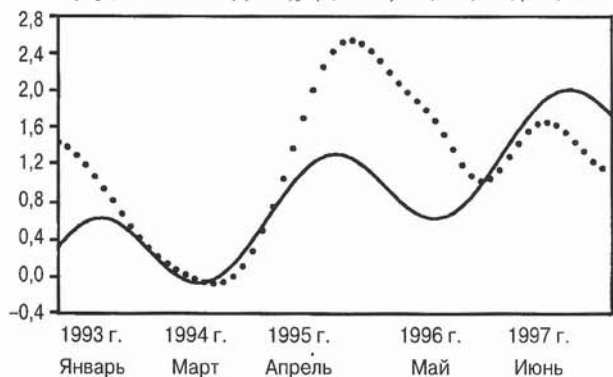


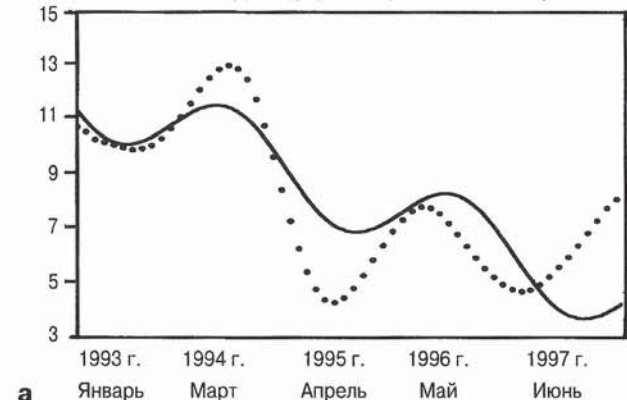
Рис. 3. Ежемесячная динамика доли острого нарушения мозгового кровообращения (код МКБ-9=438) как непосредственной причины смерти нефрологических больных.

сультативной службы Санкт-Петербурга недостаточны. Действительно, если по данным годовых отчетов под наблюдением единого Городского нефрологического центра Санкт-Петербурга находятся около 55 тыс. пациентов, то, как видно из приведенных в табл. 5 данных, только среди умерших в городе ежегодно обнаруживаются примерно 11 179 случаев нефрологической патологии. При этом складывается впечатление, что наиболее пристальное внимание нефрологов должны вызывать вопросы сотрудничества с кардиологами, пульмонологами и невропатологами. Как ни странно, но сахарный диабет и хроническая почечная недостаточность являются далеко не ведущими непосредственными причинами смерти у умерших больных с нефрологической патологией.

ОБСУЖДЕНИЕ

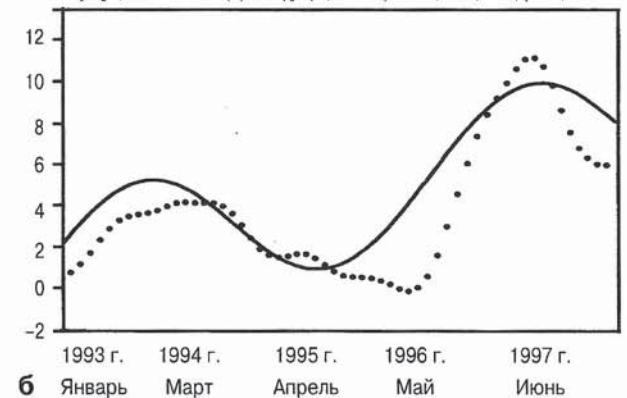
Полученные данные требуют очень аккуратной трактовки. Прежде всего настораживает тот факт, что довольно большое количество нефро-

$$y=[-1,41664*\sin(x/120)]-(0,004*x)+148; r=-0,567; p<0,001$$



а

$$y=[3,226915*\sin(x/200)]+(0,004*x)-135; r=0,657; p<0,0001$$



б

Рис. 4. Значение патологии дыхательной системы как непосредственной причины смерти у нефрологических больных.

а — ежемесячная динамика доли острой пневмонии (код МКБ-9=486) как непосредственной причины смерти нефрологических больных;

б — ежемесячная динамика доли болезней легких (без уточнения) (код МКБ-9=518) как непосредственной причины смерти нефрологических больных.

логических больных умирают непосредственно от хронического гломерулонефрита, а не от его осложнений (например, тромбоэмболии легочной артерии при нефротическом синдроме). Возможно и то, что ряд патологоанатомов кодируют смерть от хронического гломерулонефрита, не указывая наличие терминальной азотемии в качестве непосредственной причины смерти.

Поэтому необходимо уточнение правил оценки непосредственной причины смерти у нефрологических больных. Тем не менее обращает внимание уменьшение смертности от терминальной почечной недостаточности, острого инфаркта миокарда, острой пневмонии у пациентов с заболеванием почек.

Складывается впечатление, что изучаемые больные нередко «не доживают» до развития

Таблица 5

Интенсивные показатели непосредственных причин смерти при выявлении нефрологической патологии в ходе вскрытия на 100 000 населения Санкт-Петербурга в мес за 1993—1997 гг. включительно (%)

Непосредственная причина смерти	$\bar{X}$	$\pm m$
Инфекции,	6,445	0,113
в том числе:		
сальмонеллез	2,18	0,247
туберкулез	1,67	0,124
вирусный гепатит	0,285	0,089
Злокачественные новообразования	17,996	0,081
Эндокринные расстройства,	2,496	0,079
в том числе:		
сахарный диабет	2,218	0,236
болезни надпочечников	0,025	0,025
Болезни сердечно-сосудистой системы,	88,851	0,232
в том числе:		
ревматизм в активной фазе	0,264	0,087
болезни (пороки) митрального клапана	0,172	0,068
болезни (пороки) аортального клапана	0,088	0,05
гипертоническая болезнь	0,270	0,042
острый инфаркт миокарда	12,36	0,888
другие острые и подострые формы ИБС	2,868	0,398
старый инфаркт миокарда	4,716	0,558
другие формы ИБС	0,63	0,166
острая легочно-сердечная недостаточность	9,147	0,793
хроническая легочно-сердечная недостаточность	4,072	0,426
острый перикардит	0,195	0,071
острый и подострый эндокардит	0,231	0,081
острый миокардит	0,067	0,038
кардиомиопатия	0,295	0,12
нарушения проводимости	0,028	0,028
нарушения сердечного ритма	0,848	0,166
сердечная недостаточность	27,765	1,22
субарахноидальное кровоизлияние	0,167	0,091
внутричерепное кровоизлияние	1,361	0,246
закупорка мозговых артерий	5,424	0,616
отдаленные последствия острого нарушения мозгового кровообращения	2,836	0,389
атеросклероз	2,432	0,253
аневризма аорты	0,77	0,157
эмболия и тромбоз легочных артерий	0,094	0,046
флебит и тромбоз вен	0,117	0,051
Другие болезни вен	0,069	0,05
Болезни органов дыхания,	27,19	0,256
в том числе:		
пневмококковая пневмония	0,351	0,107
пневмония без уточнения возбудителя	15,917	0,891
хронический бронхит	0,958	0,189
бронхиальная астма	0,06	0,043
бронхоэктатическая болезнь	0,025	0,025
эмпиема плевры	0,062	0,046
плеврит	0,095	0,046
пневмоторакс	0,036	0,036
абсцесс легкого	0,335	0,111
Болезни желудочно-кишечного тракта,	11,646	0,099
в том числе:		
болезни пищевода	0,051	0,035
язва желудка	0,55	0,122
язва двенадцатиперстной кишки	0,404	0,105
острый аппендицит	0,071	0,04
непроходимость кишечника	0,411	0,102
перитонит	2,616	0,334

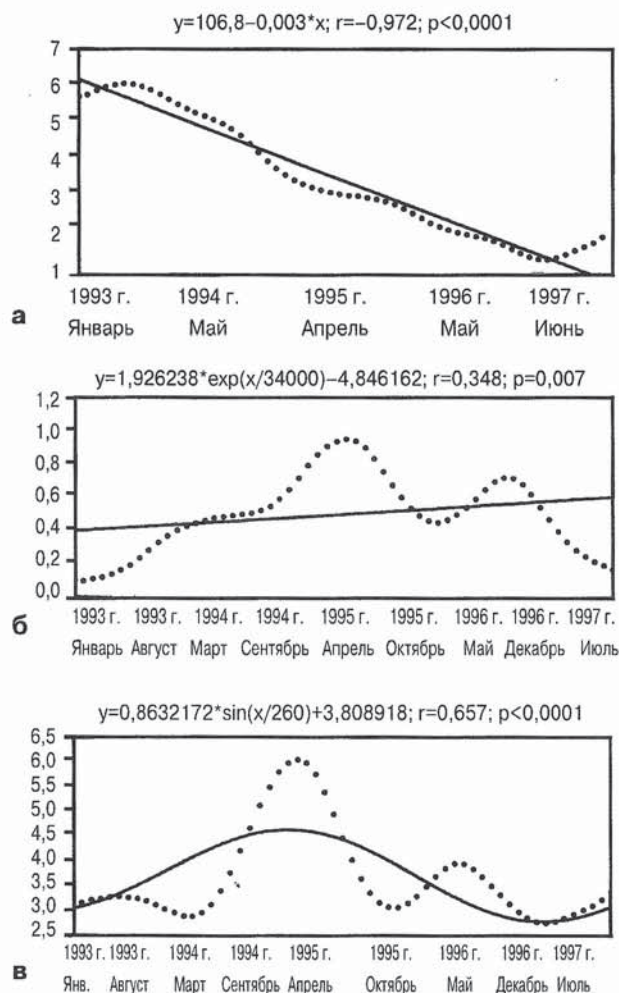


Рис. 5. Значение патологии почек как непосредственной причины смерти у нефрологических больных.

Продолжение табл. 5

Непосредственная причина смерти	$\bar{X}$	$\pm m$
желчнокаменная болезнь	0,927	0,197
болезни поджелудочной железы	0,854	0,156
Болезни почек,	21,071	0,144
в том числе:		
острый гломерулонефрит	0,138	0,071
хронический гломерулонефрит	1,171	0,181
острая почечная недостаточность	0,593	0,176
хроническая почечная недостаточность	7,077	0,572
хронический пиелонефрит		
(неурологического происхождения)	7,565	0,472
карбункул и фурункул почки	0,05	0,035
флегмона и абсцесс паранефрия	0,046	0,032
Системные заболевания,	0,856	0,043
в том числе:		
диффузные болезни		
соединительной ткани	0,197	0,072
ревматоидный артрит	0,381	0,098
Травмы,	0,584	0,038
в том числе:		
перелом позвоночника	0,171	0,043
перелом шейки бедра	0,069	0,039
Отравления,	1,749	0,112
в том числе:		
токсическое действие алкоголя	1,466	0,309
Прочие,	24,611	0,129
в том числе:		
подагра	0,02	0,02
железодефицитные анемии	0,024	0,024
апластическая анемия	0,044	0,031
другие и неуточненные анемии	1,287	0,179
нарушения свертываемости крови	0,024	0,024
бактериальный менингит	0,125	0,064
Всего	206,45	6,58

ситуаций, опасных для жизни, непосредственно связанных с заболеваниями почек. На это указывает рост смертности у нефрологических больных от хронических и подострых форм ишемической болезни сердца, хронических заболеваний дыхательной системы. Можно предположить, что «смерть у нефрологических боль-

ных» во многом предопределена недостаточно-стью иммунной системы и истощением компенсаторных механизмов гемодинамики. В то же время наличие прогрессивного нарастания доли смертей от острого нарушения мозгового кровообращения может свидетельствовать об истощении механизмов компенсации стрессовой реакции у нефрологических больных за последние годы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные приводят к следующим предположениям.

Хроническая почечная недостаточность не является основной причиной смерти у нефрологических больных в настоящее время.

Хроническая патология почек обуславливает наиболее тяжелое течение заболеваний сердечно-сосудистой и дыхательной систем.

В настоящее время больные с патологией почек страдают наиболее тяжелым течением хронических заболеваний.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Григорьев Е.А. Эпидемиология заболеваний почек в Ленинграде по секционным данным // Диспансеризация нефрологических больных (сборник научных трудов) / С.И.Рябов. — Л., 1988. — С. 4—14.
2. Agodoa L.Y., Jones C.A., Held P.J. End stage renal disease in USA // Amer. J. Nephrol. — 1996. — Vol. 16. — P. 7—16.
3. Berthoux F. Evaluation of epidemiological data by model analysis // Nephrol. Dial. Transplant. — 1996. — Vol. 11. — P. 771—772.
4. Berthoux F., Bernherm J., Gellet R. et al. The project of the European Renal Association for European nephrological network // Nephrol. Dial. Transplant. — 1996. — Vol. 13, Suppl. 1. — P. 30—33.

Поступила в редакцию 15.06.99 г.

© Я.Ю.Багров, Н.Б.Манусова, 1999
УДК 577.156:612.014.462.591.462:597.82

Я.Ю.Багров, Н.Б.Манусова

РОЛЬ АПИКАЛЬНЫХ РЕЦЕПТОРОВ АРГИНИН-ВАЗОПРЕССИНА В АНТИДИУРЕТИЧЕСКОЙ РЕАКЦИИ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ ЛЯГУШКИ *RANA TEMPORARIA*

Ya.Yu.Bagrov, N.B.Manusova

THE ROLE OF APICAL ARGININE-VASOPRESSIN RECEPTORS IN THE ANTIDIURETIC REACTION OF THE FROG *RANA TEMPORARIA* URINARY BLADDER

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

РЕФЕРАТ

Исследовался антидиуретический эффект рецепторов аргинин-вазопрессина (АВП), расположенных на апикальной мембране мочевого пузыря лягушки *Rana temporaria*. Обнаружено, что добавление АВП (10^{-6} моль) к мукозной поверхности пузыря вызывает самостоятельный гидроосмотический эффект только в весенний период. В осенне-зимний период АВП стимулирует водный транспорт только в присутствии активатора протеинкиназы С (РМА, 50 нмоль). Апикальный АВП потенцирует водный транспорт, стимулированный осмотической гипертонией серозной поверхности пузыря (300 мосм маннитола). Потенцирующий эффект апикального АВП предупреждается добавлением к мукозной поверхности пузыря антагониста рецепторов типа V_1 (V_1 — [β -mercapto- β , β -cyclopentamethylenepropionyl 1, O-Et-Tyr2, Val4, Arg8]-vasopressin) и не изменяется в присутствии антагониста рецепторов типа V_2 ([Adamantaneacetyl1, O-Et-d-Tyr2, Val4, Aminobutyryl6, Arg8, 9]-vasopressin, 10^{-5} моль). Делается вывод о том, что рецепторы типа V_1 , расположенные на апикальной мембране, участвуют в регуляции водного транспорта.

Ключевые слова: водный транспорт, аргинин-вазопрессин, рецепторы типа V_1 , протеинкиназа С, маннитол, мочевой пузырь лягушки.

ABSTRACT

The role of apical AVP receptors in the antidiuretic effect in frogs (*Rana temporaria* L.) urinary bladder has been studied. AVP (10^{-6} mol) alone caused osmotic water flow only in spring frogs. In the autumn — winter period, antidiuretic effect of apical AVP was effective only in the presence of a PKC activator PMA (50 nmol) or of serosal hyperosmolarity induced by 300 mosm of mannitol. The strong increase of antidiuretic effect of serosal hyperosmolarity was prevented by a V_1 receptor antagonist V_1 — [β -mercapto- β , β -cyclopentamethylenepropionyl 1, O-Et-Tyr2, Val4, Arg8]- vasopressin (10^{-5} mol) added to the mucosal surface of the bladder rather than by a V_2 antagonist ([Adamantaneacetyl1, O-Et-d-Tyr2, Val4, Aminobutyryl6, Arg8,9]-vasopressin (10^{-5} mol). Therefore, the apical AVP receptors of V_1 type are involved in the regulation of water transport.

Key words: water transport, arginine-vasopressin, V_1 receptor, protein kinase C, mannitol, frog bladder.

ВВЕДЕНИЕ

Работы, проведенные в течение последних 10 лет преимущественно японскими исследователями, убедительно показали, что рецепторы аргинин-вазопрессина находятся не только на базальной, но и на апикальной мембране чувствительного к антидиуретическому гормону (АДГ) эпителия [4—7, 12, 13, 15, 17]. Аналогичную локализацию могут иметь и рецепторы окситоцина [10]. Рецепторы вазопрессина, расположенные на апикальной мембране, относятся к типу V_1 [5, 7, 17], и стимулируют транспорт натрия, Na^+/H^+ обмен [5—7, 9, 12, 13, 17].

Между тем, данные о роли рецепторов V_1 и внутриклеточных посредников передачи сигнала с этого типа рецепторов неоднозначны. Наряду с данными о негативном контроле над антидиуретическим эффектом со стороны компонентов передачи сигнала от рецепторов V_1 [3] обнаружено и стимулирующее влияние протеинкиназы С, расположенной у апикальной мембраны, на гидроосмотический эффект вазопрессина [1, 11, 14, 16].

Целью настоящей работы было исследование влияния активации апикальных рецепторов вазопрессина на водную проницаемость АДГ чув-

ствительного эпителия мочевого пузыря лягушки *Rana temporaria*. Исследовался не только самостоятельный эффект апикального вазопрессина, но и его взаимодействие с антидиуретическим эффектом, вызываемым активацией аргинин-вазопрессинных рецепторов, расположенных на базальной мембране, а также воздействием на эту мембрану цАМФ и гипертонического раствора маннитола. Гиперосмолярность наружной (серозной) поверхности пузыря является широко известным стимулятором водной проницаемости АДГ чувствительного эпителия [15]. Поскольку ранее было обнаружено, что активатор протеинкиназы С-форболовый эфир (РМА), добавленный со стороны апикальной мембраны, потенцирует эффект действующего на базальной мембране аргинин — вазопрессина [1], был изучен и эффект «апикального» вазопрессина в присутствии этого вещества.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на выделенных по методу R.Y.Bentley [8] мочевых пузырях лягушки *Rana temporaria* L., являющихся аналогом дистального сегмента нефрона млекопитающих. Опыты проводились в осенне-зимнее время (ноябрь-январь) и весной (март, апрель). Для обездвиживания животных разрушали головной и спинной мозг. Во время препаровки мочевые пузыри лягушек разделяли на две одинаковые половины. В каждую половинку вставлялся полиэтиленовый катетер, через который происходила смена внутреннего (мукозного) раствора. Одна из половинок (в дальнейшем просто «пузырь») всегда служила контролем для другой. Пузыри инкубировались при комнатной температуре в аэрируемом растворе Рингера следующего состава (ммоль): Na^+ 112; K^+ 5,6; Ca^{++} 0,89; Cl^- 113; H_2PO_4^- 0,6; HPO_4^- 2,4; pH 7,3; 220 мосм. Раствор Рингера, которым заполнялись пузыри, разводился дистиллированной водой в пять раз. Таким образом, осмотический градиент между инкубационной средой и внутренним содержимым пузыря составлял 176 мосм/л. Оценку водного потока по осмотическому градиенту производили гравиметрическим методом и выражали в мкл/см² стенки пузыря за 60 мин инкубации. Для стимуляции водного потока использовали 8-аргинин-вазопрессин (10^{-6} моль, Sigma), 8-бром-цАМФ (10^{-4} моль, Sigma). Также водный поток вызывался методом осмотической гипертонизации наружной среды — 300 мосм маннитола (Sigma). Для исследования роли апикальных рецепторов аргинин — вазопрессина этот гормон вводился в просвет пузыря, т.е. к его мукозной поверхности. Для характеристики рецепторов и путей проведения сигнала в просвет пузыря

также вводились антагонисты рецепторов V_1 и V_2 , активатор протеинкиназы С и блокаторы кальциевых каналов. В качестве антагонистов рецепторов типа V_1 и V_2 использовались соответственно — [β -mercapto- β , β -cyclopentamethylenepropionyl 1, O-Et-Tyr2, Val4, Arg8] — vasopressin и [Adamantaneacetyl1, O-Et-d-Tyr2, Val4, Aminobutyryl6, Arg8,9] — vasopressin (Sigma) в концентрации 10^{-5} моль, для активации протеинкиназы С-форболовый эфир (РМА, 50 нмоль, Sigma), для блокады кальциевых каналов — верапамил (изоптин, 10 мкмоль, RBI) и нифедипин (10^{-5} моль, RBI).

Результаты экспериментов обрабатывали с помощью парного критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ¹

Собственный эффект апикального АВП в осенне-зимний (декабрь) период отсутствовал. Опыты же, проведенные весной (март), обнаружили высокий достоверный стимулирующий эффект на водную проницаемость апикального АВП (табл. 1).

В осенне-зимний период аналогичный эффект апикального АВП наблюдался только при добавлении в просвет пузыря стимулятора протеинкиназы С-РМА (табл. 2).

Таблица 1
Влияние апикального вазопрессина на величину нестимулированного осмотического потока воды через стенку мочевого пузыря лягушки

Вещества и место их введения	n	p	Осмотический поток воды, $\bar{X} \pm m$, мкл/см ² · 60 мин
Апикальная поверхность			
Декабрь, контроль	9	НД	14,2 ± 0,66
Декабрь, АВП 10^{-6} моль			14,6 ± 0,46
Март, контроль	7	<0,007	5,4 ± 0,94
Март, АВП 10^{-6} моль			14,7 ± 2,30

Примечание. Здесь и в табл. 2—5: НД — недостоверно.

Таблица 2
Влияние форболового эфира (РМА) на величину осмотического потока воды, стимулированного апикальным вазопрессинном, через стенку мочевого пузыря лягушки

Вещества и место их введения	n	p	Осмотический поток воды, $\bar{X} \pm m$, мкл/см ² · 60 мин
Апикальная поверхность			
Контроль	7	НД	3,7 ± 0,76
АВП 10^{-6} моль			7,1 ± 1,94
АВП 10^{-6} моль	12	<0,006	2,5 ± 0,37
АВП 10^{-6} моль + РМА 5 нмоль			16,2 ± 4,74

¹ Для удобства изложения материала все вещества будут именоваться апикальными при добавлении их с апикальной стороны стенки мочевого пузыря, базальными — с базальной.

Гидроосмотический эффект базальных АВП и цАМФ достоверно не изменялся в присутствии апикального АВП (табл. 3).

Аналогичный эффект осмотической гипертонии, созданной маннитолом, достоверно потенцировался апикальным АВП (табл. 4). Это стимулирующее действие апикального АВП исчезало в присутствии в просвете пузыря блокатора рецепторов V_1 и не изменялось в присутствии блокатора рецепторов V_2 (табл. 4).

Кроме того, потенцирующий эффект апикального АВП предупреждается блокаторами Ca^{++} -каналов — верапамилом и нифедипином (табл. 5).

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные данные позволяют прийти к выводу о том, что наряду с установленным ранее стимулирующим эффектом активации апикальных рецепторов АВП на транспорт натрия [5–7, 9, 12, 13, 17], эти рецепторы способны модифицировать и водную проницаемость. Причем самостоятельный гидроосмотический эффект активации этих рецепторов носит четко сезонный характер (см. табл. 1). Сезонные колебания спонтанной проницаемости мочевого пузыря лягушки и ее чувствительности к базальному АВП были установлены нами ранее [2]. Участие апикальных рецепторов АВП в регуляции водного транспорта подтверждается потенцирующим действием их активации на АДГ подобный эффект гиперосмолярности серозной поверхности, создаваемой маннитолом (см. табл. 4). Подавление этого действия апикальных рецепторов АВП блокаторами кальциевых каналов и особенно антагонистом рецепторов V_1 , подтверждает принадлежность апикальных рецепторов именно к этой категории (см. табл. 4). Существование V_1 -рецепторов в АДГ чувствительном эпителии было установлено ранее с помощью высоко селективных меченых лигандов и подразделены на V_{1-} и V_{1a-} подтипы [4]. Однако установить подтип V_1 -рецепторов в физиологических экспериментах пока не представляется возможным.

Остается неясным, почему потенцируется лишь эффект базальной осмотической гипертонии, но не базальных АВП и цАМФ (см. табл. 2). Различие этих воздействий в том, что осмотическая гипертония вызывает постоянную дегидратацию эпителия пузыря. Усиление его водной проницаемости может быть лишь компонентом объемной регуляции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, можно высказать предположение, что апикальные рецепторы АВП направлены на регуляцию собственного объема кле-

ток, а не общего водно-солевого гомеостаза организма. АДГ подобный эффект активации апикальных рецепторов мочевого пузыря возникает в тех случаях, когда осмотические и объемные рецепторы пузыря как бы имитируют гиперосмию и гиперволемию всего организма.

Таблица 3
Влияние апикального вазопрессина на величину стимулированного осмотического потока воды через стенку мочевого пузыря лягушки

Вещества и место их введения		n	p	Осмотический поток воды, $\bar{X} \pm m$, мкл/см ² ·60 мин
Апикальная поверхность	Базальная поверхность			
АВП 10^{-6} моль	АВП 10^{-6} моль	15	НД	56,8±6,6
—	АВП 10^{-6} моль			56,4±9,5
АВП 10^{-6} моль	цАМФ 10^{-4} моль	8	НД	60,8±10,5
—	цАМФ 10^{-4} моль			52,4±8,25

Таблица 4
Влияние апикального вазопрессина и его антагонистов на величину осмотического потока, стимулированного базальным маннитолом, через стенку мочевого пузыря лягушки

Вещества и место их введения		n	p	Осмотический поток воды, $\bar{X} \pm m$, мкл/см ² ·60 мин
Апикальная поверхность	Базальная поверхность			
АВП 10^{-6} моль	Маннитол 300 ммоль	15	<0,004	41,1±10,47
—	Маннитол 300 ммоль			22,7±5,90
Антагонист V_1^* 10^{-5} моль	Маннитол 300 ммоль	6	НД	40,3±13,86
Антагонист V_1^* 10^{-5} моль + АВП 10^{-6} моль	Маннитол 300 ммоль			42,9±13,51
Антагонист V_2^{**} 10^{-5} моль	Маннитол 300 ммоль	6	<0,002	19,8±6,13
Антагонист V_2^{**} 10^{-5} моль + АВП 10^{-6} моль	Маннитол 300 ммоль			40,9±10,28

* — β -mercapto- β , β -cyclopentamethylenepropionyl 1, O-Et-Tyr2, Val4, Arg8]-vasopressin.

** — [Adamantaneacetyl]1, O-Et-d-Tyr2, Val4, Aminobutyryl6, Arg8,9]-vasopressin.

Таблица 5
Влияние блокаторов Ca^{++} -каналов и апикального вазопрессина на осмотический поток воды, стимулированный базальным маннитолом, через стенку мочевого пузыря лягушки

Вещества и место их введения		n	p	Осмотический поток воды, $\bar{X} \pm m$, мкл/см ² ·60 мин
Апикальная поверхность	Базальная поверхность			
Верапамил 10 мкмоль	Маннитол 300 ммоль	9	НД	24,0±7,0
Верапамил 10 мкмоль + АВП 10^{-6} моль	Маннитол 300 ммоль			22,4±6,7
Нифедипин 10^{-5} моль	Маннитол 300 ммоль	6	НД	20,7±5,5
Нифедипин 10^{-5} моль + АВП 10^{-6} моль	Маннитол 300 ммоль			24,3±6,1

Разумеется, это предположение нуждается в дальнейшей экспериментальной проверке.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Багров Я.Ю., Дмитриева Н.И., Манусова Н.Б. О роли протеинкиназы С и мускариновых холинорецепторов в стимулированном вазопрессином водном транспорте // Экспер. клин. фармакол.—1995.—Т. 58, № 4.—С. 33—35.
2. Багров Я.Ю., Комиссарчик Я.Ю., Манусова Н.Б., Снигиревская Е.С. Спонтанное и индуцированное изменение проницаемости плотных контактов эпителия мочевого пузыря лягушки *Rana temporaria* // Цитология.—1993.—Т. 35, № 2.—С. 44—54.
3. Наточин Ю.В., Парнова Р.Г., Фирсов Д.Л., Шахматова Е.И. Внутриклеточные сигнальные системы в механизме антидиуретического действия вазопрессина // Биол. мембраны.—1991.—Т. 8.—С. 1215—1216.
4. Ammar A., Roseau S., Butlen D. Pharmacological characterization of V1a vasopressin receptors in the cortical collecting duct // Amer. J. Physiol.—1992.—Vol. 262.—P. F546—F553.
5. Ando Y., Asano Y. Functional evidence for an apical V₁ receptor in rabbit cortical collecting duct // Amer. J. Physiol.—1993.—Vol. 264.—P. F467—F471.
6. Ando Y., Tabei K., Asano Y. Luminal vasopressin modulates transport in the rabbit collecting duct // J. Clin. Invest.—1991.—Vol. 88.—P. 952—959.
7. Barreto-Chaves M.L.M., de Mello-Aries M. Luminal arginine vasopressin stimulates Na⁺—H⁺ exchange and H⁺—ATPase in cortical distal tubule via V₁ receptor // Kidney Int.—1997.—Vol. 52.—P. 1036—1041.
8. Bentley P.Y. Physiology properties of the isolated frog bladder in hyperosmotic solutions // Comp. Biochem. Physiol.—1964.—Vol. 12.—P. 233—239.
9. Burgues W.J., Balment R.J., Beck J.S. Effects of luminal vasopressin on intracellular calcium in microperfused rat medullary thick ascending limb // Renal Physiol. Biochem.—1991.—Vol. 17.—P. 1—9.
10. Inoue T., Naruse M., Nakayama M. et. al. Oxytocin affects apical sodium conductance in rabbit cortical collecting duct // Amer. J. Physiol.—1993.—Vol. 265.—P. F487—F503.
11. Masur S.R., Massardo S. ADH and forbol ester increase immunolabeling of the toad bladder apical membrane by antibodies made to granules // J. Membr. Biol.—1987.—Vol. 96.—P. 193—198.
12. Nasure M., Yoshitomi K., Kurokawa K. Luminal action of AVP in rabbit cortical collecting duct (CCD): C-kinase mediated changes in ionic conductances (abstract) // J. Amer. Soc. Nephrol.—1991.—Vol. 2.—P. 725.
13. Naruse M., Yoshitomi K., Hanaoka K. et. al. Electrophysiological study of luminal and basolateral vasopressin in rabbit cortical collecting duct // Amer. J. Physiol.—1995.—Vol. 268.—P. F20—F29.
14. Schlondorff D. Interactions of vasopressin of calmoduline and protein kinase C // Vasopressin, R.W.Schrier.—Raven Press: New York, 1985.—P. 113—123.
15. Urakabe S., Handler J., Orloff J. Effect of hypertonicity on permeability properties of the bladder // Amer. J. Physiol.—1970.—Vol. 218.—P. 1179—1187.
16. Yorio T., Satumitra N. Contribution of the vasopressin V₁ receptor to its hydrosmotic response // Biol. Cell.—1989.—Vol. 66.—P. 7—12.
17. Yoshitomi K., Naruse M., Nahaoka K. et.al. Functional characterization of vasopressin V₁ and V₂ receptors in the rabbit renal cortical collecting duct // Kidney Int.—1996.—Vol. 49.—P. S177—S182.

Поступила в редакцию 20.05.99 г.

© Коллектив авторов, 1999
УДК 611.16.018:616.61-002-085:599.323.4

Я.Ф.Зверев, В.М.Брюханов, С.В.Талалаев

РЕАКЦИЯ СОСУДИСТОГО КЛУБОЧКА ПОЧЕК КРЫС В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ЦИТОТОКСИЧЕСКОГО НЕФРИТА

Ya.F.Zverev, V.M.Bryukhanov, S.V.Talalaev

REACTION OF THE RAT KIDNEY VASCULAR TUFT UNDER CONDITIONS OF EXPERIMENTAL TREATMENT OF CYTOTOXIC NEPHRITIS

Кафедры фармакологии и гистологии Алтайского государственного медицинского университета, г.Барнаул, Россия

РЕФЕРАТ

Целью настоящего исследования было изучение морфологии почечного тельца и сосудистого клубочка при цитотоксическом нефрите и его экспериментальной терапии. С помощью гистологических и морфометрической методик в почках крыс показали реакции этих частей со стороны субкапсулярных и юкстамедуллярных нефронов. Установлено увеличение объема просвета капсулы нефрона при соответствующем уменьшении размеров сосудистого клубочка, показано увеличение толщины фильтрационного барьера. При формировании нефрита в почках происходит перераспределение кровотока между различными типами нефронов. Введение нифедипина и этакриновой кислоты улучшало состояние структур почечного тельца.

Ключевые слова: почки, сосудистый клубочек, нефрит, экспериментальная терапия.

ABSTRACT

The purpose of the present investigation was to study the morphology of renal glomerulus and vascular tuft during cytotoxic nephritis and experimental therapy of the disease. Histological and morphometrical methods were used to show the reactions of these parts of subcapsular and juxtamedullary nephrons in the rat kidney. It was established that the glomerular capsule lumen was increased at the corresponding reduction of the vascular tuft sizes. The filtration barrier thickness was also shown to be increased. Redistribution of blood flow between different types of nephrons took place in the nephritic kidney. The administration of nifedipine and etacrynic acid improved the state of the renal glomerular structures.

Keywords: kidneys, vascular tuft, nephritis, experimental therapy.

ВВЕДЕНИЕ

В ходе онтогенеза почка выполняет большое количество различных функций. Участвуя практически во всех видах обмена, она обеспечивает поддержание постоянства внутренней среды организма. При патологии её структуры приспособляются к новым условиям существования, что сопровождается функциональными и морфологическими изменениями. Так, установлено, что в сосудистом клубочке при экспериментальном гломерулонефрите, возникают ультраструктурные изменения со стороны всех элементов клубочкового фильтра: эндотелиоцитов, мезангиальных клеток, базальной мембраны. Наблюдается увеличение мезангиального матрикса, нарушение строения подоцитов [5]. Принимая во внимание, что в настоящем эксперименте ультрамикроскопические изменения должны иметь сходный характер, проведено морфологическое изучение реактивности почечного тельца нефронов и сосудисто-

го клубочка при нефрите Масуги, а также в условиях его экспериментальной терапии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Работа выполнена на белых беспородных крысах массой 150—200 г. Для получения нефротических изменений им вводили нефротоксическую сыворотку по известной методике [6]. Животные были разделены на три группы по 5 крыс в каждой. Первая группа являлась контрольной. Животным второй и третьей группы на протяжении 15—20 дней вводили нифедипин и этакриновую кислоту, соответственно, в дозе 10 мг/кг. Исследование почек производили периодически с 5-го по 30-й день болезни и сравнивали полученные изменения с морфологической картиной интактных крыс. Животных забивали в указанные сроки методом декапитации, извлекали почки и заливали в парафин по общепринятой методике. Для изучения общей морфологии готовили гистологические срезы

толщиной 5—10 мкм, которые окрашивали гематоксилином и эозином или полихромным методом Маллори. Для выявления базальных мембран сосудистого клубочка и их морфологических изменений использовали гистохимическое определение гликозамингликанов с помощью ШИК-метода.

При увеличении микроскопа 450 с помощью вмонтированной в окуляр сетки, состоящей из 121 точки, производили определение удельного объема (V_p , %) компонентов почечного тельца: капсулы, сосудистого клубочка [1].

Все результаты обработаны статистически с использованием критерия Стьюдента. При расчетах использовали компьютерную программу «Statgraphics».

РЕЗУЛЬТАТЫ

При гистологическом исследовании почек контрольных и опытных животных обнаруживали морфологические признаки повреждения структур почки, характерные для нефрита Масуги. Со стороны почечного тельца нефронов наблюдали расширение просвета его капсулы, в котором нередко присутствовало зернистое содержимое, а иногда — отдельные слущенные клетки. В сосудистом клубочке имело место спадение или расширение петель кровеносных капилляров. Отмечались явления пролиферации эндотелиоцитов и мезангиальных клеток, а также набухание подоцитов. В конце периода наблюдения встречались локальные утолщения базальной мембраны, неравномерность её окрашивания с помощью ШИК-реакции.

В канальцах нефрона, особенно в проксимальных отделах, наблюдались явления повреждения эпителиальной выстилки в виде набухания и вакуолизации эпителиоцитов, повышения зернистости их цитоплазмы, частичного или полного разрушения клеток и их слущивания в просвет мочевого канальца. В отдельных нефронах присутствовало гомогенное или зернистое содержимое.

В интерстициальной ткани привлекали внимание кровеносные сосуды, и в первую очередь капиллярная сеть, в которой, по сравнению с почками интактных животных, наблюдалось перераспределение крови между субкапсулярной и юкстамедуллярной зонами коркового вещества. Кроме того, было установлено переполнение сосудов мозгового вещества.

С течением заболевания в интерстициальной ткани коркового вещества нарастала лейкоцитарная инфильтрация, больше выраженная к 30-му дню и локализованная преимущественно вокруг дуговых и междольковых артерий и вен. В некоторых почках обнаруживались массивные разрастания соединительной ткани, которые обычно формировались в местах полностью разрушенных нефронов.

Известно, что состояние клубочкового фильтра во многом определяют изменения, которые можно наблюдать со стороны канальцевых частей нефрона. Неравнозначность структурных единиц почки с делением на субкапсулярные и юкстамедуллярные нефроны приводит к формированию некоторых особенностей морфологической картины их поражения при различных состояниях органа выделения.

В табл. 1 показан относительный объем почечного тельца при нефротоксическом нефрите и в процессе его лечения.

Таблица 1
Удельный относительный объем почечного тельца нефрона ($\bar{X} \pm m$)
в ходе развития нефротоксического нефрита и его лечения
(в % от тестовой системы)

Дни	n	Тип нефрона	Интактные	Контроль	Нифедипин	Этакриновая кислота
5-й	5	Юкстамедуллярные	56,4±2,90	73,0±1,83	67,8±3,13	68,9±2,42
		Субкапсулярные	38,5±1,64	54,1±1,57	45,0±1,22	44,1±0,87
15-й	10	Юкстамедуллярные	56,4±2,90	77,2±1,03	73,1±3,81	67,5±2,54
20-й		Субкапсулярные	38,5±1,64	51,1±2,04	48,3±1,10	43,7±1,26
30-й	5	Юкстамедуллярные	56,4±2,90	65,4±1,68	95,2±1,76	—
		Субкапсулярные	38,5±1,64	47,2±1,10	59,1±2,20	—

Примечание. Здесь и в табл. 2—3: все результаты достоверно отличаются от показателей интактных крыс. n — количество использованных животных.

У животных контрольной серии опытов, по сравнению с интактными крысами, установлено достоверное повышение относительного объема почечного тельца. В субкапсулярных нефронах максимальное увеличение удельного объема наблюдалось через 5 дней (на 15,7%), в юкстамедуллярных его наибольший рост приходился на 20-й день (на 20,8%). К концу периода наблюдения этот показатель несколько уменьшался.

При применении нифедипина в течение первой половины болезни объем почечного тельца обоих видов нефронов существенно не отличался от контрольных цифр. Затем выявлялась устойчивая тенденция увеличения этого показателя, приобретающая наибольшую значимость к 30-му дню. В это время данный показатель повышался у юкстамедуллярных нефронов в 1,7 раза, а у субкапсулярных — в 1,5 раза. В тоже время, введение этакриновой кислоты, наоборот, оказывало стабилизирующее влияние.

яние на этот участок нефрона. Это проявилось уменьшением объёмов почечного тельца, как юкстамедуллярных, так и субкапсулярных нефронов по сравнению с таковыми в контрольной серии. Кроме того, отсутствовала тенденция увеличения этого показателя, выявленная у животных, получавших нифедипин.

Увеличение размера почечного тельца нефрона может происходить по трём причинам: либо за счёт увеличения объёма просвета капсулы, либо за счёт увеличения размеров структур сосудистого клубочка, либо за счёт сочетанного увеличения обоих этих компонентов. Для выяснения этого были проведены последующие морфометрические измерения.

В табл. 2 представлены результаты измерения объёма просвета капсулы. Как видно из таблицы, у контрольных животных просвет капсулы почечного тельца всегда был значительно больше, чем у интактных крыс. Особенно сильно увеличивался просвет юкстамедуллярных нефронов через 5 дней после начала эксперимента, когда он превышал показатели нормы в 4,7 раза. В дальнейшем увеличение объёма просвета капсулы обоих типов нефронов сохранялось примерно на одном уровне.

В результате введения обоих препаратов относительный объём просвета капсулы почечного тельца был меньше, чем в контроле, однако его величина всегда превосходила таковую у интактных животных. При использовании нифедипина объём просвета капсулы почечного тельца и субкапсулярных, и юкстамедуллярных нефронов превышал норму уже на 5-й день, но по сравнению с контролем, увеличивался в меньшей степени и сохранялся на этом уровне на протяжении всего эксперимента.

Похожая закономерность установлена в условиях применения этакриновой кислоты. При сопоставлении с контролем повторялась общая тенденция улучшения состояния этой части нефрона, нарастающая к концу эксперимента. Несколько большую чувствительность к действию препарата проявляли юкстамедуллярные нефроны.

В табл. 3 представлены относительные показатели, характеризующие изменения объёма сосудистого клубочка.

В контрольной серии обращает внимание факт значительного уменьшения объёма сосудистого клубочка. Максимальные изменения наблюдались на 5-й день после начала опыта, когда объём сосудистого клубочка обоих видов нефронов уменьшался в 1,4 раза. К концу эксперимента отмечалось некоторое увеличение удельного объёма.

Введение исследуемых препаратов приводило к некоторой нормализации объёма сосудистого клубочка. При этом максимальное приближение к показателям интактных животных наблюдалось в результате применения этакриновой кислоты на 20-й день эксперимента. Однако и здесь полного восстановления объёма сосудистого клубочка не происходило.

Таким образом, из приведённых морфометрических данных следует, что нарастание размера почечного тельца в целом происходит за счёт увеличения объёма капсулы при одновременном уменьшении сосудистого клубочка.

Уменьшение объёма сосудистого клубочка может быть, с одной стороны, следствием количественных изменений в строении компонентов клубочкового фильтра: подоцитов, мезангиальных клеток, эндотелия и базальной мембраны, а с другой, — результатом перераспределения крови в клубочковых капиллярах между субкапсулярными и юкстамедуллярными нефронами или в пределах одного из названных типов. В табл. 4 представлен удельный относительный объём капилляров клубочка при экспериментальном нефротоксическом нефрите и после введения на его фоне исследуемых препаратов.

Таблица 2
Удельный относительный объём просвета капсулы почечного тельца ($\bar{X} \pm m$)
(в % от объёма почечного тельца)

Дни	n	Тип нефрона	Интактные	Контроль	Нифедипин	Этакриновая кислота
5-й	5	Юкстамедуллярные	7,5 $\pm$ 0,91	34,74 $\pm$ 2,73	24,45 $\pm$ 1,93	25,19 $\pm$ 3,13
		Субкапсулярные	8,6 $\pm$ 2,00	31,94 $\pm$ 1,01	19,40 $\pm$ 1,11	29,61 $\pm$ 1,28
15-й	10	Юкстамедуллярные	7,5 $\pm$ 0,91	30,03 $\pm$ 2,71	25,36 $\pm$ 2,14	17,56 $\pm$ 0,39
20-й		Субкапсулярные	8,6 $\pm$ 2,00	30,43 $\pm$ 1,09	20,95 $\pm$ 1,80	23,68 $\pm$ 2,04
30-й	5	Юкстамедуллярные	7,5 $\pm$ 0,91	29,10 $\pm$ 2,59	26,37 $\pm$ 2,12	—
		Субкапсулярные	8,6 $\pm$ 2,00	27,85 $\pm$ 1,02	26,14 $\pm$ 1,87	—

Таблица 3
Удельный относительный объём сосудистого клубочка нефрона ($\bar{X} \pm m$)
при нефротоксическом нефрите и после введения препаратов
(в % от объёма почечного тельца)

Дни	n	Тип нефрона	Интактные	Контроль	Нифедипин	Этакриновая кислота
5-й	5	Юкстамедуллярные	79,8 $\pm$ 3,30	55,5 $\pm$ 2,86	62,9 $\pm$ 2,40	66,7 $\pm$ 3,08
		Субкапсулярные	78,0 $\pm$ 2,18	55,4 $\pm$ 1,10	65,5 $\pm$ 1,66	60,7 $\pm$ 1,19
15-й	10	Юкстамедуллярные	79,8 $\pm$ 3,30	66,4 $\pm$ 2,17	64,0 $\pm$ 2,10	71,5 $\pm$ 0,51
20-й		Субкапсулярные	78,0 $\pm$ 2,18	62,8 $\pm$ 1,17	66,2 $\pm$ 1,27	63,8 $\pm$ 2,23
30-й	5	Юкстамедуллярные	79,8 $\pm$ 3,30	61,6 $\pm$ 1,98	67,5 $\pm$ 2,20	—
		Субкапсулярные	78,0 $\pm$ 2,18	60,8 $\pm$ 1,07	62,3 $\pm$ 2,21	—

Из таблицы видно, что при экспериментальном нефрите происходит перераспределение кровотока между разными типами нефронов. Только к 30-му дню эксперимента появлялась тенденция восстановления соотношения объемов капилляров клубочка между околосозговыми и подкапсулярными нефронами.

Применение обоих препаратов на фоне нефротоксического нефрита, по сравнению с контролем, вызывало ещё большее расширение капилляров клубочков юкстамедуллярных нефронов. Одновременно незначительно усиливался кровоток и через субкапсулярные нефроны. Правда, введение нифедипина к концу периода наблюдения приводило к некоторой стабилизации капиллярного русла клубочка нефрона и нормализации отношения показателей капилляров субкапсулярных и юкстамедуллярных нефронов. В норме этот показатель равнялся 1,65. На 30-й день исследования после введения нифедипина он составлял 1,19, в то время как во всех остальных группах животных он был от 1,05 и ниже.

Итак, в процессе развития нефротоксического нефрита в сосудах клубочка субкапсулярных и юкстамедуллярных нефронов установлено перераспределение кровотока, что обусловлено увеличением относительного объема капилляров в клубочках околосозговых нефронов и уменьшением — в подкапсулярных. Некоторая стабилизация этих показателей и приближение к норме было обнаружено в сериях экспериментов с введением нифедипина.

В табл. 5 представлен относительный объем структурных элементов клубочкового фильтра. В обоих типах нефронов в контрольной серии опытов наблюдалось увеличение толщины клубочкового фильтра, в наибольшей степени выраженное на 5-й день эксперимента. Аналогичные изменения исследуемых показателей отмечены в серии с нифедипином. В опытах с этакриновой кислотой несколько меньшие изменения толщины компонентов клубочкового фильтра выявились со стороны юкстамедуллярных нефронов. При этом данный показатель достоверно не отличался от значений в почках интактных животных.

Подчеркнём, что увеличение толщины клубочкового фильтра субкапсулярных нефронов после введения как нифедипина, так и этакриновой кислоты происходило примерно в равной степени (на 10%), и только на 30-й день в опытах с нифедипином эта разница достигала 13,7%.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты гистологического исследования почек, полученные после введения взрослым крысам нефротоксической сыворотки, показали формирование изменений, характерных для нефрита Масуги, с повреждением нефронов и интерстициальной соединительной ткани. Морфология изменений соответствует описанным ранее [7]. Вследствие того, что при нефритах в первую очередь происходит иммунное повреждение сосуда клубочка почечного тельца, в

настоящей работе было проведено его морфометрическое изучение. В ходе поставленных опытов было достоверно доказано увеличение просвета капсулы почечного тельца при одновременном уменьшении объема сосуда клубочка, что, как установлено, может быть следствием нарушения проницаемости компонентов клубочкового фильтра в результате повреждения эндотелия, базальной мембраны и подоцитов [5]. В контрольной серии животных отмечено перераспределение кровотока по сравнению с нормой между юкстамедуллярными и субкапсулярными нефронами. Морфо-

Таблица 4
Удельный относительный объем капилляров клубочка ($\bar{X} \pm m$)
при нефротоксическом нефрите и после введения препаратов
(в % относительно объема сосуда клубочка)

Дни	n	Тип нефрона	Интактные	Контроль	Нифедипин	Этакриновая кислота
5-й	5	Юкстамедуллярные	22,8±2,12	23,2±1,55	24,7±2,44	32,4±5,71
		Субкапсулярные	37,6±3,96	21,9±1,52*	25,9±2,16*	28,0±1,69*
15-й	10	Юкстамедуллярные	22,8±2,12	32,3±1,08*	37,1±2,60*	29,8±3,11
20-й		Субкапсулярные	37,6±3,96	28,8±1,35*	28,1±2,32*	27,0±2,83*
30-й	5	Юкстамедуллярные	22,8±2,12	25,3±2,43	20,5±2,17	—
		Субкапсулярные	37,6±3,96	25,4±1,59*	24,4±1,36*	—

* Здесь и в табл. 5: достоверные изменения по сравнению с показателями интактных животных.

Таблица 5
Удельный относительный объем компонентов клубочкового фильтра ($\bar{X} \pm m$)
при нефротоксическом нефрите и после введения препаратов
(в % относительно объема сосуда клубочка)

Дни	n	Тип нефрона	Интактные	Контроль	Нифедипин	Этакриновая кислота
5-й	5	Юкстамедуллярные	65,4±3,00	76,8±1,55*	75,3±2,44*	67,5±5,71
		Субкапсулярные	61,7±1,81	78,1±1,52*	72,7±1,94*	71,9±1,69*
15-й	10	Юкстамедуллярные	65,4±3,00	74,3±2,11*	64,1±2,91	68,7±3,83
20-й		Субкапсулярные	61,7±1,81	75,0±1,66*	72,0±2,34*	72,6±3,11*
30-й	5	Юкстамедуллярные	65,4±3,00	74,7±2,43*	79,5±2,17*	—
		Субкапсулярные	61,7±1,81	74,6±1,59*	75,4±1,35*	—

метрически показано закономерное увеличение объема капиллярного русла у первых и уменьшение — у вторых. Подобное перераспределение кровотока в почках животных было показано после применения некоторых диуретиков [2]. Введение нифедипина и этакриновой кислоты морфологически выявляло тенденцию большего усиления кровотока через околоомозговые нефроны и некоторую его нормализацию у подкапсулярных структурных единиц. В проведенной работе применение фармакологических препаратов уменьшало относительный объем компонентов клубочкового фильтра, а введение этакриновой кислоты приводило к его нормализации в юкстамедуллярных нефронах. Не исключено, что такая реакция связана с противоотечным и противовоспалительным действием диуретиков на ткани почек, как это отмечалось в исследованиях, проведенных ранее [3, 4].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В процессе развития цитотоксического нефрита в почках животных появляются изменения со стороны почечного тельца в виде расширения капсулы и нарушения сосудистого клубочка, характеризующиеся перераспределением кровотока между субкапсулярными и юкстамедуллярными нефронами. Эти нарушения могут быть связаны с изменениями толщины базальной мембраны, а также с повреждениями эндо-

телиоцитов и подоцитов клубочкового фильтра. Введение фармакологических препаратов несколько нормализовало морфометрические показатели компонентов почечного тельца.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия: Руководство. — М.: Медицина, 1990. — 384 с.
2. Брюханов В.М., Талалаев С.В. Морфология межклеточных реакций и микроциркуляторного русла в почках беременных крыс после введения диуретиков // Нефрология. — 1998. — Т. 2, № 3. — С. 95—98.
3. Дубищев А.В. Механизм действия диуретиков при ишемическом повреждении почек: Автореф. дис... докт. мед. наук. — Казань, 1988.
4. Зверев Я.Ф., Талалаев С.В., Оберемок А.В. Влияние этакриновой кислоты на течение цитотоксического гломерулонефрита // Бюл. exper. биол. — 1991. — Т. 111, № 10. — С. 389—391.
5. Коэн А. Краткий обзор методов оценки основных патологических процессов в биоптатах почек // Нефрология. — 1997. — Т. 1, № 4. — С. 72—76.
6. Самойлова З.Т., Шульцев Г.П., Халютин Л.В., Булатова Э.Р. Моделирование экспериментального нефрита и его течение в зависимости от путей и частоты введения нефротоксической сыворотки // Моделирование, методы изучения и экспериментальная терапия патологических процессов. Материалы Всес. конф. — М., 1973. — С. 53—55.
7. Серов В.В. Морфологические основы иммунопатологии почек (нефрит, нефроз). — М.: Медицина, 1968. — 328 с.

Поступила в редакцию 05.05.99 г.

© Коллектив авторов, 1999
УДК 616.611-002+616.126-002]-08

Д.В.Нестеров, Л.А.Береговая, Г.А.Дюбанова, М.Ф.Валентик, В.С.Трейвиш, Н.Л.Тов

УСПЕШНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ЭКСТРАКАПИЛЛЯРНОГО ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА НА ФОНЕ ИНФЕКЦИОННОГО ЭНДОКАРДИТА

D.V.Nesterov, L.A.Beregovaya, G.A.Dyubanova, M.F.Valentik, V.S.Trejvish, N.L.Tov

SUCCESSFUL TREATMENT OF EXTRACAPILLARY GLOMERULONEPHRITIS AGAINST THE BACKGROUND OF INFECTIOUS ENDOCARDITIS

Новосибирская областная клиническая больница, кафедра внутренних болезней Новосибирского медицинского университета, Россия

Ключевые слова: быстро прогрессирующий гломерулонефрит, почечная недостаточность, инфекционный эндокардит, цитостатическая терапия, эфферентные методы лечения.

Key words: rapidly progressive glomerulonephritis, renal failure, infectious endocarditis, cytostatic therapy, efferent methods of treatment.

Быстро прогрессирующий гломерулонефрит (БПГН) является прогностически наиболее неблагоприятной формой гломерулонефрита (ГН), характеризующейся быстрым развитием терминальной почечной недостаточности, при которой в 50—70% случаев не удается достигнуть значимого клинико-лабораторного улучшения путем применения комплекса современной патогенетической терапии [3, 4]. Эта форма почечного поражения уже на ранних сроках заболевания часто требует применения эфферентных методов лечения [1, 4, 5]. Целью лечебных мероприятий при БПГН является замедление наступления терминальной почечной недостаточности [2, 4]. Часто фоном для БПГН служат тяжелые инфекционные заболевания, которые ограничивают возможность проведения агрессивной терапии ГН.

Больной Б., 26 лет доставлен в Новосибирскую областную клиническую больницу 9 октября 1998 г. с жалобами на выраженную одышку в покое, сердцебиение, массивные отеки, боли в суставах и мышцах, подъемы температуры тела до 39,5 °С, сопровождающиеся потрясающими ознобами, потливостью, появлением мочи, окрашенной кровью.

При сборе анамнеза установлен факт систематического внутривенного употребления наркотических препаратов, изготовленных в кустарных условиях.

Считает себя больным с июня 1998 г., когда появились боли в тазобедренных и коленных суставах, субфебрилитет. Госпитализирован в терапевтическое отделение, где в течение 20 дней получал антибактериальную терапию по поводу обострения хронического пиелонефрита. 10 сентября 1998 г. выписан в удовлетворительном состоянии, но в вечерние часы сохранялись подъемы температуры тела до 37,8 °С. 25 сентября 1998 г. — резкое ухудшение состояния. Появилась макрогематурия, отеки на ногах и лице, которые прогрессивно увеличивались, одышка при незначительной физической нагрузке, геморрагические высыпания на коже туловища, рук и ног; возобновились боли в суставах, подъемы температуры тела до 40 °С, сопровождающиеся потряса-

ющими ознобами. Госпитализирован в хирургическое отделение, где находился с 28 сентября по 9 октября 1998 г., получая антибактериальную терапию. При явлениях нарастающей азотемии и усугублении сердечной недостаточности больной переведен в отделение трансплантации почки и хронического гемодиализа для дальнейшего лечения.

При поступлении состояние больного крайне тяжелое. Температура тела 38 °С. Кожные покровы серого цвета с желтушным оттенком. Цианоз губ. Склеры субиктеричны, инъектированы. На переходных складках конъюнктивы с обеих сторон — геморрагии, на ладонной и подошвенной поверхности — узелки. Периферические лимфоузлы не увеличены. Тахипноэ до 28 в 1 мин, положение ортопноэ. При аускультации легких дыхание ослаблено, слева в подлопаточной области выслушиваются влажные хрипы, справа в нижних отделах дыхание не проводится. Сердечные тоны глухие, ритм правильный, ЧСС 110 уд/мин, АД 130/90 мм рт. ст. Асцит, анасарка. Печень выступает из-под края реберной дуги на 5 см. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Моча цвета мясных помоев, диурез за сутки — 1000 мл.

В результате лабораторного обследования выявлена анемия (Hb 65 г/л, эр. $2,05 \times 10^{12}/л$, цв. пок. 0,86, Нт 0,22), лейкоцитоз без палочкоядерного сдвига (л. $14,0 \times 10^9/л$), увеличение СОЭ до 35 мм/ч, гипопроteinемия 59,2 г/л, гипоальбуминемия (22%), снижение функции почек (мочевина 22,1 ммоль/л, креатинин 357 мкмоль/л), гиперкалиемия (5,8 ммоль/л), снижение относительной плотности мочи (1,008), протеинурия 1,9 г/л, глюкозурия +++ при нормальных показателях сахара крови, лейкоцитурия до 10—50 в поле зрения, макрогематурия.

При рентгенографии грудной клетки выявлены признаки интерстициального отека легких и правостороннего гидроторакса. На электрокардиограмме: отклонение электрической оси влево, синусовая тахикардия, ЧСС 110 в 1 мин, признаки гипертрофии левого желудочка с систолической перегрузкой миокарда. При проведении ультразвукового исследования брюшной полости выявлена гепатоспленомегалия, значительное увеличение размеров почек (правая — $14,7 \times 7,2$ см, левая — $15,1 \times 7,1$ см). При проведении эхокардиографии обнаружены вегетации на створках трикуспидального клапана.

Учитывая появление у молодого пациента лихорадки с ознобами, потливостью, миалгий, артралгий, явлений интоксикации, геморрагических высыпаний, симптомов Лу-

кина, Ослера, гепатомегалии, нефритического синдрома, недостаточности кровообращения, вегетаций на трикуспидальном клапане на фоне систематического внутривенного введения неочищенных наркотических препаратов, больному был поставлен диагноз: подострый инфекционный эндокардит с поражением трикуспидального клапана, активность III ст., миокардит, гепатит, нефрит, быстро прогрессирующая почечная недостаточность.

Назначены антибактериальная (цефамезин, ампициллин), кардиотропная (нитросорбид, сердечные гликозиды) терапия, гепарин, дезагреганты, диуретики.

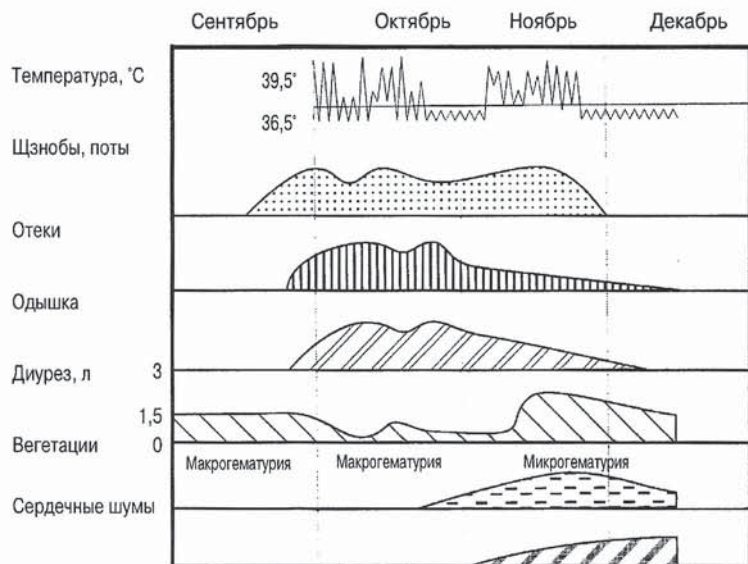
По экстренным показаниям проведена операция имплантации артериовенозного шунта в нижнюю треть левого предплечья с последующим проведением изолированной ультрафильтрации. Явления отека легких были купированы, однако на 7-й день пребывания больного в стационаре у него снизился диурез до 400 мл/сут, содержание мочевины крови возросло до 31,2 ммоль/л, креатинина до 946 мкмоль/л, выявлена гиперкалиемия 6,3 мкмоль/л. Начата заместительная терапия гемодиализом в режиме 3 раза в неделю по 4 ч с ультрафильтрацией 400–600 мл/ч. Проводились гемотрансфузии, трансфузии альбумина и свежезамороженной плазмы.

Выполнена пункционная нефробиопсия, при светоптическом исследовании нефробиоптата верифицирован диагноз экстракапиллярного гломерулонефрита с формированием фибропролиферативных полулуний (в 6 из 9 гломерул) с фибропластической трансформацией и выраженными тубулоинтерстициальными изменениями.

При бактериологическом исследовании крови получена культура пенициллиназопродуцирующего штамма *Staphylococcus aureus*. Появился кашель с отхождением гнойной мокроты, при бактериологическом исследовании которой получен рост *Streptococcus pneumoniae*. При аускультации сердца на фоне глухости сердечных тонов появился нарастающий по интенсивности систолический шум с эпицентром над основанием мечевидного отростка. При проведении повторной эхокардиографии — расширение правого и левого предсердий, на средней створке трикуспидального клапана овальной формы вегетации размером 10х6 мм, выраженная трикуспидальная регургитация. Учитывая чувствительность полученной гемокультуры, проведена смена антибактериальных препаратов (норфлоксацин, метранидазол, цефазолин).

Основываясь на полученных данных, начата патогенетическая терапия БПГН, включавшая циклофосфан (ЦФ) 200 мг внутривенно ежедневно в течение 12 дней в сочетании с пульс-терапией метилпреднизолоном (МП) 1000 мг внутривенно трехкратно с последующим переходом на прием 64 мг/сут перорально в течение 10 дней. Затем доза МП была постепенно снижена до 12 мг/сут. Медикаментозная иммуносупрессия дополнена четырьмя процедурами плазмафереза с объемом замещения 1,5 л. Вследствие активного течения бактериального эндокардита и прогрессирования гнойного трахеобронхита, лечение ЦФ было прекращено. Через 5 дней после начала патогенетической терапии отмечалось увеличение диуреза до 1200 мл/сут с последующей полиурией до 4800 мл/сут, улучшение лабораторных показателей (Hb 86 г/л, эр. $3,0 \times 10^{12}/л$, л. $9,6 \times 10^9/л$, палоч-

Схема истории болезни пациента Б., 26 лет



Гемокультура:

Staph. aureus, не MRS

+++

Гемоглобин, г/л	76	80	62	96	78	70	116	90
СОЭ, мм/ч	35	69	75	57	36	32	23	14
Креатинин, мкмоль/л	357	548	946	792	532	298	213	155
Мочевина, ммоль/л	29	25	31	25	23	20	20	13
Общий белок, г/л	59	50	60	88	62	58	54	69
Протеинурия, г/л	1,9	3,8	2,7	1,6	0,6	0,6	0,6	0,8

Лечение:

ампициллин
цефамезин
метронидазол
норфлоксацин
цифран
нетромицин
эритромицин
тарцефосим



ПЗ — преднизолон

МП — метипред

ЦФ — циклофосфан

кочерных 6%, СОЭ 36 мм/ч, мочевины 18,6 ммоль/л, креатинина 330 мкмоль/л).

В дальнейшем больному продолжена антибактериальная, антифунгальная терапия в сочетании с лечением, направленным на купирование явлений недостаточности кровообращения (сердечные гликозиды, нитраты) и поддерживающее лечение метипредом. Результатом проведенного лечения явилась полная элиминация возбудителя из крови, при последующих эхокардиографических исследованиях отмечалось исчезновение вегетаций на фоне сформировавшейся недостаточности трикуспидального клапана, а также достижение значительного улучшения почечной функции. При выписке состояние больного удовлетворительное, протеинурия 0,6 г/л, СОЭ 14 мм/ч, гемоглобин 90 г/л, креатинин крови 155 мкмоль/л, мочевины 13,8 ммоль/л.

Таким образом, данное наблюдение демонстрирует наиболее тяжелую форму ГН — подострый экстракапиллярный ГН (полулуния обнаружены в 67% клубочков), клинически проявившийся быстро прогрессирующей почечной недостаточностью, потребовавший активной иммуносупрессивной терапии (ЦФ, МП, плазмаферез, гепарин). Фоном для заболевания явились активно текущие бактериальный эндокардит, гнойный трахеобронхит, которые характеризовались резистентностью к многим антибактериальным препаратам (проводилась последовательная смена антибиотиков различных групп). Активный инфекционный процесс ограничивал цитостатическую терапию (лечение ЦФ продолжалось только 12 дней), однако объемом проведенной патогенетической терапии позволил добиться значительного уменьшения активности ГН и улучшения функции почек. Тяжелая бактериальная инфекция не является противопоказанием к агрессивной терапии

БПГН при условии комбинации массивной антибактериальной терапии и эфферентных методов лечения.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Милованов Ю.С., Комягин Ю.В., Шилов Е.М., Ермоленко В.М. Плазмаферез в лечении быстро прогрессирующего нефрита // Тер. арх.—1989.—№ 6.—С. 68—71.
2. Соловьева О.А., Янушкевич Т.Н., Варшавский В.А. и др. Возможность достижения ремиссии экстракапиллярного гломерулонефрита с полулуниями: клинический пример // Тер. арх.—1998.—№ 6.—С. 58—60.
3. Cameron J. The treatment of rapidly progressive crescentic glomerulonephritis and of Goodpasture's syndrome // Therapy of renal diseases and related disorders / W.Suki, S.Massry—Boston: Martinus Nijhoff Publishing, 1984.—P. 733.
4. Couser W.C. Idiopathic rapidly progressive glomerulonephritis // Amer. J. Nephrol.—1982.—№ 2.—P. 57.
5. Heaf J., Jorgensen F., Nielsen L. Treatment and prognosis of extracapillary glomerulonephritis // Nephron.—1983.—Vol. 35.—P. 217—224.

Поступила в редакцию 28.03.99 г.

© Б.М.Бреннер, С.А.Левин, 1999
УДК 616.61-008.64-036.12-08-036.66

Б.М.Бреннер, С.А.Левин

ПОДХОДЫ К ДОСТИЖЕНИЮ РЕМИССИИ И РЕГРЕССИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПОЧЕК

B.M.Brenner, S.A.Levine

APPROACHES TO REMISSION AND REGRESSION OF CHRONIC RENAL DISEASES

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

Ключевые слова: хроническая почечная недостаточность, диабет, диабетическая нефропатия, замедление прогрессирования.

Key words: chronic renal failure, diabetes, diabetic nephropathy, retardation of progression.

ВВЕДЕНИЕ

Известно, что появившаяся почечная недостаточность, как правило, прогрессирует до терминальной. В данном процессе участвуют несколько механизмов как гемодинамических, так и негемодинамических, включающих ухудшение проницаемости фильтрационного барьера, активацию вазоактивных гормонов, усиление экспрессии цитокинов и факторов роста, накопление перекисных соединений [8, 19]. Вместе с тем, контроль за системным артериальным и снижение внутриклубочкового гидростатического давления представляется наиболее важным в замедлении прогрессирования заболеваний почек. Общеизвестно, что вследствие повышения почечного плазмотока и гидростатического давления, в капиллярах клубочков развивается гиперfiltrация в продолжающих функционировать нефронах вне зависимости от причины, вызвавшей уменьшение массы почечной паренхимы [8, 21]. Предполагается, что эти факторы способствуют прогрессированию почечной недостаточности даже после устранения иницирующего агента [4, 5]. В.М. Brenner и соавт. впервые показали, что коррекция внутриклубочкового давления с помощью ингибиторов ангиотензин I — превращающего фермента (АПФ) уменьшает протеинурию и прогрессирование гломерулосклероза у крыс после субтотальной ($\frac{5}{6}$ от общей массы почек) нефрэктомии [1]. С тех пор нефропротективные свойства ингибиторов АПФ широко изучаются на экспериментальных животных [2, 3, 22, 23] и людях [13].

ДИАБЕТИЧЕСКАЯ НЕФРОПАТИЯ

В 1986 г. R. Zatz и соавт. [22] показано действие ингибиторов АПФ при эксперименталь-

ном диабете. При применении ингибитора АПФ — эналаприла — у нормотензивных крыс снижалось как системное, так и внутриклубочковое давление, а также достоверно уменьшались скорость прогрессирования альбуминурии и диабетического гломерулосклероза. Кроме того, в этой работе установлено, что снижение системного артериального давления в среднем на 20 мм рт. ст. в пределах нормальных величин нормализует и внутриклубочковое давление. Диабетическая нефропатия является одной из наиболее распространенных причин развития терминальной хронической почечной недостаточности (ХПН) в «западном мире». Клинически диабетическая нефропатия характеризуется персистирующей альбуминурией, повышением артериального давления и прогрессирующим ухудшением функции почек. Взаимосвязь микроальбуминурии с высокими величинами артериального давления (АД) у больных диабетом была определена в работах с использованием суточного мониторирования АД [11]. Регистрация эпизодов повышения АД у пациентов с не установленной ранее артериальной гипертензией (так называемым «нормальным АД») свидетельствует о наличии гипертонии у больных с микроальбуминурией в отличие от пациентов с нормоальбуминурией [20]. Обычно на этой стадии микроальбуминурии еще нет диагностируемого снижения функции почек, и клубочковая фильтрация даже может быть повышена. По всей видимости, повышение клубочковой фильтрации и артериального давления могут играть важную роль в прогрессировании диабетической нефропатии, за счет «передачи» системного АД «дистальнее», что приводит к повышению гидростатического давления в капилля-

рах клубочков [10, 17]. Т. Н. Hostetter и соавт. [9] показали, что существует взаимосвязь между внутр клубочковой гипертензией и микроальбуминурией. Интересно, что у крыс с сахарным диабетом при сохранных почках и повышенным системным АД, выявлены более выраженные изменения в клубочках, чем у нормотензивных крыс с той же патологией. Более того, у тех же животных с диабетом пережатие почечной артерии привело к уменьшению тяжести гломерулопатии, по сравнению с нормотензивными крысами с диабетом.

Явная асимметрия развития диабетической гломерулопатии, очевидно, свидетельствует о том, что локальные интрааренальные нарушения гемодинамики могут изменять структуру клубочков и индуцировать изменения, характерные для экспериментального диабета [9]. Для подтверждения этой связи применяли ингибиторы АПФ с целью селективного снижения резистентности выносящей артериолы и уменьшения внутр клубочкового давления. В различных исследованиях показана эффективность действия ингибиторов АПФ в отношении предотвращения прогрессирования микроальбуминурии при диабете и увеличения выживаемости у гипертоников с диабетической нефропатией [12, 14, 18].

УМЕНЬШЕНИЕ КОЛИЧЕСТВА ПОЧЕЧНОЙ ТКАНИ

Как упоминалось выше, результаты исследований середины 80-х годов, представленные В.М. Brenner и соавт. [1], продемонстрировали, что коррекция клубочковой гипертензии уменьшает повреждение клубочков у крыс с ХПН. Предотвращение развития гипертензии в капиллярах клубочков с помощью ингибитора АПФ — эналаприла происходит вследствие замедления функциональной и структурной деградации клубочков, что клинически проявляется уменьшением протеинурии и меньшим количеством поврежденных клубочков, по сравнению с контрольной группой. В оставшейся (неповрежденной) почечной ткани компенсаторное повышение клубочковой фильтрации пропорционально количеству удаленной паренхимы почек. Повышение клубочковой фильтрации на 60% наблюдается после удаления 50% нефронов; а 135% — после утраты 80% ткани почки [7]. Эти гемодинамические изменения развиваются вследствие неадекватной дилатации приносящей артериолы клубочка, возникшей, вероятно, благодаря действию простагландинов и оксида азота [1]. В этой работе также было показано, что диетическое ограничение белка тормозит прогрессирование протеинурии и морфологических изменений клубочков у крыс после удаления части почечной ткани [6, 15]. Эналаприл, по сравнению с

малобелковой диетой, напротив, обеспечивает коррекцию клубочковой гипертензии без достоверного уменьшения массы почечной ткани и фильтрации в отдельном нефроне. А.С. Novic и соавт. [16] показали, что у больных со сниженным количеством нефронов (более чем на 50%) лечение ингибиторами АПФ приводит к снижению протеинурии, в то время как общая функция почек остается неизменной. Рассматривая компенсаторные механизмы, возникающие при уменьшении массы почечной паренхимы, представляется важным срок начала терапии ингибиторами АПФ. Эффект от лечения при более раннем вмешательстве значительно лучше вне зависимости от выраженности клинических проявлений. Оптимально начинать терапию ингибиторами АПФ до удаления почки или развития ранней стадии диабетической нефропатии. Нефропротективные свойства ингибиторов АПФ были продемонстрированы не только при диабетической нефропатии, но и при других заболеваниях почек. Так, у 300 пациентов причинами развития ХПН, у которых были интерстициальный нефрит или поликистоз почек, лечение беназеприлом в течение 3 лет достоверно замедлило прогрессирование почечной недостаточности [13].

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. 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.
2. 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.
3. Anderson S., Rennke H.G., Garcia D.L. et al. Short and long term effect of antihypertensive therapy in diabetic rat // Kidney Int.—1989.—Vol. 36.—P. 526—536.
4. Brenner B.M. Haemodynamically mediated glomerular injury and progressive nature of kidney disease // Kidney Int.—1983.—Vol. 23.—P. 647—655.
5. Brenner B.M. Nephron adaptation of renal injury or ablation // Amer. J. Physiol.—1985.—Vol. 249.—P. F. 324.
6. El-Nahas AM., Paraskevaki H., Zoob S. et al. Effect of dietary protein restriction on the development of renal failure after subtotal nephrectomy in rats // Clin. Sci.—1983.—Vol. 65.—P. 399—406.
7. Hayslett J.P. Function adaptation to reduction in renal mass // Physiol. Rev.—1979.—Vol. 59.—P. 137—164.
8. Hostetter T.H., Olson J.C., Rennke H.G. et al. Hyperfiltration in remnant nephrons, a potentially adverse response to renal ablation // Amer. J. Physiol.—1981.—Vol. 241.—P. F. 85—93.
9. Hostetter T.H., Rennke H.G., Brenner B.M. The case for intrarenal hypertension in the initiation and progression of diabetic and other glomerulopathies // Amer. J. Med.—1982.—Vol. 71.—P. 683—688.
10. Hostetter T.H., Troy J.L., Brenner B.M. Glomerular haemodynamics in experimental diabetes mellitus // Kidney Int.—1981.—Vol. 19.—P. 410—415.

11. Hunsicker L.G., Alder S., Cagguli A. et al. Modification of diet in renal disease study group. Predictors of the progression of renal disease in modification of diet in renal disease study // *Kidney Int.*—1997.—Vol. 51.—P. 1908—1919.
12. Marre M., Chatellier G., Leblanc H. et al. Prevention of diabetic nephropathy with enalapril in normotensive diabetes with microalbuminuria // *Brit. Med. J.*—1988.—Vol. 297.—P. 1092—1095.
13. Maschio G., Alberti D., Janin G. et al. Effect of converting —enzyme inhibitor Benazopril on the progression of chronic renal insufficiency // *New Engl. J. Med.*—1996.—Vol. 334.—P. 939—945.
14. Mathiesen E.R., Hommel E., Smith V. et al. Efficacy of captopril in normotensive diabetic patients with microalbuminuria—8 years follow-up // *Diabetologia.*—1995.—Vol. 38, Suppl. 1.—P.A. 46.
15. Meyer T.W., Hostetter T.H., Rennker H.G. et al. Preservation of renal structure by long term protein restriction in rats with reduced renal mass // *Kidney Int.*—1983.—Vol. 23.—P.A. 218.
16. Novick A.C., Schrieber M.J.jr.Effect of Angiotensin-converting enzyme inhibition on nephropathy in patients with remnant kidney // *Urology.*—1995.—Vol. 45.—P. 785—789.
17. Parving H.-H., Hommel E. High pressure is a major factor in progression of diabetic nephropathy // *J. Diabetic Complications.*—1998.—Vol. 2.—P. 92—95.
18. Parving H-H, Rossing P., Hommel E. Angiotensin-converting enzyme inhibition in diabetic nephropathy: Ten years experience // *Amer. J. Kidney Dis.*—1995.—Vol. 26.—P. 99—107.
19. Remuzzi A., Puntorieri S., Battaglia C. et al. Angitensin converting enzyme inhibition ameliorates glomerular filtration of macromolecules and water and lessens glomerular injury in rat // *J. Clin. Invest.*—1990.—Vol. 85.—P. 541—549.
20. Viberty G., Chaturvedi N. Angiotensin converting enzyme inhibitors in diabetic patients with microalbuminuria or normoalbuminuria // *Kidney Int.*—1997.—Suppl. 63.—P. S32—35.
21. William M. Deen, Maddox A.D., Robertson C.R. et al. Dynamics of glomerular ultrafiltration in the rat. VII. Response to reduced renal mass // *Amer. J. Physiol.*—Vol. 227.—P. 556—562.
22. 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.
23. Zoja C., Remuzzi A., Corna D. et al. Renal protective effect of angiotensin-converting enzyme inhibition in aging rats // *Amér. J. Med.*—1992.—Vol. 92.—P. 605—635.

Поступила в редакцию 15.04.99 г.

Перевод с английского П.В.Гавриленкова

© М.Поленакович, 1999
УДК 616.61:061.3(497)

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)

THE BOUNDARIES DO NOT PERSIST FOR MUTUAL SCIENTIFIC COOPERATION FOR NEPHROLOGISTS OF THE BALKAN COUNTRIES: SECOND CONGRESS OF THE BALKAN CITIES ASSOCIATION OF NEPHROLOGY, DIALYSIS, TRANSPLANTATION AND ARTIFICIAL ORGANS (SEPTEMBER 6—10, 1997, STRUGA, R.MACEDONIA)

II Конгресс Ассоциации Балканских городов по нефрологии, диализу, трансплантации и искусственным органам (BANTAO) проходил в г. Струге, Республика Македония 6-8 сентября 1997 года. Конгресс спонсировался Европейским Сообществом Искусственных Органов (ESAO), Международным Обществом Искусственных Органов (ISAO), Международным Факультетом Искусственных Органов (INFA) и Европейской Нефрологической Ассоциацией (ERA/EDTA). II Конгресс BANTAO проходил совместно со II Конгрессом Македонии по нефрологии, диализу, трансплантации и искусственным органам (9-10 сентября 1997 г., г. Струга, Македония).

Нефрологи из Скопье, Варны, Стамбула, Измира, Бухареста, Фессалоник, Плевена, Белграда, Ниса, Тимишоары, Загреба, Сараево, Тираны, Язи, Гостивара, Приштины, Тетово, Добрича и других городов Балканского полуострова и стран Европы и США встретились на этом конгрессе для оценки идей, родившихся в Скопье в 1991 г., в Ориде в 1993 г. и для научного объединения нефрологов Балканского полуострова, Европы и всего мира. Главная цель BANTAO — содействие научной и технической кооперации в области нефрологии и искусственных органов между балканскими городами, обмену опытом и знаниями между экспертами в регионе и стремление показать, что совместная работа, направленная на улучшение жизни, возможна на Балканах. II Конгресс BANTAO проводился под патронажем Президента Республики Македония г-на Киро Глигорова. Председателем конгресса был проф. М.Поленакович, проф. Х.Клинкманн (декан INFA) — председателем научного комитета, д-р А.Сиколе — генеральным секретарем. Научная программа состояла из 23 частей, 54 выступлений и 80 стендовых докладов. Она включала следующие основные темы:

1) эпидемиология болезней почек;

2) острая почечная недостаточность (ОПН) — этиопатогенез и лечение;

3) почечная заместительная терапия;

4) поражение почек при системных заболеваниях;

5) достижения нефрологии;

6) лекарственная терапия и почки.

В пленарной лекции «Искусственные органы — проблемы и проекты» Х.Клинкманн (Глазго, Скопье) изложил историю развития искусственных органов и заострил внимание на том, что можно ожидать в области разработки искусственной почки в ближайшее время. Эпидемиология болезней почек — одна из основных тем на конгрессе — отражает специфику эпидемиологии болезней почек и заместительной терапии на Балканах. После лекции гостя из Антверпена М. Де Бро, посвященной значению и возможностям эпидемиологии в нефрологии, М.Поленакович (Скопье) представил данные о болезнях почек и заместительной терапии в Республике Македония, Е.Акоглу — в Турции, Л.Дьюканович — в Сербии, Г.Вайонас — в Греции. Стефанович доложил о понятии балканской эндемической нефропатии, пересмотренном через 40 лет. Было отмечено, что количество пациентов, нуждающихся в заместительной терапии при заболеваниях почек, постоянно возрастает, что важно для планирования системы здравоохранения в странах Балканского полуострова. Отмечено нарастание частоты диабетической нефропатии и поражений почек при артериальной гипертензии как причин развития терминальной стадии хронической почечной недостаточности (ХПН). Большое количество пациентов — с неизвестной причиной развития почечной недостаточности, нуждающихся в заместительной терапии, что свидетельствует о необходимости ранней диагностики первичных заболеваний почек. Обсуждалась также необходимость быстрого развития за-

местительной терапии, особенно трансплантации почек.

В разделе «ОПН» О.Бетте (Израиль) обсуждал вопрос о возможности предотвращения развития ОПН у жертв катастроф; К.Сакалароски и соавт. (Скопье) доложили о проблеме рабдомиолиза и ОПН; А.Менделс (США) поднял вопрос об ОПН у пожилых и выборе методов лечения. Осиченко и Мушеков (София) в своем выступлении обсуждали вопрос об ОПН без олигурии и рассматривали почему этому варианту ОПН не придается значения. В докладе Д.Фолькенхегена (Кремс) затронута тема лечения ОПН и поднят вопрос о правильности современных методов коррекции этого состояния. Кроме того, на конгрессе дискутировалась проблема ОПН у больных малярией и геморрагической лихорадкой.

Проблемы заместительной терапии занимали большую часть программы конгресса. Сообщение С.Стефони (Болонья, Италия) было посвящено клинической биологии заместительной терапии; Л. Дьюканович (Белград) в своем докладе осветил проблему иммунологической альтерации при ХПН; Дж.Шульман (Нэшвилл, США) обсуждал насущную тему адекватности гемодиализной терапии, следуя за Дж.Венкен (Фрезениус, Оберурсел), который говорил о стратегии развития биосовместимых гемодиализных мембран. Лекция о токсичности Р-крезола (Р.Ванхолдер, Гент) послужила толчком к дискуссии о значении средних молекул у гемодиализных больных. Помимо того, на конгрессе были рассмотрены проблемы сердечно-сосудистых осложнений у диализных больных, диагностики и лечения диализной остеопатии, лекарственной терапии во время сеанса гемодиализа, вирусных гепатитов В и С и криоглобулинемии, а также потенциальной выживаемости пациентов на гемодиализе. Важность сосудистого доступа в гемодиализной терапии обсуждалась в докладах, посвященных инфекции диализных катетеров (Дж.Цахор, Дейтон, США) и описанию морфологии венозной стенки артериовенозной фистулы (Онцевски и соавт., Скопье). Ф.Бертоу (Сент-Этьенн, Франция) обратил внимание аудитории на возможности трансплантации почек у больных с вирусным гепатитом С; А.Бески и соавт. (Измир) описали варианты клинической картины вирусного гепатита С у реципиентов почечного трансплантата. Были обсуждены все проблемы, возникающие при трансплантации почек: выбор наиболее важных параметров при предсказании хронического отторжения трансплантата, влияние низких доз циклоsporина на хроническое отторжение, возникновение злокачественных опухолей у пациентов с пересаженной почкой; сокращение сроков жизни доноров.

В разделе «Поражение почек при системных

заболеваниях соединительной ткани» обсуждались различные варианты гломерулопатий, васкулитов и люпус-нефропатии. Дж.С.Камерон (Лондон) доложил все о лечении мембранозного гломерулонефрита, а Ф.Вальдеррабано (Мадрид) обсуждал проблему мембранозно-пролиферативного гломерулонефрита, вызванного вирусом гепатита С, Л.Грцевска (Скопье) — сообщила о криоглобулинемии (смешанной и моноклональной), а С.Павлович (Белград) — о факторах, влияющих на причину и прогноз при фокально-сегментарном гломерулонефрите. П.Шена (Бари) доложил весьма любопытные результаты молекулярно-биологических исследований механизмов прогрессирования повреждений почек при острым и хроническом интерстициальном нефритах (в том числе при остром лекарственном интерстициальном нефрите). Доклад Ф.Кокота (Польша) был посвящен сложности диагностики рено-васкулярной гипертензии. В разделе «Достижения в нефрологии» И.Ледебо (Гамбро, Лунд) представил данные о коррекции кислотно-основного равновесия при различных вариантах гемодиализа. Х.Кайзер доложил об эффекте ограничений в диете на прогрессирование заболевания почек в рамках многолетней истории борьбы противоположных мнений; В.Гвелин — о безопасности первой завершённой системы для перитонеального диализа без применения ПВХ (поливинилхлорида); П.Шигалла — первые результаты клинического применения нового аминоксифосфоната (IBANDronat) в лечении остеопороза. Раздел «Лекарственная терапия и почки» был посвящен опыту терапии эритропоэтином, гипертензии и другим побочным эффектам, встречающимся при этой терапии. Специальная секция была посвящена проблемам нефрологии в педиатрии.

Рефераты, представленные профессором С.И.Рябовым и И.А.Ракитянской (Россия), опубликованы в журнале «Обзор Медицины Македонии» и сборнике материалов конгресса, хотя авторы не присутствовали на конгрессе.

II Конгресс BANTAO имел обширную программу. Место, где собрались балканские нефрологи хорошо известно коллегам из Европы и США. На конгрессе произошел обмен знаниями, идеями и высказаны пожелания о возможности применения достижений науки для улучшения жизни людей.

Единогласно было принято решение организовать следующий конгресс в Белграде и Измире в 1998 г. для подтверждения еще раз идей совместной научной кооперации между нефрологами Балкан.

М.Поленакевич (Скопье, Македония)

Перевод с английского П.В. Гавриленкова

Поступила в редакцию 04.04.99 г.

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Журнал «Нефрология» публикует сообщения по актуальным вопросам клинической и экспериментальной нефрологии и смежных областей (физиология и патология водно-солевого гомеостаза, состояние почек при других заболеваниях, методы эфферентной терапии и т. д.). Журнал представляет информацию в следующем виде:

- Передовые статьи
- Обзоры и лекции
- Оригинальные статьи
- Краткие сообщения
- Наблюдения из практики
- Методические сообщения
- Дискуссия и информация (рецензии, письма в редакцию, сообщения о планах проведения конференций, симпозиумов, съездов по нефрологии в России и за рубежом, отчеты о них, аннотации новых книг по нефрологии и т. д.).
- Реклама

В разделе «Передовые статьи» публикуются работы, выполненные преимущественно по заказам редакции.

Статьи должны быть написаны на русском языке и напечатаны в 2 экземплярах на одной стороне листа белой непрозрачной бумаги формата А4 (297×210 мм) на пишущей машинке с четким шрифтом или принтере, через 2 интервала с полями: сверху 20 мм, слева 30 мм, справа 10 мм, снизу 25 мм.

Все статьи, направленные в журнал из Российской Федерации, должны сопровождаться актами экспертизы.

Объем статьи не должен превышать: передовая статья — 22 страницы; обзор, лекция — 15 страниц; оригинальная статья — 10 страниц; краткие сообщения, заметки из практики, методические сообщения — 5 страниц; заметки из раздела «Дискуссия и информация» — 3 страницы.

Редакция оставляет за собой право предложить авторам внести исправления в присланную статью или сократить ее (до краткого сообщения).

Необходимо также представить дискету с текстом статьи. Дискета должна быть 3,5-дюймовая. Текстовый файл должен иметь расширение, соответствующее тому редактору, в котором он был набран (.TXT или .DOC); в нем не должно быть переносов; имена файлов должны быть латинскими. Желательно не выравнивать правую границу текста; не делать в набранном тексте никаких выделений (полужирный шрифт, курсив и т. д.) — всё, что Вы хотели бы выделить, отмечайте в распечатке; не вводить небуквенные и нецифровые символы (квадраты, кружки и т. д.); не нумеровать страницы.

Статьи, направленные в журнал, должны иметь следующие разделы.

1. **Титульный лист** (печатается на отдельной странице). Включает инициалы и фамилии авторов, название статьи, 4–5 ключевых слов по теме работы. Титульный лист должен быть подписан всеми авторами статьи.

2. **Реферат** (печатается на отдельной странице). Отражает цель, основные методы исследования, важнейшие результаты. Объем его не должен превышать 200 слов. Необходимо приложить перевод реферата, название статьи и ключевые слова на английском языке.

3. **Сведения об авторах** (печатаются на отдельной странице). Включают фамилию, имя и отчество (полностью), место работы, должность, ученую степень и звание, почтовый адрес и телефон каждого автора статьи. Следует указать, с кем из авторов редакция может вести переписку.

4. **Основной текст** оригинальной статьи включает следующие подразделы, расположенные в таком порядке: введение; пациенты и методы (материал и методы для экспериментальных работ); результаты; обсуждение; заключение.

Рубрикация обзора или лекции может быть произвольной.

5. **Библиографический список** (печатается с новой страницы) составляется в алфавитном порядке, сначала работы отечественных авторов, затем иностранных. Работы отечественных авторов, опубликованные на иностранных языках, помещаются среди работ иностранных авторов, а работы иностранных авторов, опубликованные на русском языке, — среди работ отечественных авторов.

Библиографический список оформляется в соответствии с действующим ГОСТом 7.1-84. Если цитируются несколько работ одного автора, их нужно располагать в хронологическом порядке.

В статьях, написанных более чем 4 авторами, указываются фамилии первых трех из них, а далее ставится «и др.». При 4 авторах указываются все фамилии.

Названия отечественных журналов следует приводить в общепринятых сокращениях, иностранных — в рекомендованных «Index Medicus».

Литература, цитируемая в статье, дается нумерацией в квадратных скобках (например [1]). Фамилии иностранных авторов, упоминаемые в тексте статьи, даются в оригинальной транскрипции.

6. **Таблицы.** Каждая таблица должна иметь номер, название и печататься на отдельной странице. Все графы в таблицах также должны иметь заголовок, сокращения слов в таблицах допускается только в соответствии с требованиями ГОСТа 1-5-68.

При представлении текста статьи на дискете таблицы следует записывать в отдельный файл (т.е., если статья содержит таблицы, желательно иметь 2 файла: текст без таблиц и отдельно таблицы). При наборе таблиц не надо использовать никакие символы, имитирующие линейки (псевдографику, дефис или символ подчеркивания). Следует набирать только информационную часть.

7. **Рисунки** должны быть выполнены в 2 экземплярах на одной стороне отдельных листов непрозрачной белой бумаги или ватмана размером не более 20×30 см черной тушью, микрофотографии и рентгенограммы — на глянцевой бумаге (холодный глянец). На обратной стороне каждого рисунка карандашом указываются фамилия первого автора, название статьи, номер рисунка и отмечаются верх и низ. На рисунках должно быть минимальное количество обозначений, все пояснения выносятся в подписи.

Данные, представленные на рисунках, не должны дублировать таковые в таблицах. Место каждой таблицы или рисунка в тексте отмечается на полях.

Рисунки могут также представляться на дискетах в форматах *.PCX, *.TIF, *.BMP, *.JPG.

8. **Подписи к рисункам** (представляются на отдельной странице). В подписях к микрофотографиям должны быть указаны увеличение, способ окраски или импрегнации.

В материалах, направляемых в журнал, должна быть использована система СИ, за исключением размерности величин, традиционно измеряемых в других мерах.

Все сокращения, используемые в статье, должны быть расшифрованы, кроме символов химических элементов, сокращенных названий метрических единиц.

Адрес редакции: 197110, Санкт-Петербург, ул. Большая Зеленина, 43а.

Телефон (812) 235-30-09, телефакс (812) 235-09-86.

