

# НЕФРОЛОГИЯ



# NEPHROLOGY

СЕВЕРО-ЗАПАДНАЯ АССОЦИАЦИЯ НЕФРОЛОГОВ И ВРАЧЕЙ ДИАЛИЗА

АНАЛЬГЕТИЧЕСКАЯ НЕФРОПАТИЯ  
*Analgesic nephropathy*

НОЧНОЙ ЭНУРЕЗ  
*Nocturnal enuresis*

ИММУННЫЕ МЕХАНИЗМЫ  
ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА  
*The immune mechanisms  
of glomerulonephritis progression*

ГЕМОРРАГИЧЕСКАЯ ЛИХОРАДКА  
С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ  
*Hemorrhagic fever with the renal syndrome*

ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ  
ПРИ НЕФРОПАТИЯХ  
*Lipid peroxidation in nephropathies*

ПРОБЛЕМЫ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ  
*Problems of diabetic nephropathy*

НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ  
*Observations from practice*

ДРУГИЕ МАТЕРИАЛЫ. ИНФОРМАЦИЯ  
*Other materials. Information*

4

1998 ТОМ 2  
VOL. 2

# НЕФРОЛОГИЯ NEPHROLOGY



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

V.M.Ermolenko, A.M.Essaian,  
N.A.Mukhin, I.A.Rakityanskaya

Executive Secretary

E.D.Suglobova

Editorial advisory board

Ya.Yu.Bagrov (St.Petersburg, Russia), 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 2 • № 4 • 1998**

AESCULAPIUS  
ST. PETERSBURG • 1998

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

В.М.Ермоленко, А.М.Есаян,

Н.А.Мухин, И.А.Ракитянская

Ответственный секретарь

Е.Д.Суглобова

Редакционный совет

Я.Ю.Багров (Санкт-Петербург, Россия), 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)

«ЭСКУЛАП»

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ • 1998

Том 2 • № 4 • 1998

## **СЕВЕРО-ЗАПАДНАЯ АССОЦИАЦИЯ НЕФРОЛОГОВ И ВРАЧЕЙ ДИАЛИЗА**

СЕВЕРО-ЗАПАДНАЯ АССОЦИАЦИЯ НЕФРОЛОГОВ И ВРАЧЕЙ ДИАЛИЗА, созданная в 1996 г., является межрегиональным общественным объединением, преследующим цель всемерно содействовать развитию нефрологии как отрасли науки и практической медицины.

АССОЦИАЦИЯ объединяет специалистов в области нефрологии и диализа.

АССОЦИАЦИЯ решает задачи поддержки научных исследований в нефрологии, совершенствования организации нефрологической помощи, содействия обмену профессиональной информацией.

АССОЦИАЦИЯ обеспечивает защиту законных профессиональных и авторских прав ее членов.

### **Все члены АССОЦИАЦИИ, своевременно уплачивающие членские взносы:**

- регулярно получают журнал "НЕФРОЛОГИЯ" без дополнительных расходов на подписку;
- освобождаются от расходов по публикации тезисов одного доклада или конспекта лекций в сборниках трудов конференций и других научных мероприятий, организуемых АССОЦИАЦИЕЙ;
- имеют возможность получать консультации у ведущих специалистов филиала ФЕДЕРАЛЬНОГО ЦЕНТРА НЕФРОЛОГИИ И ДИАЛИЗА (на базе НИИ нефрологии СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова) по интересующим их научным и практическим вопросам нефрологии и диализа.

Желающих вступить в АССОЦИАЦИЮ просим выслать заявление на имя председателя Правления, засл. деят. науки РФ, проф. С.И.Рябова.

Членский взнос за 1999 г. установлен в размере 120 руб., который необходимо выслать почтовым переводом на адрес АССОЦИАЦИИ Асановой Ирине Ивановне или перечислить на расчетный счет:

№ 407038106000200 00011, корр. счет № 30101810000000894, БИК 044033894, ф-л Санкт-Петербургского АКБ "МДМ-банк", Санкт-Петербург, ИНН 7813094079 с формулировкой перечисления: "Членский взнос (ФИО) за 1999 год".

Адрес Ассоциации: 197022, филиал №1, Санкт-Петербург, ул. Л.Толстого, 17

---

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 26.10.98. Подписан в печать 15.12.98.  
Формат бумаги 60×90<sup>1</sup>/<sub>8</sub>. 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**

ТАРЕЕВА И.Е., АНДРОСОВА С.О.  
Анальгетическая нефропатия

**ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ**

ЛЕЩЕНКО Н.А., МОСКВИЧЕВ О.К., СМЕРНОВА Н.Н.  
Ночной энурез — проблема детей и родителей.  
Сообщение I

**ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ****Клинические исследования**

РЯБОВ С.И., РАКИТЯНСКАЯ И.А., ТРОФИМЕНКО И.И.,  
КАЮКОВ И.Г., ЕРМАКОВ Ю.А.

Прогностическая значимость содержания TdT<sup>+</sup>-клеток в периферической крови в прогрессировании хронического гломерулонефрита. Сообщение I

МИРОНОВ Л.Л.

Гомеостаз и особенности клинического течения ренальной острой почечной недостаточности

МИРСАЕВА Г.Х., ФАЗЛЫЕВА Р.М., КАМИЛОВ Ф.Х.

О роли перекисного окисления липидов в патогенезе геморрагической лихорадки с почечным синдромом

ТУГУШЕВА Ф.А., ЗУБИНА И.М., КУЛИКОВА А.И.,

КОЗЛОВ В.В., БОНДАРЕНКО И.Б.

Использование флуориметрического метода определения общей и эффективной концентрации альбумина в сыворотке крови больных с заболеваниями почек

КУЛИКОВА А.И., МИТРОФАНОВА О.В., КОЗЛОВ В.В.

Изучение структурной организации фосфолипидов крови больных хроническим гломерулонефритом

АЛЬ-ШУКРИ С.Х., ТКАЧУК В.Н., ГОЛОЩАПОВ Е.Т.

Система гемостаза и фибринолиз при поликистозе почек, осложненном хронической почечной недостаточностью

СЕРГЕЕВА К.М., ШАПОШНИКОВА Н.Ф.

Взаимосвязи и коррекция реакций вегетативной нервной системы с показателями иммунитета и свертывающей системы крови при гломерулонефрите у детей. Сообщение II

СУГЛОБОВА Е.Д., СПИРИДОНОВ В.Н., БОРИСОВ Ю.А.,

ЛЕБЕДЕВА Э.Б., ГАВРИЛЕНКОВ П.В.

Биофизические характеристики мембран эритроцитов у больных, получающих лечение регулярным гемодиализом. I. Резистентность к действию внешнего каналоформера

ДОБРОНРАВОВ В.А.

Риск развития микроальбуминурии у больных инсулиннезависимым сахарным диабетом: значение клинических факторов

РУМЯНЦЕВ А.Ш., ПЕТРОВА Н.Н.,

КОЗЛОВ В.В., БУРОВА Т.М.

Взаимосвязь обмена белка и психических расстройств у больных, получающих лечение гемодиализом

**LEADING ARTICLE**

7 TAREEVA I.E., ANDROSSOVA S.O.  
Analgesic nephropathy

**REVIEWS AND LECTURES**

12 LESHCHENKO N.A., MOSKVICHEV O.K., SMIRNOVA N.N.  
Nocturnal enuresis — problem of children and parents.  
Communication I.

**ORIGINAL ARTICLES****Clinical Investigations**

18 RYABOV S.I., RAKITYANSKAYA I.A., TROFIMENKO I.I.,  
KAYUKOV I.G., ERMAKOV Yu.A.

Prognostic singificance of the amount of TdT<sup>+</sup> cells in the peripheral blood for progressing chronic glomerulonephritis. Communication I.

25 MIRONOV L.L.

Homeostasis and specific features of acute renal failure due to acute nephropathies

32 MIRSAEVA G.Kh., FAZLYEVA R.M., KAMILOV F.Kh.

On the role of lipid peroxidation in pathogenesis of hemorrhagic fever with the renal syndrome

37 TUGUSHEVA F.A., ZUBINA I.M., KULIKOVA A.I.,

KOZLOV V.V., BONDARENKO I.B.

The use of the fluorescent method of determination of the total and the effective serum albumin concentration in patients with renal disease

43 KULIKOVA A.I., MITROFANOVA O.V., KOZLOV V.V.

Investigation of the structural organization of blood phospholipids in patients with chronic glomerulonephritis

50 AL-SHUKRI S.Kh., TKACHUK V.N., GOLOSHCHAPOV E.T.

The hemostasis system and fibrinolysis in polycystic kidney disease complicated by chronic renal failure

55 SERGEEVA K.M., SHAPOSHNIKOVA N.F.

Interrelations and correction of reactions of the vegetative nervous system with the indices of immunity and coagulating blood system in glomerulonephritis in children. Communication II.

68 SUGLOBOVA E.D., SPIRIDONOV V.N., BORISOV Yu.A.,

LEBEDEVA E.B., GAVRILENKOV P.V.

Biophysical characteristics of the erythrocyte membranes in patients treated by regular hemodialysis.  
1. Resistance to the effect of external channel-former

76 DOBRONRAVOV V.A.

Risk of the development of microalbuminuria in patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus: the role of clinical factors

81 RUMYANTSEV A.Sh., PETROVA N.N.,

KOZLOV V.V., BUROVA T.M.

Correlation between protein metabolism and mental disorders in patients receiving hemodialysis treatment

### Программа Российско-Американского непрерывного последиplomного образования по нефрологии

КОЭН А., НАСТ С.

Врожденные аномалии и наследственные  
заболевания почек. Сосудистые заболевания почек

### НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ

ЛУКИЧЕВ Б.Г., ДЕГТЕРЕВА О.А., АСТАФЬЕВА О.В.,  
ВОРОБЬЕВ Ю.А., ГУТОРОВА Е.А.

Роль ультразвукового исследования почек в выборе  
тактики лечения острой почечной недостаточности

### ДИСКУССИИ И ИНФОРМАЦИЯ

ДОБРОНРАВОВ В.А.

XXXV Конгресс Европейской почечной ассоциации —  
Европейской ассоциации диализа и трансплантации  
(ERA—EDTA)

Книги по нефрологии за 1997—1998 гг.

Список диссертационных работ по нефрологии и  
смежным областям за 1997—1998 гг.

Планируемые конгрессы, конференции,  
симпозиумы по нефрологии

Протоколы заседаний Санкт-Петербургского  
Научного общества нефрологов

### УКАЗАТЕЛИ

Систематизированный указатель статей, опублико-  
ванных в т. 2 журнала «Нефрология» в 1998 г.

Именной указатель

### Russian-American Programme for continuing postgraduate education in nephrology

87 COHEN A.H., NAST C.C.

Developmental and hereditary disorders. Vascular dis-  
orders

### OBSERVATION FROM PRACTICE

98 LUKICHEV B.G., DEGTEREVA O.A., ASTAFIEVA O.V.,  
VOROBIEV Yu.A., GUTOROVA E.A.

The role of the ultrasonic investigation of the kidneys in  
choice of the method of treatment of acute renal failure

### DISCUSSION AND INFORMATION

100 DOBRONRAVOV V.A.

XXXVth Congress of European Renal Association —  
European Dialysis and Transplantation Association  
(ERA—EDTA)

100 Books on nephrology published in 1997—1998

101 List of dissertations on nephrology and adjacent areas  
fulfilled in 1997—1998

101 Forthcoming congresses, conferences, symposia on  
nephrology

103 Proceedings of sessions of the St.Petersburg scientific  
society of nephrologists

### INDEXES

105 Systematized numeral index of papers published in  
Vol. 2 of journal «Nephrology» in 1998

107 Index of names



*И.Е.Тареева, С.О.Андросова***АНАЛЬГЕТИЧЕСКАЯ НЕФРОПАТИЯ***I.E.Tareeva, S.O.Androssova***ANALGESIC NEPHROPATHY**

Кафедра нефрологии и гемодиализа Московской медицинской академии им. И.М.Сеченова, Россия

**Ключевые слова:** аналгетическая нефропатия, тубулоинтерстициальная нефропатия.**Key words:** Analgesic nephropathy, tubulo-interstitial nephropathy.

Аналгетическая нефропатия (АН) — яркий представитель лекарственных хронических тубулоинтерстициальных поражений почек, привлекающих большое внимание клиницистов, что связано как с возможностями лечения и профилактики (явно большими, чем при гломерулярных заболеваниях), так и с учащением вообще ятрогенной патологии. Согласно определению М.Molzahn и соавт. [14], АН — лекарственно-индуцированная тубулоинтерстициальная болезнь, характеризующаяся прогрессирующим клиническим течением и приводящая к двусторонней атрофии почек, часто с развитием сосочкового некроза.

Большинство аналгетиков — салицилаты, пиразолон — были открыты во 2-й половине XIX в. и введены в клиническую практику в конце XIX — начале XX в. Попытки использования этих препаратов в больших дозах нередко приводили к тяжелым осложнениям, в связи с чем в клинике они применялись мало. Однако в последующем стали использовать меньшие дозы, а также сочетать небольшие дозы различных аналгетиков, что привело к лучшей переносимости, а часто — и к большему эффекту, и к более широкому применению лекарственных препаратов данной группы в клинической практике. В Европе чаще использовались сочетания фенацетина и кофеина, в англо-говорящих странах — фенацетина или парацетамола с кофеином и/или кодеином. Первым отметил связь между злоупотреблением этими лекарствами и изменением картины интерстициальных болезней почек швейцарский исследователь Н.U.Zollinger, указавший в 1955 г. [22] на четкую связь с фенацетином. В дальнейшем возник термин «фенацетиновый нефрит».

Позднее повреждающее действие фенацетина на почки было доказано многочисленными исследованиями, и в 60-х годах его продажа была резко ограничена в скандинавских странах,

Великобритании, Австралии, а в 1973 г. — в Канаде. В других странах фенацетин в аналгетических смесях стали заменять парацетамол. Однако в последующем было показано, что АН может развиваться и у лиц, никогда не принимавших фенацетина, но злоупотреблявших другими аналгетическими смесями, включавшими в себя парацетамол или аналгин [18].

В большом исследовании, проведенном в 15 европейских странах, среди 226 больных с АН, диагностированных с помощью компьютерной томографических (КТ) критериев (см. ниже), 219 больных принимали два и более аналгетика (у 173 из них одним из аналгетиков был фенацетин) в сочетании с кофеином и/или кодеином; у 46 больных, не принимавших фенацетина, нефротоксичность документирована для сочетаний аспирина с парацетамол, аспирина с пиразолонами, парацетамола с пиразолонами и двух пиразолонов [4].

Таким образом, фенацетин не рассматривается более как единственный нефротоксический препарат. Подчеркивается возможная повреждающая роль и других аналгетических смесей, включающих два аналгетика (особенно опасны сочетания аспирина или аналгина с парацетамол или пиразолонами), а также кофеин или кодеин. Кофеин и кодеин влияют на настроение и четко установлено, что добавление их в аналгетическую смесь может вызвать психологическую зависимость от препарата.

В последние годы показано, что АН может развиваться в отдельных случаях и после приема какого-либо одного аналгетика [11, 17, 19]. Так, в штатах Атлантического побережья США выявлен повышенный риск ХПН после приема (не в смесях) парацетамола (ацетаминофенола) и нестероидных противовоспалительных препаратов (НСПП) [16]. M.Segasothy и соавт. [21] описали 7 больных с сосочковым некрозом и АН после приема больших количеств (1—5,7 кг)



парацетамола как единственного анальгетика. Учитывая, однако, широкое распространение парацетамола и его потребление в больших количествах, риск следует считать небольшим.

Пожалуй, единственным анальгетическим препаратом, который пока не обвиняется в индукции хронической тубулоинтерстициальной нефропатии, является аспирин (который, однако, подавляя синтез почечных простагландинов, может вызывать острые нарушения функции почек).

Процент населения, регулярно принимающего анальгетики, в большинстве стран неизвестен. По данным некоторых европейских исследований, он колеблется между 3 и 4%, с большей частотой встречаясь у женщин среднего возраста. Популяционные исследования, проведенные в Швейцарии, показали, что 4,4% мужчин и 6,8% женщин регулярно принимают анальгетики [6]. Подчеркнем, однако, что АН развивается лишь у части лиц, приверженных к анальгетикам. По данным U.C.Dubach и соавт. [3], наблюдавших в Швейцарии в течение 20 лет 576 лиц, злоупотреблявших анальгетиками, у 20 развилась уремия; риск развития терминальной почечной недостаточности составил 1,7 на 1000 в год.

В России исследованиям, посвященным АН, уделяется мало внимания. В нашей клинике за период с 1984 по 1997 г. диагноз АН был поставлен 13 больным.

Механизмы повреждающего действия анальгетиков до сих пор точно не выяснены. Указывают на роль нарушений процессов окисления в эпителии канальцев и в интерстициальной ткани, подавление синтеза простагландинов — главных регуляторов медуллярного кровотока в почках, а также на возможность прямого токсического действия лекарств на мозговой слой почки. В лаборатории клинической иммунологии НИИ нефрологии им. акад. И.П.Павлова И.А.Ракитянской разработан метод определения сенсibilизации крови к лекарственным препаратам в целях диагностики и при обследовании 26 больных с АН, развившейся в результате приема различных анальгетиков, выявлены извращенная реакция спонтанного розеткообразования и повышение IgE в крови. Авторы высказывают гипотезу о возможной роли сенсibilизации к лекарствам данной группы в развитии нефропатии [17]. Имеют значение и генетические факторы. Описаны семейные случаи АН [9]. Однако в одном из наших наблюдений мать и дочь по поводу мигрени ежедневно принимали большие дозы пенталгина, и у дочери в 50 лет мы диагностировали АН в стадии ХПН, а мать умерла в возрасте 82 лет от ИБС, без клинических признаков поражения почек.

При морфологическом исследовании, помимо признаков хронического интерстициального нефрита (ИН), выделяют следующие изменения: склероз капилляров слизистой оболочки мочевых путей (у 80—90%), сосочковый некроз (у 15—40%), фокальный сегментарный гломерулосклероз, опухоли мочевых путей [12].

АН наблюдается чаще у женщин старше 40 лет, страдающих мигренью или люмбалгией. Необходимость длительного многолетнего приема анальгетиков для проявления нефротоксичности объясняет развитие нефропатии у больных старшего возраста.

Определение «хронического потребления анальгетиков» строго не сформулировано. Фактором риска развития АН считается ежедневный прием смесей, содержащих фенацетин, парацетамол, кофеин.

Четко показано, что больные с АН принимали большие количества анальгетических смесей в течение ряда лет или даже десятилетий. Среди наблюдавшихся нами 13 больных были 11 женщин и 2 мужчин в возрасте от 43 до 68 лет. 10 из 13 пациентов принимали различные анальгетические смеси, 3 — анальгин с кофеином. Длительность приема анальгетиков до момента обследования в клинике составляла от 5 до 35 лет, а суммарные дозы — от 4 до 35 кг (в том числе, по приблизительным подсчетам, дозы фенацетина — от 60 г до 11 кг).

АН клинически проявляется полиурией, умеренным мочевым синдромом. Ранним признаком (еще в доклинической стадии) является снижение относительной плотности мочи, выявляемое у 100% больных. У 25% отмечается нарушение ацидификации, а у 10% — развитие явного почечного канальцевого ацидоза (мышечная слабость, судороги, кальцификация мозгового слоя почки, камни почек, остеодистрофия). Все наши больные предъявляли жалобы на жажду и полиурию. Нередко именно неутолимая жажда и выраженная полиурия заставляют больных с АН впервые обратиться к врачу, что мы и наблюдали у 4 наших пациентов.

Больная К., 46 лет, медсестра, впервые поступила в клинику в ноябре 1995 г. с жалобами на сухость во рту, жажду (выпивала по 6—7 л жидкости в сутки), полиурию, слабость, похудание. С восьмилетнего возраста страдает мигренью. С 23 лет и до поступления в клинику принимала ежедневно по 6—8 таблеток пиркофена. Суммарная доза анальгетиков за 23 года составила около 16 кг. При обследовании выявлен минимальный мочевой синдром, снижение относительной плотности мочи (1000—1007 в пробе Зимницкого), повышение креатинина в сыворотке крови (1,9 мг/дл), уменьшение размеров обеих почек, неровные их контуры по данным УЗИ.

При изучении амбулаторной карты больной выяснилось, что снижение относительной плотности мочи отмечалось уже с 1990 г. Одна-



ко этот симптом не побудил терапевта к более тщательному обследованию больной для выявления нефропатии.

Мочевой синдром представлен микрогематурией и умеренной протеинурией. Увеличение гематурии может быть вызвано сосочковым некрозом, сопутствующей инфекцией мочевых путей. Развитие стойкой макрогематурии может свидетельствовать о наличии уроэпителиальной карциномы. Появление массивной протеинурии (более 3 г/сут) указывает на тяжелое поражение клубочков (обычно фокально-сегментарный гломерулосклероз) и является плохим прогностическим признаком, свидетельствующим о возможности скорого (через 1—2 года) развития терминальной почечной недостаточности (ТПН) [2].

У 70% больных с АН выявляется абактериальная лейкоцитурия, у 30% — мочевиная инфекция (чаще бессимптомная). Из 13 наших больных у 9 отмечена рецидивирующая инфекция мочевых путей. Значительно чаще, чем при других типах хронического ИН, развивается гипертония, которая иногда может приобретать злокачественное течение [15]. Гипертония может сочетаться с солевым истощением (вследствие потери хлорида натрия с мочой). В наших наблюдениях артериальная гипертония диагностирована у 4 больных, причем в одном случае — злокачественного течения.

Больная А., 50 лет, поступила в клинику в апреле 1996 г. с жалобами на головные боли, жажду, полиурию, ухудшение зрения. С 20-летнего возраста страдает мигренью, в связи с чем на протяжении 30 лет ежедневно принимает по 1—2 таблетки пенталгина, содержащего анальгин, амидопирин, кодеин, фенобарбитал. В 1995 г. у больной выявлены протеинурия до 1%, снижение относительной плотности мочи до 1010, креатининемия 3,5 мг/дл, анемия (Hb — 10 г/л), СОЭ — 62 мм/ч, АД — 230/150 мм рт. ст. В клинике обращено внимание на уменьшение размеров почек, неровные их контуры; АД не поддавалось коррекции антигипертензивными средствами и сохранялось на уровне 260/160 мм рт. ст., окулистом диагностирована выраженная ангиопатия сетчатки со следами кровоизлияний по ходу сосудов.

У половины больных с АН развивается некроз почечных сосочков с макрогематурией, иногда с эпизодами обструктивной ОПН с быстрым спонтанным восстановлением функции почек, рецидивами заболевания с почечной коликой, атаками пиелонефрита. У большинства больных сосочковый некроз протекает бессимптомно (так называемое неполное отторжение некротизированного почечного сосочка) и проявляется умеренным мочевым синдромом. Именно учащие случаи АН ответственны за увеличение частоты сосочкового некроза, бывшего достаточно редким в 1-й половине XX в. [10].

Причинами развития ОПН, помимо сосочкового некроза с обструкцией, может быть злокачественная гипертония, гипотония из-за раз-

вития дегидратации, инфаркт миокарда, желудочно-кишечные кровотечения, острый панкреатит. Обструкция, осложненная инфекцией, может вызвать пионефроз, сепсис.

По данным ряда исследователей, АН диагностируется у 80% больных в стадии ХПН, у 10% — при ТПН. ХПН развивается постепенно и прогрессирует медленно. В наших наблюдениях ХПН диагностирована у 7 больных через 15 лет и более существования АН. У одной из наших пациенток, наблюдавшихся в течение 14 лет, несмотря на продолжавшийся прием анальгетиков, креатинин крови возрос с 2,2 лишь до 4,0 мг/дл. Имеются указания [8] на частоту и тяжесть развивающейся остеодистрофии у больных с ХПН при АН по сравнению с больными хроническим гломерулонефритом.

Высок риск развития злокачественных опухолей мочевых путей. Их находят у 10% пациентов, злоупотребляющих анальгетиками, что в 10 раз чаще, чем в популяции. Особенно часто встречаются опухоли мочевого пузыря (50%). Причиной развития уроэпителиальной карциномы считают воздействие N-гидроксилированных метаболитов фенаcetина. Возможно, имеет значение одновременное воздействие курения.

Возможность поражения, кроме почек, других внутренних органов и систем, многочисленность этих внепочечных поражений привели к формулировке понятия «анальгетический синдром» (АС). Впервые представление об АС было сформулировано в 70-х годах [7]. Среди клинических признаков этого синдрома выделяют:

- 1) поражения желудочно-кишечного тракта (рецидивирующий стоматит, пептическая язва желудка);

- 2) гематологические (железодефицитная, гемолитическая и макроцитарная анемии, спленомегалия);

- 3) сердечно-сосудистые (гипертония, генерализованный атеросклероз с возможным стенозом почечной артерии, периферических артерий, сосудов головного мозга, ИБС);

- 4) нейропсихические расстройства, отмечающиеся у 80—90% больных и проявляющиеся головной болью, мигренью, личностными нарушениями, психозами; при этом часто отмечается злоупотребление слабительными, психотропными препаратами, алкоголем, курением;

- 5) влияние на гонадную функцию (бесплодие), токсикоз беременных, тератогенность (?);

- 6) пигментация кожных покровов больных (бледно-желтый цвет) веществом, близким к липофусцину, которая может усиливаться уремией и сольтергующим состоянием;

- 7) преждевременное старение.

Среди наших пациентов у 5 выявлены различные внепочечные признаки злоупотре-



ния анальгетиками, позволившие говорить об АС. Мы диагностировали язвенную болезнь желудка, гипохромную анемию, ИБС, психастению, пигментацию кожных покровов.

Больная К., 68 лет, наблюдается клиникой с 1984 г. по настоящее время. С 18 лет страдает мигренью, по поводу которой в течение 50 лет принимает ежедневно по 6–8 таблеток различных анальгетиков, содержащих фенацетин. В 1967 г. (в возрасте 37 лет) выявлена язвенная болезнь желудка. В 1982 г. отмечены полиурия, никтурия, снижение относительной плотности мочи (1004–1010). В 1984 г. в нашей клинике впервые диагностированы АН в стадии ХПН (креатинин сыворотки крови 2,2 мг/дл) и хронический пиелонефрит. С 1985 г. — повторные эпизоды почечной колики; в 1992 г. при УЗИ почек обнаружены камни, нефрокальциноз, кисты. С этого же года обращено внимание на стойкую гипохромную анемию (Hb — 80 г/л) и психастению. Несмотря на то, что больная не прекратила приема анальгетиков, ХПН прогрессировала медленно: за 14 лет наблюдения креатинин крови возрос с 2,2 (1984 г.) до 4,0 мг/дл (1998 г.). Проводившаяся терапия препаратами железа не устранила анемию, гемоглобин периодически снижался до 60 г/л. В 1997 г. после 3-месячного лечения эритропоэтином гемоглобин повысился до 104 г/л.

Учитывая широкое применение анальгетиков, часто встречающийся их бесконтрольный прием, трудности диагностики АН на ранних стадиях болезни, врачам необходимо тщательно проводить расспрос больных, обращая при этом особое внимание на наличие факторов риска (мигрени, люмбагии, суставные боли) и возможное в связи с этим злоупотребление анальгетиками. Снижение относительной плотности мочи и ее ацидификации являются самыми ранними лабораторными признаками заболевания. Наличие при этом мочевого синдрома позволяет заподозрить АН.

Отличительными особенностями АН являются сочетание стойкой асептической лейкоцитурии с эпизодами почечной колики, сопровождаемой макрогематурией, при отсутствии нефролитиаза, полиурия, уменьшение размеров почек, анемия, не соответствующая тяжести ХПН. При УЗИ почек даже в стадиях далеко зашедшей ПН может быть выявлена типичная картина гирлянд кальцифицированных сосочков вокруг почечного синуса [20]. Изменения сосочков варьируют от отека до дефектов различной степени выраженности. Некротизированные сосочки могут остаться на месте и кальцифицироваться или оторваться в паренхиму почки, проявляясь рентгенологически как дефекты наполнения. Компьютерно-томографическое исследование без контраста [5] выявляет уменьшение размеров обеих почек в сочетании с неровными контурами или кальцификацией сосочков. КТ является наиболее адекватным методом диагностического исследования, поскольку здесь определяется наиболее патогномичный признак заболевания — кальцифи-

кация почечных сосочков. Чувствительность метода составляет 87%, специфичность — 97%.

Биопсия почки мало информативна. Она показана лишь в случаях одновременного наличия признаков поражения клубочков или сосудов. Важным диагностическим признаком, который может быть выявлен при цистоскопии, является характерная пигментация треугольника мочевого пузыря. При биопсии слизистой оболочки этого участка обнаруживают микроангиопатию [13].

Лечение больных с АН должно начинаться с полного прекращения приема всех анальгетиков, включая и условно «безопасные», а также НСПП. Проводимые скрининговые анализы мочи у больных с АН показывают, что более 85% пациентов прекращают прием лекарств, однако 10–15% продолжают их принимать постоянно или эпизодически. Из наблюдаемых нами больных лишь 3 полностью отказались от приема анальгетиков, остальные 10 лишь уменьшили дозы лекарств. При лечении необходим прием большого количества жидкости (не менее 2 л в день). Показаны коррекция метаболического ацидоза и электролитных нарушений, раннее лечение нарушений метаболизма кальция и фосфора.

При наличии гипертонии показана терапия современными антигипертензивными средствами. Ограничение соли должно быть умеренным из-за опасности развития синдрома сольтеряющей почки и нарастания ХПН.

Требуется постоянный контроль за возможным присоединением инфекции мочевых путей и своевременное проведение антибактериальной терапии.

Больная Л., 56 лет, поступила в клинику в октябре 1995 г. с жалобами на ноющие боли в поясничной области, учащенное болезненное мочеиспускание, повышение температуры тела до 37,5–38 °С. С 18 лет по поводу головных болей ежедневно принимает по 5–6 таблеток пиркофена. В 1981 г. (в возрасте 41 года) выявлено снижение относительной плотности мочи. С 1990 г. — рецидивы инфекции мочевых путей, с 1993 г. — повышение креатинина сыворотки крови до 2 мг%. При обследовании в клинике выявлена минимальная протеинурия, лейкоцитурия (80–100 в п/зр), бактериурия (кишечная палочка —  $10^7$  в 1 мл мочи), относительная плотность мочи 1001–1007 в пробе Зимницкого, КФ — 17 мл/мин, креатинин сыворотки крови — 3,3 мг/дл.

Диагностирована АН, осложненная рецидивирующей инфекцией мочевых путей. После антибактериальной терапии исчезли симптомы мочевой инфекции, несколько улучшилась функция почек (КФ — 24 мл/мин, креатинин сыворотки — 2,6 мг/дл).

Замедлить прогрессирование заболевания может снижение приема калорий (без изменения приема белка) или низко-белковая диета.



АН — одна из немногих болезней почек, которые можно предупредить. Наиболее рациональным подходом к предупреждению АН является запрещение продажи без рецепта анальгетических смесей, содержащих любые два анальгетика в сочетании с кофеином и/или кодеином. В этом отношении весьма показательны опыт Австралии, где ограничение отпуска анальгетических смесей без рецептов привело к значительному уменьшению частоты АН.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Команденко М.С., Шулуто Б.И., Ракитянская И.А., Зусь Б.А. Механизмы развития лекарственной нефропатии // *Тер. арх.*—1989.—№ 6.—С. 36—38.
2. Brunner F.P., Selwood N.H. End-stage renal failure due to analgesic nephropathy // *Nephrol., Dial., Transpl.*—1994.—Vol. 9.—P. 1371—1376.
3. Dubach U.C., Rosner B., Pfister E. Epidemiologic study of abuse of analgesics containing phenacetin // *New Engl. J. Med.*—1983.—Vol. 308.—P. 357—362.
4. Elseviers M.M., De Broe M.E. Diagnostic criteria of analgesic nephropathy in patients with end-stage renal failure: results of the Belgium study // *Nephrol. Dial. Transpl.*—1992.—Vol. 7.—P. 479—486.
5. Elseviers M.M., De Broe M.E. High diagnostic performance of CT scan for analgesic nephropathy in patients with incipient to severe renal failure // *Kidney Intern.*—1995.—Vol. 48.—P. 1316—1323.
6. Gsell O. Nephropathie durch Analgetica // *Ergebnisse inn. Med. Kinderheilkunde.*—1974.—Bd. 5.—S. 68—175.
7. Gutswiller F., Zemp E. Der Analgetikakonsum in der Bevölkerung // In «Das Analgetikasyndrom». Edit: M.J.Mihatsch.—1986.—S. 19—25.
8. Jaeger P., Burckhardt P., Wauters J.P. et al. Evidence for particularly severe secondary hyperparathyroidism in analgesic abuse nephropathy // *Amer. J. Nephrol.*—1985.—Vol. 5.—P. 342—350.
9. Kincaid-Smith P. Analgesic-induced renal disease // In: *Diseases of the kidney*. Edit: R.W.Schrier, C.W.Gottshalk, 1988.—P. 1202—1216.
10. Maher J.F. Analgesic nephropathy // *Amer. J. Med.*—1984.—Vol. 76.—P. 345—345.
11. McCredie M., Stewart J.H. Does paracetamol cause urothelial cancer or renal papillary necrosis // *Nephron.*—1988.—Vol. 49.—P. 296—300.
12. Mihatsch M.J., Brunner F.P., Gloor F.G. Analgesic nephropathy and papillary necrosis // In *Renal pathology* / Editors: C.C.Tisher, B.M.Brenner, 1994.—P. 905—937.
13. Mihatsch M.J., Hofer H.O., Gudat F. et al. Capillary sclerosis of the urinary tract and analgesic nephropathy // *Clin. Nephrol.*—1983.—Vol. 20.—P. 285—301.
14. Molzahn M., Pommer W., De Broe M.E., Elseviers M.M. Analgesic nephropathy // In *Oxford textbook of clinical nephrology*, 2nd edition / Edit: A.M.Davison, J.St.Cameron, J.—P.Grunfeld et al.—1998.—P. 1129—1146.
15. Nanra R.S., Stuart-Taylor J., de Leon A.H., White K. Analgesic nephropathy. Etiology, clinical syndrome and clinicopathologic correlations // *Kidney Int.*—1978.—Vol. 13.—P. 79—92.
16. Perneger T.V., Whelton P.K., Klag M.G. Risk of kidney failure associated with the use of acetaminophen, aspirin and nonsteroidal antiinflammatory drugs // *New Engl. J. Med.*—1994.—Vol. 331.—P. 1675—1679.
17. Pommer W., Bronder E., Greiser E. et al. Regular analgesic intake and risk of end-stage renal failure // *Amer. J. Nephrol.*—1989.—Vol. 9.—P. 403—412.
18. Sandler D.P. Non-steroidal antiinflammatory drugs and the risk for chronic renal disease // *Ann. Intern. Med.*—1991.—Vol. 115.—P. 165—172.
19. Sandler D.P., Smith J.C., Weinberg R.T. et al. Analgesic use and chronic renal disease // *New Engl. J. Med.*—1989.—Vol. 320.—P. 1238—1243.
20. Segasothy M., Tong B.K., Kamal A., Murad Z. Enalgesic nephropathy associated with paracetamol // *New Zealand J. Med.*—1984.—Vol. 14.—P. 83—89.
21. Segasothy M., Abdul Samad S., Zulficar A., Shaariah V. Computed tomography and ultrasonography: a comparative study in the diagnosis of analgetic nephropathy // *Nephron.*—1994.—Vol. 66.—P. 62—66.
22. Zollinger H.U. Chronische interstitielle Nephritis bei Abusus on phenacetinhaltigen Analgetica // *Schweiz. Med. Wochenschrift.*—1955.—Vol. 85.—P. 746—752.

Поступила в редакцию 06.02.98 г.



*Н.А.Лещенко, О.К.Москвичев, Н.Н.Смирнова***НОЧНОЙ ЭНУРЕЗ — ПРОБЛЕМА ДЕТЕЙ И РОДИТЕЛЕЙ.  
СООБЩЕНИЕ I***N.A.Leshchenko, O.K.Moskvichev, N.N.Smirnova***NOCTURNAL ENURESIS — PROBLEM OF CHILDREN AND PARENTS.  
COMMUNICATION I**

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

**Ключевые слова:** ночной энурез, нарушение сна, антидиуретический гормон.**Key words:** enuresis nocturna, sleeping anomalies, antidiuretic hormone.**ВВЕДЕНИЕ**

Ночной энурез (НЭ) известен с античных времен. Древнейший рецепт лечения этого странного дефекта изложен в «Папирусе Эбера», начертанном египетским лекарем в 1550 г. до н. э. Рецепт предписывал принимать смесь из равных частей ягод можжевельника, пива и зелени кипариса [25]. Знаменитый трактат Авиценны, 800-летие которого отмечено два десятилетия назад, содержит главу о природе энуреза. «Память сорока веков» хранит бесчисленное множество средств и способов избавления от НЭ. Однако и сегодня энурез остается мучительной загадкой для детей и взрослых, для педиатров, невропатологов, психоневрологов, урологов, ортопедов.

НЭ, или ночное непроизвольное мочеиспускание, — это не моносимптомное заболевание с единым патогенезом. НЭ, или синдром мокрой постели (bed wet), можно определить как результирующую комплекса функциональных расстройств. Не существует единого мнения относительно возраста ребенка, начиная с которого непроизвольное мочеиспускание во сне следует считать отклонением от нормы. По представлениям, принятым в отечественной педиатрической психоневрологии, практически здоровый ребенок, начиная ходить самостоятельно, должен перестать мочиться во сне [3]. Другая весьма авторитетная группа авторов [6, 7] предлагает считать это состояние патологическим с 3,5—4,5 лет, делая справедливую оговорку о необходимости индивидуального подхода к каждому ребенку. В зарубежной литературе доминирует представление о 4 годах как возрасте, когда «мокрая постель» ночью — патология и требует лечения [13].

Нельзя считать общепринятыми и устоявшимися и термины, обозначающие расстройства микции. В литературе используется выражение «дневной энурез» (enuresis diurna), подразумевающее непроизвольное мочеиспускание или неспособность сдерживать императивный позыв во время бодрствования днем [54]. Такая трактовка соответствует понятию «нейрогенная дисфункция мочевого пузыря». В Международной классификации болезней 9-го пересмотра (306.6) термин «энурез» трактуется как расстройство, проявляющееся непроизвольным мочеиспусканием днем или ночью, а под ночным энурезом (enuresis nocturna) понимается микция во время ночного (чаще) или дневного (реже) сна. В рекомендациях Международного общества по излечению недержания мочи (International Continence Society) клинические варианты энуреза делятся на 4 группы: 1) моносимптомный ночной энурез, т. е. микции только во время ночного сна; 2) энурез во время ночного и дневного сна без учащения мочеиспусканий днем в период бодрствования; 3) ночной энурез с учащенными микциями во время бодрствования; 4) сочетание ночного и дневного энуреза с учащенным мочеиспусканием днем вне сна и/или с императивными позывами [9]. Кроме того, различается «первичный энурез», т. е. энурез, не прекращавшийся после 3—4-летнего возраста (иногда его называют «энурез с детства») и «вторичный энурез» — ситуация, когда этот дефект появляется у ребенка более старшего возраста [34]. Частота первичного ночного недержания мочи, по данным разных авторов, составляет 70—80% [2, 45].

Авторы настоящего обзора ограничились обсуждением проблем, связанных в основном с ночным первичным энурезом.



## РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И ПРЕДРАСПОЛАГАЮЩИЕ ФАКТОРЫ

Распространенность НЭ зависит от возраста пациентов. В группе 3—5-летних этот дефект встречается с частотой от 25 [49, 53] до 33% [14] и даже до 49% [17]. В 6—8 лет этот показатель уменьшается до 10—18% [14, 35]; к 11—12 годам — до 5—7% [14, 53], а по некоторым данным — до 1% [15]. Считается, что за период от 5 до 20 лет спонтанное выздоровление от НЭ наступает у 15—17% пациентов в год [22]. Среди лиц старше 17—20 лет выявляют от 0,7 до 2,5% индивидуумов, сохранивших этот дефект [15, 52]. Однако комплексное обследование старших пациентов, как правило, выявляет у них значительные уродинамические аномалии [32, 58].

Среди пациентов с НЭ преобладают мальчики [16, 35, 47]. Так, при обследовании 7-летних школьников НЭ выявлен у 22,2% мальчиков и только у 13,4% девочек [13].

Сравнение данных по северу и югу Европы (Дания — [53], Испания [35], Франция [17]), США [14], Австралии [11], по странам Ближнего Востока [21] и Африканского континента [14] не выявило значимых различий по частоте НЭ в зависимости от этнических или климатических особенностей. Не установлено каких-либо отличий в социальном плане между детьми с НЭ и их сверстниками в контрольных группах [49].

Много исследований посвящено изучению особенностей поведения и психологии пациентов с энурезом. Не установлено связи между первичным энурезом и «плохими привычками» — привычкой сосать палец, грызть ногти. Если рассматривать энурез как одно из главных проявлений невроза, можно предполагать появление «замещающих» симптомов, если энурез исчезает. Однако, как правило, этого не происходит. Большинство практикующих врачей убеждены, что одна психотерапия не способна вылечить НЭ [49].

Энурез иногда рассматривается как сексуальная девиация. З.Фрейд считал, что если НЭ не является эквивалентом эпилептического приступа, он соответствует поллюции [21]. Эту точку зрения подтверждает факт, что полный мочевого пузыря способен вызвать эрекцию. Показано, что у взрослых мужчин сохраняющийся НЭ довольно часто сочетается с некоторыми расстройствами в сексуальной сфере — с поздним началом половой жизни и *ejaculatio praesoxial* [26].

Патогенетическая связь НЭ с соматической патологией, очевидно, осуществляется в основном за счет влияния гипоксии на функцию мозга. Известно, что после ликвидации обструкции верхних дыхательных путей часто излечивается и НЭ [36]. Риск возникновения эпизодов НЭ у детей в возрасте 3—19 лет после

проведения аденотомии уменьшается на 76% [56]. Еще одна значимая причина НЭ — пищевая аллергия. Общепринятая гипоаллергенная диета снижает частоту эпизодов НЭ. Установлена прямая связь аллергии на молоко и на черный перец с проблемой ночного недержания мочи. У некоторых больных НЭ исчезает на безмолочной диете.

Важным predisposing фактором считаются хронические запоры, но они провоцируют как ночное, так и дневное недержание мочи [40].

Аномалии органов мочевой системы у детей с первичным НЭ выявляются не чаще, чем в общей популяции. Заслуживают внимания дети при сочетании дневного и ночного недержания. У них обструктивные уropатии и другие аномалии органов мочевой системы встречаются чаще [29, 50]. Аналогичная ситуация наблюдается и во взаимосвязи НЭ с инфекцией мочевого тракта. Среди детей с первичным НЭ около 1% дают положительный тест на бактериурию, однако лечение антибиотиками не улучшает их состояния [29]. С другой стороны, дети с инфекцией мочевой системы часто страдают вторичным недержанием мочи днем и/или ночью. Эти расстройства исчезают, когда инфекция ликвидирована [4].

Интересные исследования о влиянии различных хронических патологических состояний на рост детей проведены английскими педиатрами. Обследованы 12 537 больных в возрасте 7, 11, 16 и 23 лет, страдавших различными формами аллергии, обструктивным бронхитом, бронхиальной астмой и НЭ. Примечательно, что статистически значимая задержка роста отмечена только у пациентов с тяжелой формой бронхиальной астмы и с НЭ [41].

## ОСНОВНЫЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ НЭ

Первичный ночной моносимптомный энурез — наследственно обусловленная патология. Это подтверждается многочисленными исследованиями родословных пациентов с НЭ. Так, по совокупным данным, опубликованным в Швеции, среди родственников детей, страдающих энурезом, этот дефект отмечен в 65% их семей, а в контрольной группе — только в 25% семей [49]. По данным испанских урологов, полученных на основании разработки 2616 анкет детей в возрасте 6—7 лет, семейная отягощенность по энурезу у детей с данной патологией встречается достоверно чаще, чем у детей без этого дефекта [27]. Если энурез существует у родственников первого порядка, он имеет место у 40% детей против 8,5% в группе без семейной отяго-



шенности. Отцы в детстве страдали энурезом в 39,6% в группе детей с энурезом и только в 8,2% — в группе нормальных детей; матери — соответственно в 42,1 и в 10,4%; сибсы — в 62,9 и в 20,9%. Показано, что энурез в семье — сильнейший предиктор развития энуреза у ребенка [20]. Сильное влияние генетического фактора подтверждается обследованием близнецов [8]. В последние годы предпринимаются попытки выяснить генетическую природу наследования первичного энуреза. Считается, что передача идет по аутосомно-доминантному типу с пенетрантностью около 90%. Получены убедительные доказательства связи первичного энуреза с полиморфностью ДНК во фрагментах D 13S291 и D 13S263 на хромосоме 13q13—q14.3 [19].

До сих пор остается не ясно, какие механизмы ответственны за фенотипическую реализацию генетической предрасположенности к НЭ.

Исторически существовало очень много теорий этиологии и патогенеза НЭ. В настоящее время в литературе интенсивно обсуждаются 3 группы механизмов развития НЭ: нарушение физиологии сна, малый функциональный объем мочевого пузыря, увеличенный ночной диурез из-за недостаточной продукции антидиуретического гормона (АДГ) во время сна.

Известно, что физиологический сон взрослого здорового человека — сложная совокупность чередующихся фаз «медленного» (ФМС) и «быстрого» (ФБС) с образованием циклов сна длительностью 90—120 мин. Эти циклы повторяются 4—6 раз за ночь. Первые циклы характеризуются большей продолжительностью ФМС и относительно малой продолжительностью ФБС. С каждым последующим циклом сна продолжительность ФБС возрастает и во второй половине ночи на ФБС приходится почти 50% времени сна [4]. ФМС, или «ортодоксальный» сон, по изменению на ЭЭГ принято делить на стадии, отражающие углубление сна (по силе пробуждающего воздействия). Эти стадии — засыпание и дремотное состояние, или поверхностный сон, настоящий сон, сон средней глубины и самый глубокий сон. Во время ФМС снижена биоэлектрическая активность мозга, не бывает сновидений, отсутствуют двигательные реакции. Для организма жизненно важен своевременный выход из этой стадии, переход в фазу быстрого, или парадоксального сна. Парадоксальность ФБС заключается в том, что этот период невозможно квалифицировать в привычных понятиях глубины сна. Если судить по мышечному тону, то этот сон — самый глубокий, если по ЭЭГ, то ФБС сопоставима с бодрствованием или дремотным состоянием. Парадоксальная фаза — это период ярких сновидений, не обязательно запоминаемых.

В зрелом и здоровом организме существуют ряд обменных, гуморальных и рефлекторных механизмов, периодически переключающих стадии сна. Если эти механизмы не срабатывают, то организм включает второй уровень активации — усиление двигательной активности. Если беспокойство ребенка все же не приводит к стойкому переключению стадий, то вовлекается третий уровень активации — этап вегетативных пароксизмов и прежде всего — непроизвольное мочеиспускание. Непроизвольное мочеиспускание во сне отличается от микции во время бодрствования. Оно происходит в форме интенсивного выброса мочи и часто сопровождается изменением дыхания, тахикардией, клоническим подергиванием мышц [3]. Таким образом, акт мочеиспускания во сне рассматривается как компенсаторный механизм в условиях незрелой или патологически измененной структуры сна. Нарушения сна по этой теории первичны по отношению к энурезу. Эти нарушения выражаются в редуцированной стадии парадоксального сна и патологически удлиненном медленном сне. Акт непроизвольного мочеиспускания представляется как самый существенный элемент этой компенсаторной перестройки. С этой точки зрения объяснимы известные, но малопонятные симптомы энуреза: 1) почему акт мочеиспускания наступает чаще всего через 1—1½ ч после засыпания? Этот срок — 90 мин в норме — момент переключения стадий сна с медленного на парадоксальный и именно в это время необходимо включение компенсаторного механизма; 2) почему так трудно приучить ребенка просыпаться в определенное время ночи? Именно потому, что системы пробуждения у него нарушены и насильственное пробуждение не только не вырабатывает «условного рефлекса», но и приводит к еще более глубокой дезорганизации сна; 3) почему ребенок мочится несколько раз за ночь? Если дисфункция механизмов сна очень глубока, если изменена не только система парадоксального сна, но и медленный сон, если после однократного мочеиспускания цикличность сна не восстанавливается, то наблюдаются повторные акты энуреза на границе стадий сна; 4) почему у данного ребенка возникает именно энурез, а не другая моторно-двигательная реакция? У ребенка первых месяцев жизни акт мочеиспускания наступает перед пробуждением, способствуя тем самым переходу в состояние бодрствования. Акт мочеиспускания таким образом относится к уже выработанным в филогенезе механизмам «переключения состояний». Этот механизм угасает в норме очень быстро — к 1 году. Вероятно, существует своеобразная «лестница» механизмов активации и



чем грубее поражение, тем более древние механизмы включаются.

На основе этих представлений предложена достаточно логичная классификация НЭ, включающая 2 группы, — функциональную и органическую. В каждой группе выделяют 3 формы НЭ. В функциональную группу входят простая, невротическая и невропатическая формы. Предполагается, что простая форма НЭ, наиболее часто сопровождающаяся наследственной отягощенностью, — следствие задержки созревания структуры сна у конкретного ребенка. Невротическая форма, по мнению авторов, — одно из проявлений астеноневротического состояния или истероидного типа реагирования. Невропатическая форма предполагает негрубую органическую основу, как правило, — следствие перинатальной энцефалопатии. Группа органических причин НЭ, к счастью, встречается гораздо реже, чем функциональных. Она включает эндокринопатическую форму, при которой энурез сочетается с диэнцефальной патологией и эндокринопатиями; эпилептическую форму, при которой случаи ночного непроизвольного мочеиспускания чередуются с большими эпилептическими припадками; диспластическую форму, при которой энурез является одним из проявлений миелодисплазии.

С момента создания этой классификации прошло 20 лет [3]. За это время углубились многие представления нейрофизиологии и нейроэндокринологии.

Много исследований последних лет посвящены изучению структуры сна при НЭ. Данные в этой области весьма противоречивы. Родители часто говорят, что их ребенок с энурезом спит крепче, чем другие дети [12]. Однако электрополиграфические исследования мозга во время сна позволили ряду авторов утверждать, что НЭ может встречаться не только в любой стадии сна, но и независимо от глубины сна [38, 43]. Так, еще в 1969 г. было показано, что в 33 из 161 эпизода НЭ пациенты переходили из менее в более глубокие стадии сна перед мочеиспусканием в постель. Иногда это имеет место в электроэнцефалографической стадии пробуждения, но пациент при этом по-настоящему не просыпается, а сон напоминает сомнамбулизм [44]. Эти исследования позже были подтверждены группой урологов из Японии, которые провели комбинированную регистрацию электроэнцефалограммы (ЭЭГ) и цистометрию (ЦМ) на спящих пациентах с энурезом. 61% детей переключились из стадии сна 4 в стадии 1 или 2 и помочились в постель не просыпаясь [55]. Одномоментная регистрация ЭЭГ и ЦМ была предпринята датской группой по изучению энуреза [37]. Из 40 наблюдений 18 пациентов проснулись, а 22 — имели эпизод энуреза.

При этом 7 больных изменили стадию сна: двое углубили его, а у 5 сон перешел в более поверхностный. Эти исследования подтверждают представление о том, что у пациентов с НЭ нарушен порог пробуждения.

Мониторные исследования во сне с одновременной регистрацией ЭЭГ и ЦМ позволили выделить 3 группы пациентов с НЭ [28]. У пациентов 1-го типа зафиксирована нормальная цистометрограмма (ЦМГ) с ЭЭГ-признаками пробуждения перед микцией во сне, но без истинного пробуждения. Энурез типа 2а отличался нормальной ЦМ-граммой, но без ЭЭГ-признаков пробуждения. Тип 2в характеризовался аномальной ЦМ-граммой без ЭЭГ-признаков пробуждения. Когда такие пациенты впадали в стадию глубокого сна, на ЦМ-грамме отмечались продолжительные незаторможенные сокращения мочевого пузыря. Из 213 пациентов, обследованных японскими физиологами по такой методике, 136 (63,8%) отнесены к 1-му типу, 20, или 9,4% — к типу 2а, 57, или 26,8% — к типу 2в.

В общей группе детей с энурезом уродинамические исследования выявляют очень высокую (до 84%) частоту нейрогенной дисфункции мочевого пузыря, в основном в форме диссинергии (45,5%) или в виде нестабильного (гиперактивного) пузыря (45,5%). УЗИ выявило дилатацию чашечно-лоханочной системы в 13,2% и пузырно-мочеточниковый рефлюкс у 10,5% пациентов с энурезом [34]. Авторы подчеркивают высокую частоту функциональных расстройств мочевого пузыря как среди детей с энурезом, так и среди членов их семей. Однако при дифференцированном подходе с учетом деления пациентов с энурезом на 4 типа по классификации Международного общества по изучению недержания мочи [9], приведенной выше, результаты видеоуродинамических исследований оказываются иными. Так, при моносимптомном НЭ в 85% случаев функция детрузора оказалась не нарушена и только в 15% выявлена его нестабильность. При сочетании НЭ с расстройствами микции в дневное время нестабильность детрузора и диссинергия сфинктеров встречалась, по данным видеоуродинамических исследований, значительно чаще.

Одна из наиболее интенсивно разрабатываемых гипотез происхождения НЭ — дефекты секреции АДГ. Именно на представлении о том, что причиной «мокрой постели» является низкая выработка АДГ во время сна, основано наиболее распространенное лечение первичного энуреза с использованием ДДАVP-1-деамино-8-Д-аргинин-вазопрессина, или десмопрессина. Известно, что выработка мочи у здоровых индивидуумов ночью снижается. Одна из основных причин этого — увеличение выработки АДГ [23]. Кстати, исследования на животных показыва-



ли, что вазопрессин не только влияет на продукцию мочи, но, введенный в желудочки мозга крыс, стабилизирует нестабильный мочевой пузырь [48]. Считается, что при НЭ инкреция вазопрессина в плазму в ночное время возрастает недостаточно, что приводит к образованию большого количества мочи с низкой осмоляльностью. Объем мочи превышает функциональные возможности мочевого пузыря [37, 42, 57] и сфинктеры оказываются несостоятельными. Большой диурез и меньшая осмоляльность мочи в ночные часы у детей с энурезом могут быть одними из критериев для успешного назначения десмопрессина. Однако более подробная разработка этой гипотезы выявила неоднородность пациентов с первичным НЭ по характеру циркадных колебаний концентрации вазопрессина в плазме. Так, при мониторинге определении колебаний концентрации АДГ в плазме радиоиммунным методом у 55 детей с первичным НЭ только у 14 (25%) отмечено значимое снижение уровня АДГ в ночное время по сравнению с контрольной группой [51]. Ряд авторов вообще не находят отличий между здоровыми детьми и пациентами с НЭ ни в объеме ночных порций мочи, ни в колебаниях секреции АДГ [31, 46]. Причину НЭ в таких случаях связывают с низкой чувствительностью рецепторов к АДГ [18, 33, 39]. У какой-то части пациентов можно предполагать повышенную выработку физиологических ингибиторов АДГ, действующих на уровне периферических рецепторов гормона. Таким ингибитором может служить простагландин E<sub>2</sub>, снижающий активность аденилатциклазы и таким образом уменьшающий образование цАМФ, который, как известно, реализует эффект АДГ в клетке [1]. В пользу этого представления говорит эффективность применения ингибиторов синтеза простагландинсинтетазы (например, индометацина, диклофенака) для определенной группы больных с НЭ. Авторы настоящего обзора располагают опытом применения индометацина для лечения НЭ у детей [5].

Эти рассуждения позволяют рассматривать НЭ как своеобразную эндокринопатию с универсальной схемой блокады действия любого гормона на разных уровнях: на внутриклеточном, на уровне рецептора плазматической мембраны либо из-за дефицита выработки инкрета периферической железой («первичная» эндокринопатия); нарушение выработки рилизинг-факторов («вторичная» эндокринопатия). При рассмотрении зависимости НЭ от действия АДГ напрашивается полная аналогия с классификацией несахарного диабета, изложенной Я.Ю.Багровым [1].

Появились единичные работы, посвященные состоянию плазматической мембраны при НЭ и его изменениям под действием десмопрессина [24].

Нам представляется, что именно с позиций нейроэндокринологии возможно объединение многочисленных теорий существования НЭ и создание классификации этого дефекта. Выбор вида терапии полностью зависит от уровня и варианта нарушения регуляции микции во сне.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Багров Я.Ю. Нефрогенный несахарный диабет: патогенез и клинические варианты // Нефрология.—1997.—Т. 1, № 3.—С. 11—17.
2. Бельмекер Р.Х., Блайх А., Гришпун А.К. Ночной энурез у взрослых и его лечение // Журн. неврол. и психиатр.—1989.—№ 6.—С. 131—135.
3. Гольбин А.Ц. Патологический сон у детей.—Л., 1979.—239 с.
4. Евстигнеев А.С., Морозова А.С. Нарушения сна и их фармакологическая коррекция: Метод. реком.—Л., 1985.—24 с.
5. Клиорина Т.А., Смирнова Н.Н., Ключко Л.А., Горбунова И.М. Индометацин в лечении нейрогенных дисфункций мочевого пузыря у детей // Клиническая фармакология — практическому здравоохранению. Тезисы докл. межвузовской научно-практической конференции, посвященной 10-летию кафедры клинической фармакологии СГМУ.—Изд. Саратовск. мед. ун-та.—1998.—С. 182.
6. Папаян А.В., Савенкова Н.Д. Клиническая нефрология детского возраста.—СПб.: Сотис, 1997.—С. 555—573.
7. Папаян А.В. Энурез у детей.—СПб.: Фолиант, 1998.—88 с.
8. Abe K., Oda N., Hatta H. Behavioural genetics of early childhood: fears, restlessness, motionsickness and enuresis // Acta Genet. Med. Gemellol. (Roma).—1984.—Vol. 33, № 2.—P. 303—306.
9. Aena F., Romeo C., Manganaro A., Vita P.V. et al. Rilievi videourodinamici nel bambino con enuresi // Pediatria Medica e Chirurgica.—1996.—Vol. 18, № 5.—P. 515—518.
10. Batislam E., Nuhoglu B., Peskircioglu L. et al. A prostaglandin synthesis inhibitor diclofenac sodium in the treatment of primary nocturnal enuresis // Acta Urologica Belgica.—1995.—Vol. 63, № 3.—P. 35—38.
11. Bower W.F., Moore K.H., Shepherd R.B., Adams R.D. The epidemiology of childhood enuresis in Australia // Brit. J. Urology.—1996.—Vol. 78, № 4.—P. 602—606.
12. Butler R.J., Redfern E.J., Forsythe W.J. The child's construing of nocturnal enuresis: a method of inquiry and prediction of outcome // J. Child. Psychiatry.—1990.—Vol. 31.—P. 447—454.
13. Butler R.J. Establishment of working definition in nocturnal enuresis // Arch. Dis. Child.—1991.—Vol. 86.—P. 267—271.
14. Byrd R.S., Weitzman M., Lanphear N.E., Auinnnzer P. Bed-wetting in US children epidemiology and related behavior problems // Pediatrics.—1996.—Vol. 98, № 3, Pt. 1.—P. 414—419.
15. Collet J.P., Simore M.F., Cochat P. Prevalence de l'enuresis nocturne chez l'enfant d'age scolaire // Pediatrie.—1993.—Vol. 48, № 10.—P. 701—704.
16. Dahm T.L., Hansen A., Hansen B. Enuresis nocturna — forældres og behandleres attituder // Ugeskrift for Læger.—1997.—Vol. 159, № 2.—P. 164—165.
17. Egger J., Carter C.H., Soothill J.F., Wilson J. Effect of diet treatment on enuresis in children with migraine or hyperkinetic behaviour // Clin. Pediatr.—1992.—Vol. 31.—P. 302—307.
18. Eggert P., Kuhu B. Antidiuretic hormone regulation in patients with primary nocturnal enuresis // Arch. Dis. Child.—1995.—Vol. 73, № 6.—P. 508—511.



19. Eiberg H., Berendt I., Mohr J. Assignment of dominant inherited nocturnal enuresis (ENUR 1) to chromosome 13q // *Nature Genetics*.—1995.—Vol. 10, № 3.—P. 354—356.
20. Fergusson D.M., Hons B.A., Horwood L.J., Shannon F.T. Factors related to the age of attainment of nocturnal bladder control: an 8-year longitudinal study // *Pediatrics*.—1986.—Vol. 178.—P. 884—890.
21. Freud S. Contributions to the Theory of Sex // *Nervous and Mental Disease Publishing Company*.—1916.—N.Y.
22. Forsythe W.J., Redmond R.J. Enuresis and spontaneous cure rate: study of 1129 enuretics // *Arch. Dis. Child.*—1974.—Vol. 49.—P. 259—263.
23. George C.P.L., Messerli F.H., Genest J. et al. Diurnal variation of plasma vasopressin in man // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*—1975.—Vol. 41.—P. 332—338.
24. Giorgi P.L., Fiorini R., Biraghi M., Kantor A. Platelet plasma membrane in subjects with primary nocturnal enuresis: effect of desmopressin // *Biology of the Cell*.—1996.—Vol. 86, № 2.—P. 135—137.
25. Glicklich L.B. A historical account of enuresis // *Pediatrics*.—1951.—Vol. 8.—P. 859—876.
26. Graziottin A., Chiozza M.L. Enuresis: Social aspects and treatment perspectives in Italy. A preliminary report // *Scand. J. Urol. Nephrol.*—1994.—Suppl. 160.
27. Gutierrez Sanz-Gades C., Hidalgo Pardo O. Importancia de la historia familiar en la enuresis // *Acta Urologica Espanola*.—1996.—Vol. 20, № 5.—P. 437—442.
28. Imada N., Kawauchi A., Kitamori T. et al. Long-term results of systematic treatment for nocturnal enuresis based on overnight simultaneous monitoring of electroencephalography and cystometry // *Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi — Japanese J. Urology*.—1996.—Vol. 87, № 9.—P. 1114—1119.
29. Jarvellin M.R., Huttunen N.P., Seppanen J. et al. Screening of urinary tract abnormalities among day and night-wetting children // *Scand. J. Urol., Nephrol.*—1990.—Vol. 24.—P. 181—189.
30. Kalo B.B., Bella H. Enuresis: prevalence and associated factors among primary school children in Saudi Arabia // *Acta Paediatrica*.—1996.—Vol. 85, № 10.—P. 1217—1222.
31. Kawauchi A., Kitamori T., Imada N. Urological abnormalities in 1328 patients with nocturnal enuresis // *Eur. Urol.*—1996.—Vol. 29, № 2.—P. 231—234.
32. Koff S.A. Estimating bladder capacity in children // *Urology*.—1983.—Vol. 21.—P. 248.
33. Koff S.A. Why is desmopressin sometimes ineffective at curing bedwetting? // *Scand. J. Urol., Nephrol. Suppl.*—1995.—Vol. 173.—P. 103—108.
34. Kostic M., Peco-Antic A., Panic L., Jovanovic N. Disfunkcija mokracne besike i vezikoureterni refluks kod bolesnika s enurezom // *Srpski Arhiv za Celokupno Lekarstvo*.—1996.—Vol. 124, Suppl. 1.—P. 88—89.
35. Maguran de Miguelsanz J.M., Lapena Lopez de Armentia S. Analisis epidemiologico de la secuencia de control vesical y prevalencia de enuresis nocturna en ninos de la provincia de Leon // *Anales Espanoles de Pediatria*.—1996.—Vol. 44, № 6.—P. 561—567.
36. Viller K., Atkin B., Moody M.L. Drug therapy for nocturnal enuresis. Current treatment recommendations // *Drugs*.—1992.—Vol. 44.—P. 47—56.
37. Norgaard J.P., Pedersen E.B., Djurhuus J.C. Diurnal anti-diuretic hormone levels in enuretic // *J. Urol.*—1985.—Vol. 134.—P. 1029.
38. Norgaard J.P., Djurhuus J.C. The pathophysiology of enuresis in children and young adults // *Clin. Pediatr. Phila.*—1993.—Spec. N.—P. 5—9.
39. Norgaard J.P., Jonler M., Ritting S., Djurhuus J.C. A pharmacodynamic study of desmopressin in patient with nocturnal enuresis // *J. Urol.*—1995.—Vol. 153, № 6.—P. 1984—1986.
40. O'Regan S., Yasbeck S., Hamberger B., Schieck E. Constipation a commonly unrecognized cause of enuresis // *Amer. J. Dis. Child.*—1986.—Vol. 140.—P. 260—261.
41. Power C., Manor O. Asthma, enuresis and chronic illness: long-term impact on height // *Arch. Dis. Childhood*.—1995.—Vol. 73, № 4.—P. 298—304.
42. Puri V.N. Urinary levels of antidiuretic hormone in nocturnal enuresis // *Ind. J. Ped.*—1980.—Vol. 17.—P. 675.
43. Reimao R., Pachelli L.C., Carneiro R., Faiwchow G. Primary sleep enuresis in childhood. Polysomnographic evidences of sleep stage and time modulation // *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*.—1993.—Vol. 51, № 1.—P. 41—45.
44. Ritvo E.R., Ornitz E.M., Gottlieb F. et al. Arousal and nonarousal enuretic events // *Amer. J. Psychiatry*.—1969.—Vol. 126.—P. 115—122.
45. Rushton H.G., Washington D.C. Nocturnal enuresis: epidemiology, evaluation and currently available treatment options // *J. Pediatr.*—1989.—Vol. 114, № 4.—P. 691—696.
46. Rushton H.G., Belman A.B., Zaontz M. et al. Response to desmopressin as a function of urine osmolality in the treatment of monosymptomatic nocturnal enuresis: a double-blind prospective study // *J. Urol.*—1995.—Vol. 154.—P. 749—753.
47. Salinas Casado J., Esteban Fuertes M., Virseda Chamorro M., Rapariz Gonzales M. Enuresis infantil: datos epidemiologicos, clinicos, urodinamicos y radiologicos de una serie consecutiva de 100 casos // *Archivos Espanoles de Urologia*.—1994.—Vol. 47, № 5.—P. 489—497.
48. Sillen U., Rubenson A., Hanson E., Hjalmas K. Evidence for bladder motor inhibitor by desmopressin via control transmitter mechanisms // *Neurourol. Urodyn.*—1990.—Vol. 9, № 4.—P. 449—450.
49. Soren Wille Primary Nocturnal Enuresis in Children — background and treatment // *Scand. J. Urol. Nephrol.*—1994.—Suppl. 156.
50. Spehr C., De Geeter P. Miktions und Trinkfehlverhalten.—Ein Beitrag zur Genese des enuretischen Syndromes? *Urologe A*.—1990.—B. 30.—S. 231—234.
51. Steffens J., Netzer M., Isenberg E. et al. Vasopressin deficiency in primary nocturnal enuresis: Results of a controlled prospective study // *European Urology*.—1993.—Vol. 24, № 3.—P. 366—370.
52. Thorne F.C. Incidence of nocturnal enuresis after the age five // *Amer. J. Psychiatry*.—1944.—Vol. 100.—P. 686—689.
53. Van der Wal M.E., Pauw-Plomp H., Schulpen T.W. Bedplassen bij Nederrlandse, Surinaamee, Marokkaanse en Turkse kinderen van 3—4, 5—6 en 11—12 jaar // *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* // 1996.—Vol. 140, № 48.—P. 2410—2414.
54. Von Gontard A., Lehmkuhl G. «Enuresis diurna» ist keine Diagnose — neue Ergebnisse zur Klassifikation, Pathogenese und Therapie der funktionellen Harninkontinenz im Kindesalter // *Praxis der Kinderpsychologie und Kinderpsychiatrie*.—1997.—Vol. 46, № 2.—S. 92—112.
55. Watanabe H., Azuma Y. A proposal for a classification system of enuresis based on overnight simultaneous monitoring of electroencephalography and cystometry // *Sleep*.—1989.—Vol. 12, № 3.—P. 257—264.
56. Weider D.J., Sateia M.J., West R.P. Nocturnal enuresis in children with upper airway obstruction // *Otolaryngol. Head Neck Surg.*—1991.—Vol. 105, № 3.—P. 427—432.
57. Wille S., Aili M., Harris A., Aronson S. Plasma and urinary levels of vasopressin in enuretic and non-enuretic children // *Scand. J. Urol. Nephrol.*—1994.—Vol. 28, № 2.—P. 119—122.
58. Wrist L.G., Foldspaug A., Elving L.B., Mommsen S. Social context, social abstention and problem recognition correlated with adult female urinary incontinence // *Danish Medical Bulletin*.—1992.—Vol. 39.—P. 565—570.

Поступила в редакцию 29.07.98 г.



*С.И.Рябов, И.А.Ракитянская, И.И.Трофименко, И.Г.Каюков, Ю.А.Ермаков*

**ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ СОДЕРЖАНИЯ TdT+-КЛЕТОК  
В ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ В ПРОГРЕССИРОВАНИИ  
ХРОНИЧЕСКОГО ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА. СООБЩЕНИЕ I**

*S.I.Ryabov, I.A.Rakityanskaya, I.I.Trofimenko, I.G.Kayukov, Yu.A.Ermakov*

**PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF THE AMOUNT OF TdT+ CELLS  
IN THE PERIPHERAL BLOOD FOR PROGRESSING CHRONIC  
GLOMERULONEPHRITIS. COMMUNICATION I**

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

**РЕФЕРАТ**

Обследованы 68 больных с активным течением ХГН (при разных морфологических формах), наблюдавшихся в клинике в течение более 10 лет. В этой группе больных было проведено сопоставление клинико-лабораторных признаков обострения с содержанием в периферической крови TdT-позитивных лимфоидных предшественников и абсолютных значений ИС в РБТ на митоген ФГА. Установлено, что содержание TdT+-клеток снижалось за 2,47—2,7 года до появления признаков рецидива ХГН (увеличение суточной протеинурии и повышение креатинина сыворотки крови). Раннее снижение содержания TdT+-клеток в крови, которое является следствием неполноценной продукции их в костном мозге, требует своевременной коррекции системы раннего лимфопоэза. Высказывается предположение, что снижение молодых лимфоидных элементов, обладающих трофической функцией, участвуя в процессах регенерации почечной ткани, обуславливает развитие необратимых изменений в нефроне, следствием чего и являются указанные клинические проявления.

**Ключевые слова:** хронический гломерулонефрит, прогрессирование, TdT+-клетки, индекс стимуляции.

**ABSTRACT**

The investigation was performed in 68 patients with active course of chronic glomerulonephritis (with different morphological forms) observed in the clinic during more than 10 years. Clinico-laboratory signs of exacerbation were analyzed in comparison with the amount of TdT positive lymphoid precursors and absolute values of stimulation index in BTR to FGA mitogen. It was found that the amount of TdT+ cells had decreased 2.47—2.7 years before the appearance of symptoms of recurrent chronic glomerulonephritis (increased diurnal proteinuria and elevated blood serum creatinin). Early reduction of the amount of TdT+ cells in the blood due to inferior production of them in the bone marrow requires timely correction of the system of early lymphopoiesis. It is supposed that the lowered amount of young lymphoid elements having the trophic function participating in the process of the renal tissue regeneration is responsible for the development of irreversible alterations in the nephron resulting in the clinical symptoms in question.

**Key words:** chronic glomerulonephritis, progressing, TdT+ cells, stimulation index.

**ВВЕДЕНИЕ**

До настоящего времени до конца не ясны факторы, определяющие прогрессирование хронического гломерулонефрита (ХГН). Высказывается мнение о значимости иммунных, гемодинамических и метаболических механизмов. Данная работа посвящена изучению иммунных нарушений, играющих наибольшую роль в патогенетических механизмах, а точнее поражению в системе лимфопоэза. Определяющей субпопуляцией лимфоидного ростка являются

ранние, недифференцированные клетки, несущие маркерный фермент — терминальную дезоксирибонуклеотидилтрансферазу — TdT+-клетки и оцениваемые как стволовые клетки лимфопоэза. Интерес к этой клетке обусловлен тем, что нами совместно с А.Г.Бабаевой и соавт. в экспериментальной работе [1] была показана способность TdT+-клеток приобретать трофическую и морфогенетическую функции и участвовать в процессах поддержания физиологической и регенераторной репарации ткани.



Впервые о трофической и морфогенетической функции лимфоцитов в нашей стране сообщил в своих работах Г.К. Хрущов в 1945 г., выдвинув концепцию стимулирующей функции лейкоцитов в восстановительном процессе на основе полученных экспериментальных данных. Таким образом, была обоснована принципиально другая роль мононуклеаров в регенераторных процессах, протекающих в тканях, и объяснено присутствие большого количества этих клеток в интенсивно обновляющихся органах [2]. Такое представление о роли лимфоцитов дало возможность объяснить восстановление эпителиальных структур фильтрующего аппарата почки и большой значимости состояния микроокружения в этом процессе.

В соответствии с этой концепцией ранние лимфоидные элементы не только стимулируют физиологическую пролиферацию в норме, но и компенсируют рабочую изнашиваемость клеточных элементов. Активность самого фермента TdT составляет доли процента от запаса его активности внутри ядра клетки. Высокий уровень реутилизации продуктов катаболизма нуклеиновых кислот в ткани тимуса, по данным D.McPhee и соавт. [12], составляет не менее 60%. Выявленная нами [3, 5, 8] недостаточная продукция удельной активности TdT-фермента на уровне костно-мозгового кроветворения, а также низкое относительное и абсолютное содержание TdT<sup>+</sup>-клеток в периферическом русле у больных с ХГН послужили основанием предположить наличие депрессии гена, кодирующего TdT-фермент на этапе дифференцировки раннего лимфопоэза.

Р.С.Кунг и соавт. [11] показали, что фермент TdT способен дифференцированно вести концевое включение определенного субстрата, так же как и отдавать предпочтение затравкам с определенным нуклеотидным составом, т. е. это и означает его способность направленно изменять соотношение нуклеотидов в общем фонде. Последнее при определенных условиях может либо способствовать прохождению матричных синтезов, либо их ограничивать. Это также говорит о причастности TdT-фермента к обеспечению матричного синтеза ДНК как в условиях физиологической пролиферации клеток, так и в условиях патологии, т. е. способности фермента восстанавливать утраченные клеточные структуры органа и его метаболизм. Выходя во внеклеточное пространство, TdT-фермент способен осуществлять синтез олигомерных дезоксирибонуклеотидных фрагментов, усиливая синтез ДНК. На модели культуры мононуклеаров периферической крови при добавлении экзогенного TdT-фермента нам удалось показать обратно пропорциональное усиление синтеза

ДНК по отношению к предсуществующему уровню данного процесса. На основании этой экспериментальной работы, группа авторов [10] в 1983 г. сделали вывод о том, что лимфоциты реутилизуют пластический материал при интенсивном синтезе ДНК, а TdT-фермент относится к факторам трофического обеспечения синтеза лимфоидных клеток. Обычно стимуляция синтеза ДНК и усиление пролиферации лимфоцитов является результатом активации наиболее общего и неспецифического механизма, включающего в себя умеренную деструкцию части лимфоидных элементов.

Существует неразрывная связь между содержанием удельной активности фермента, TdT<sup>+</sup>-клетками и пролиферативной активностью лимфоцитов *in vitro* (как спонтанной, так и в присутствии неспецифических митогенов). Эта связь нарушается или даже полностью разрывается при прогрессировании ХГН и развитии хронической почечной недостаточности (ХПН). Пролиферативная активность лимфоцитов *in vitro* оценивается в реакции бласттрансформации (РБТ), которая рассматривается как идеальная модель пролиферативных процессов в организме. РБТ лимфоцитов является стереотипной неспецифической реакцией лимфоидной ткани в ответ на различные стимуляторы. При этом наблюдается увеличение в клетках активности фермента нематричной полимеризации дезоксирибонуклеотидов — терминальной TdT [10].

Ранее нами показано [5], что фермент не обладает самостоятельным стимулирующим свойством, но способствует более полному протеканию РБТ, в том случае, когда имеет место его дефицит, т. е. недостаточное содержание TdT<sup>+</sup>-клеток в крови у больных с ХГН.

Все сказанное выше и наши собственные результаты, указывающие на недостаток продукции этих клеток (TdT<sup>+</sup>) в костном мозге у больных с ХГН, дальнейшее их уменьшение в крови по мере прогрессирования заболевания, связь количества этих лимфоцитов с обеспечением процессов утилизации <sup>3</sup>H-тимидина в синтез ДНК в РБТ, послужило причиной проведения данной работы.

Целью работы явилось выявление диагностической и прогностической значимости уменьшения в крови TdT<sup>+</sup>-клеток, вплоть до их исчезновения при прогрессировании заболевания, и параллельная оценка диагностической и прогностической значимости пролиферативной активности лимфоцитов в РБТ при прогрессировании ХГН и развитии начальной ХПН. При этом мы попытались сопоставить эти данные во времени, на протяжении длительного (до 13 лет и более) срока наблюдения за больными. Важно было получить ответ на самый главный воп-



рос — что меняется во времени раньше: иммунологические показатели (TdT+-клетки и индекс стимуляции в РБТ лимфоцитов) или клиничко-лабораторные, характеризующие обострение ХГН и развитие ХПН (суточная потеря белка — СПБ, концентрация креатинина в сыворотке крови, артериальная гипертензия)?

Получить ответ на этот вопрос можно только методом временного статистического анализа, проводя наблюдение за этими показателями у больных с ХГН в течение нескольких лет.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Исследование было проведено у 68 больных с ХГН с разной морфологической формой; в данной группе у каждого пациента клиничко-лабораторные исследования выполнялись не менее 8 раз в различные сроки, максимальный срок наблюдения составил более 20 лет (табл. 1).

Таблица 1

### Клиничко-морфологическая характеристика больных

| Признак                                | Количество больных |
|----------------------------------------|--------------------|
| МезПГН                                 | 14                 |
| МПГН                                   | 25                 |
| МГН                                    | 16                 |
| ФСГС                                   | 11                 |
| ГМИ                                    | 2                  |
| Всего                                  | 68                 |
| Мужчины                                | 48                 |
| Женщины                                | 20                 |
| Максимальный срок наблюдения, дни/годы | 8125/22            |

Примечание. МезПГН — мезангиально-пролиферативный гломерулонефрит; МПГН — мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит; МГН — мембранозный гломерулонефрит; ФСГС — фокально-сегментарный гломерулосклероз; ГМИ — гломерулонефрит с минимальными изменениями.

Обострение ХГН оценивалось по трем наиболее четким критериям: 1) суточной протеинурии; 2) артериальной гипертензии; 3) нарастающую креатинина сыворотки крови.

При этом учитывалось, что наиболее неблагоприятным признаком течения ХГН являются не столько абсолютные значения протеинурии, сколько резкие (более, чем в 3 раза) перепады уровня суточной потери белка. С точки зрения статистического анализа, перечисленные клинические критерии можно учесть, оценивая средние значения суточной протеинурии за весь период наблюдения и ее дисперсию (как основной показатель изменчивости). Соответственно, для каждого исследуемого больного рассчитывали среднее значение и вариабель-

ность (дисперсия), оцениваемую по уровню стандартного квадратичного отклонения, суточной протеинурии. При этом высокая величина вариабельности, отражая высокие колебания протеинурии за время наблюдения, являлась показателем (признаком) частых переходов от обострений к ремиссиям. В исследуемой группе больных средняя протеинурия и дисперсия составили 3,88 г/сут и 2,40 г/сут, соответственно.

Для динамического анализа формировались временные серии, т.е. для каждого дня от начала заболевания вычислялось среднее арифметическое из клиничко-иммунологических показателей для исследуемых больных. Подобным образом рассчитывалась соответствующая дисперсия.

Данные временных серий подвергались экспоненциальному сглаживанию. При этом максимальная ошибка сглаживания не превышала 10%.

Интерполяция полученных данных проводилась методом наименьших квадратов. Полученные графики подвергались визуальному анализу. Кроме того, между клиничко-лабораторными данными и результатами иммунологического исследования рассчитывалась множественная регрессия во времени. Там, где множественная регрессия оказывалась достоверна, т.е. имелась достоверная статистическая связь между временем, клиническим или лабораторным и иммунологическим показателями, методом кусочно-линейной регрессии рассчитывалась точка перелома для клиничко-лабораторных и иммунологических показателей. При этом, согласно правилам математической статистики, предполагалось, что если все точки множественной регрессии связаны между собой во времени, то связаны между собой и точки перелома кусочно-линейной регрессии [9].

Характеристика областей перелома двух связанных в множественной регрессии показателей позволяет оценить их пространственно-временное воздействие (опережение, запаздывание, синхронность).

Исследование содержания в периферической крови TdT+-клеток проводилось с помощью моноклональных антител фирмы «Дако», меченных Fitc.

Пролиферативная активность лимфоцитов оценивалась по способности к утилизации  $^3\text{H}$ -тимидина в синтез ДНК пролиферирующих клеток в реакции бласттрансформации (РБТ) лимфоцитов по методу C.Schutt и соавт. с использованием митогена фитогемагглютинаина-Р (ФГА-Р, «Sigma»), добавляемого в количестве 15 мкл на стандартное количество лимфоцитов  $2 \times 10^5$  в 200 мкл культуральной среды (среда Игла) и 20% аутоплазмы.  $^3\text{H}$ -тимидин добавлялся в количестве 37 кБк на последние 24 ч. Результаты оценивали на  $\beta$ -спектрометре.



## РЕЗУЛЬТАТЫ

При проведении анализа полученных клинико-лабораторных данных в исследуемой группе с активным течением заболевания показано, что после периода относительно стабильных цифр среднего артериального давления (САД) (133 мм рт. ст.) до 2000-го дня болезни, имеется неуклонное появление некорректируемой артериальной гипертензии с нарастанием САД, вплоть до конца наблюдения (7200 дней), с достижением максимальных цифр — 165 мм рт. ст.

Отсутствие статистически достоверных точек перелома для изменения САД свидетельствует о монотонном характере изменения САД по мере прогрессирования заболевания. Последнее подтверждается высоким значением достоверности линейной регрессии между артериальным давлением и сроком заболевания ( $r=0,248$ ,  $p<0,001$ ,  $n=896$ ).

Методом кусочно-множественной регрессии в группе с активным течением ХГН выявлена область перелома изменения суточной протеинурии во времени на сроке  $2300,0 \pm 5,4$  дня ( $p<0,001$ ) при среднем уровне суточной потери белка  $7,28 \pm 0,02$  г/сут ( $p<0,001$ ).

Уровень креатинина сыворотки крови колебался за время наблюдения в пределах  $0,1—0,15$  ммоль/л с тенденцией к повышению до верхнего значения этих колебаний в конце периода наблюдения, что соответствовало условиям отбора больных (доазотемическая стадия).

Область перелома протеинурии отмечается на сроке  $2131,4 \pm 12$  дней ( $p<0,001$ ) при концентрации креатинина сыворотки крови  $0,1590 \pm 0,0004$  ммоль/л ( $p<0,001$ ).

Далее был проведен анализ взаимосвязи во времени клинико-лабораторных показателей и содержания в периферической крови ранних лимфоидных элементов (TdT+-клеток) и абсолютных значений величины индекса стимуляции (ИС) в РБТ лимфоцитов в присутствии митогена ФГА.

Результаты полученных данных представлены в табл. 2.

При анализе изменения содержания в периферической крови TdT+-клеток, полученного с помощью метода наименьших квадратов у больных при исходно низких цифрах (не выше 3,2%), обращает на себя внимание существенное снижение этого показателя до 0,7% к 1900-му дню от начала заболевания с последующей его стабилизацией на уровне, не превышающем 0,5—0,6% в течение всего дальнейшего периода наблюдения (до 4100-го дня от начала заболевания), при этом у большей части больных отмечается полное отсутствие выхода в периферическое русло TdT+-клеток, т. е. глубоко-

Таблица 2

**Результаты множественного регрессионного анализа между клинико-иммунологическими показателями и сроком (дни) от начала заболевания в группе с активным течением ХГН**

| Клинико-иммунологические показатели | p         |
|-------------------------------------|-----------|
| СПБ, TdT                            | $p<0,001$ |
| САД, TdT                            | $p<0,001$ |
| Cr-p, TdT                           | $p<0,001$ |
| СПБ, ИС                             | $p<0,001$ |
| САД, ИС                             | $p<0,001$ |
| Cr-p, ИС                            | $p<0,001$ |

кая депрессия раннего лимфопоэза на уровне костно-мозгового кроветворения.

При анализе множественной пошаговой регрессии у больных с активным течением ХГН выявлена достоверная взаимозависимость между:

1) сроком от начала заболевания, уровнем суточной протеинурии и содержанием в крови TdT+-клеток ( $p<0,001$ );

2) сроком от начала заболевания, средним артериальным давлением и содержанием в крови TdT+-клеток ( $p<0,001$ );

3) сроком от начала заболевания, уровнем креатинина сыворотки крови и содержанием в крови TdT+-клеток ( $p<0,001$ ).

При анализе точек перелома методом кусочно-линейной регрессии отмечается достоверное опережение времени критических изменений содержания TdT+-клеток в периферической крови ( $1226 \pm 6,6$  дня) ( $p<0,001$ ) по сравнению со сроком изменения уровня суточной протеинурии ( $2300 \pm 5,4$  дня) ( $p<0,001$ ; рис. 1) и уровня креатинина сыворотки крови ( $2131 \pm 5,4$  дня) ( $p<0,001$ ) (рис. 2). Подобные взаимоотношения точек перелома во времени могут свидетельствовать об опережающем изменении содержания TdT+ клеток в крови по отношению к изменению связанных с ними клинических и лабораторных показателей.

При этом критическим уровнем содержания падения TdT+-позитивных клеток в периферической крови является  $1,686 \pm 0,003\%$  ( $p<0,001$ ).

Анализ динамики изменения абсолютных значений ИС в РБТ лимфоцитов показал постепенное снижение значений ИС при прогрессировании заболевания с 15 до 2 ед. за время наблюдения (2700 дней).

Метод множественной пошаговой регрессии выявил достоверную зависимость между:

1) сроком заболевания, суточной протеинурией и абсолютными значениями ИС в РБТ лимфоцитов крови ( $P<0,001$ );

2) сроком заболевания, средним артериальным давлением и абсолютными значениями ИС в РБТ лимфоцитов крови ( $p<0,001$ );



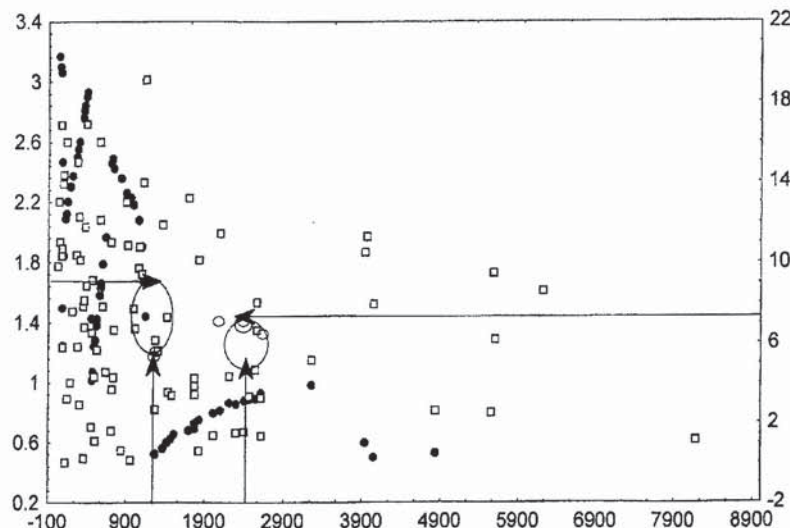


Рис. 1. Динамика изменений во времени (выравнивание по методу наименьших квадратов) содержания ТdT+-клеток в периферической крови (темные кружки) и суточной протеинурии (светлые квадраты) у больных с активным течением ХГН.

По оси абсцисс — время от начала заболевания (сут); по оси ординат: справа — суточная протеинурия (г/сут), слева — ТdT+-клетки (%). Стрелками обозначены области перелома эмпирических функций, определенные с помощью кусочно-линейной регрессии. Различие между временем перелома функций достоверно ( $p < 0,001$ ).

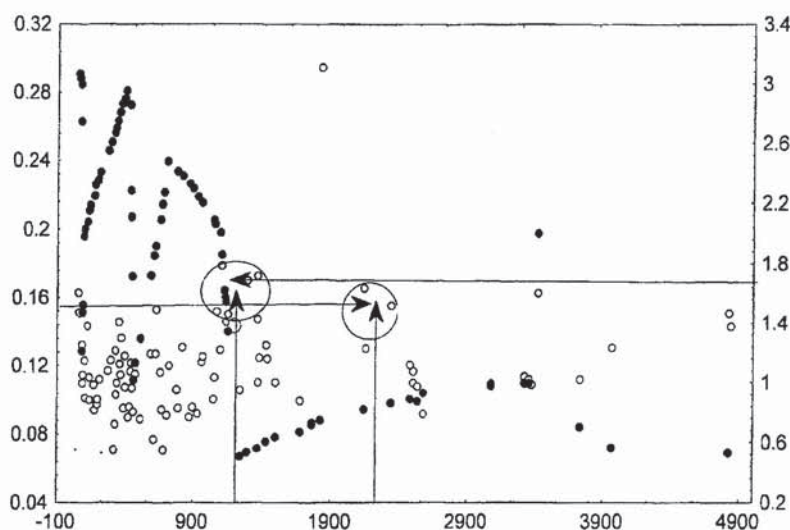


Рис. 2. Динамика изменений во времени (выравнивание по методу наименьших квадратов) содержания ТdT+-клеток в периферической крови (темные кружки) и концентрации креатинина сыворотки крови (светлые кружки) у больных с активным течением ХГН.

По оси абсцисс — время от начала заболевания (сут); по оси ординат: справа — ТdT+-клетки (%), слева — концентрация креатинина сыворотки крови (ммоль/л). Остальные обозначения те же, что на рис. 1. Различие между временем перелома функций достоверно ( $p < 0,001$ ).

3) сроком заболевания, уровнем креатинина сыворотки крови и абсолютными значениями ИС в РБТ лимфоцитов крови ( $p < 0,001$ ).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Одним из основных вопросов является определение причин и времени наступления обострения. Как правило, удается говорить об обострении только в момент появления клиниче-

ских и лабораторных признаков ухудшения заболевания. Между тем, наличие возможности предсказывать начало развития обострения способствовало бы своевременному началу терапии и могло бы привести к увеличению времени ремиссии и отодвинуло бы сроки появления почечной недостаточности. Среди возможных факторов, определяющих начало рецидива ХГН, можно указать на иммунологические. Среди них в последние годы наибольшее внимание уделяется изучению клеточного иммунитета, а точнее системе лимфопоэза. Это было подтверждено и в проводимых нами ранее исследованиях [4, 6–8]. Из данных этих работ следует, что наибольшее значение в процессах поддержания физиологической регенерации ткани нефрона играют ранние недифференцированные лимфоидные элементы — ТdT+-клетки, способные приобретать и осуществлять трофическую функцию.

За последние 20 лет стало очевидным, что иммунная система, в частности, лимфоидный ряд клеток, осуществляет в организме не только защитную, но прежде всего общерегуляторную функцию. Именно одним из проявлений этой функции и является морфогенетическая активность лимфоидных клеток. В экспериментальной работе, которая была проведена нами совместно с А.Г.Бабаевой и соавт.[1], установлено, что именно ТdT+-клетки, а также хелперная фракция лимфоцитов участвуют в процессе регенерации пораженной почечной ткани. В связи с этим крайне интересными являются данные, указывающие на падение содержания в крови ТdT+-клеток за 2,7 года (1074 дня) до резкого нарастания суточной протеинурии и за 2,47 года (905 дней) до первого повышения креатинина сыворотки крови. Учитывая способность ранних недифференцированных ТdT+-элементов к участию в процессах регенерации ткани нефрона, можно думать о том, что при



их длительном снижении в периферической крови нарушается не только физиологическая регенерация нефрона, но и регенераторная репарация пораженных участков ткани нефрона (в частности, зона базальной мембраны), вследствие этого развивается рецидив ХГН, а при более глубоких изменениях повышается концентрация креатинина сыворотки крови. Поэтому, проводя систематическое исследование субпопуляционного состава периферической крови, можно своевременно выявить момент для проведения иммуностимулирующей терапии, направленной на попытку восстановления раннего лимфопоэза и увеличение выхода в кровь лимфоидных предшественников.

Особое внимание обращает на себя поведение показателя ИС в реакции бласттрансформации лимфоцитов на митоген ФГА. Если вспомнить, что абсолютные значения ИС прямо зависят от количества в периферической крови содержания недифференцированных лимфоидных предшественников с маркером TdT ( $p=0,58$ ) [7], становится ясно, что поведение этих двух показателей — содержание в крови TdT+-клеток и ИС в РБТ лимфоцитов крови на ФГА абсолютно похоже. Известно, что способность лимфоцитов к утилизации  $^3\text{H}$ -тимидина в синтезе ДНК имеет тенденцию к разбросу — с размахом амплитуды колебаний по типу синусоиды, и абсолютные значения ИС меняются по данным литературы [7, 13] от 3 до 87 ед. Колебания показателя следует считать характерными как для здоровых, так и для больных, с одним исключением — по мере длительности заболевания и прогрессирования ХГН амплитуда размаха колебаний показателя ИС уменьшается, так как снижается и содержание ранних лимфоидных элементов, которые обеспечивают протекание этой реакции. Об этом мы писали ранее [3, 5, 7, 9]. На рис. 3–5 приведены данные показателя ИС, которые имеют асинхронный характер изменений по

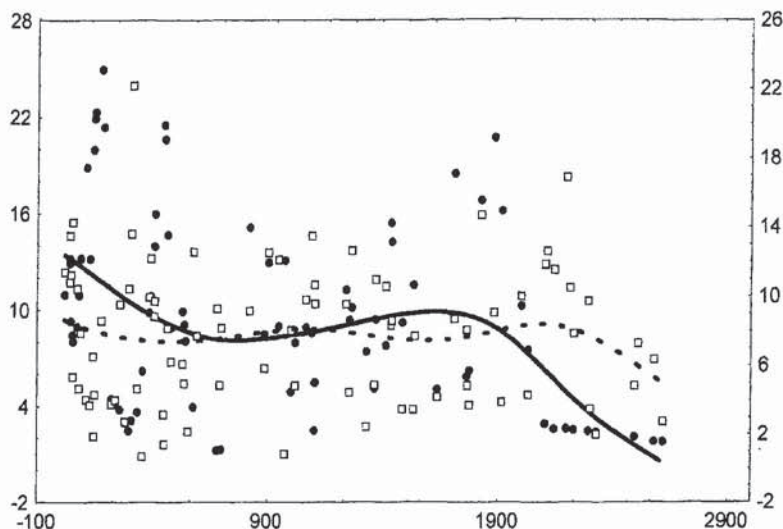


Рис. 3. Динамика изменений во времени абсолютных значений ИС в РБТ лимфоцитов крови (темные кружки, сплошная линия) и суточной протеинурии (светлые квадраты, прерывистая линия) у больных с активным течением ХГН (выравнивание по методу наименьших квадратов).

По оси абсцисс — время от начала заболевания (сут.); по оси ординат: справа — суточная протеинурия (г/сут), слева — ИС РБТ (ед.).

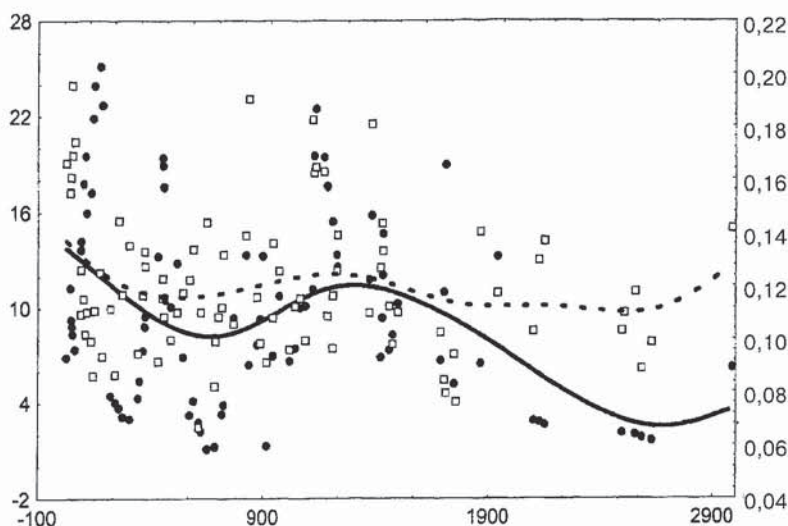


Рис. 4. Динамика изменений во времени абсолютных значений ИС в РБТ лимфоцитов крови (темные кружки, сплошная кривая) и концентрации креатинина сыворотки крови (светлые квадраты, прерывистая кривая) у больных с активным течением ХГН (выравнивание по методу наименьших квадратов).

По оси абсцисс — время от начала заболевания (сут.); по оси ординат: справа — концентрация креатинина сыворотки крови (ммоль/л), слева — ИС РБТ (ед.).

отношению к увеличению суточной протеинурии, креатинина сыворотки крови и артериального давления. Как видно из этих графиков, при прогрессивном увеличении креатинина сыворотки крови, суточной потери белка и появлении стойкой артериальной гипертензии амплитуда колебаний ИС лимфоцитов стойко снижается.

Полученные данные указывают на необходимость регулярного изучения субпопуляционного состава Т-лимфоцитов периферической крови в процессе наблюдения за больным. При отсутствии возможности этого анализа можно



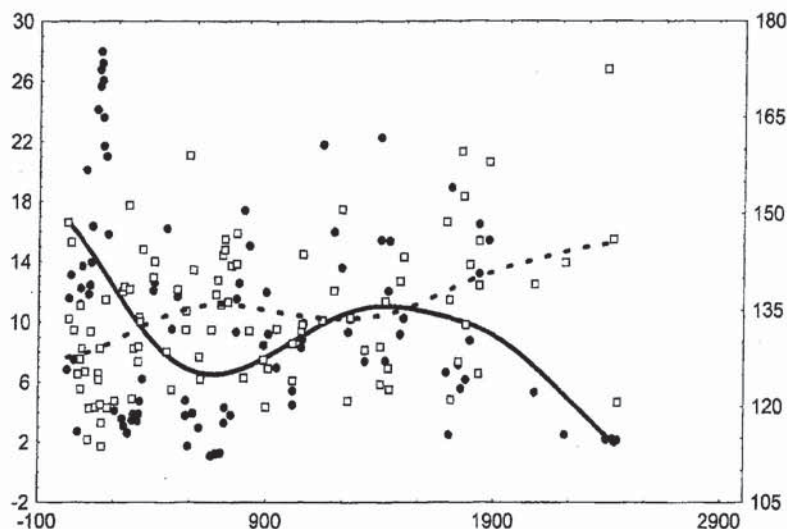


Рис. 5. Динамика изменений во времени абсолютных значений ИС в РБТ лимфоцитов крови (темные кружки, сплошная линия) и среднего артериального давления (светлые квадраты, прерывистая линия) у больных с активным течением ХГН (аппроксимация линейной регрессией).

По оси абсцисс — время от начала заболевания (сут); по оси ординат: справа — среднее артериальное давление (мм рт. ст.), слева — ИС РБТ (ед.).

рекомендовать систематическое исследование РБТ лимфоцитов на ФГА, хотя этот показатель менее чувствителен (так как зависит и от целого ряда других факторов). В случае обнаружения указанных изменений можно рекомендовать иммуномодулирующую терапию, направленную на усиление продукции молодых лимфоидных элементов на уровне костно-мозгового кроветворения. Проведение курсов адекватной иммунокоррекции может позволить предотвратить развитие обострения заболевания, а значит отодвинуть время развития почечной недостаточности.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При проведении сопоставления клинико-лабораторных признаков обострения с содержанием в периферической крови ТdТ-позитивных лимфоидных предшественников и абсолютных значений ИС в РБТ на митоген ФГА у больных с активным течением ХГН, наблюдавшихся в клинике в течение более 10 лет, установлено, что содержание ТdТ+-клеток снижалось за 2,47–2,7 года до появления признаков рецидива ХГН (увеличение суточной протеинурии и повышение креатинина сыворотки крови). Раннее снижение содержания ТdТ+-клеток в крови, которое является следствием неполноценной продукции их в костном мозге, требует своевременной коррекции системы раннего лимфопоэза. Высказывается предположение, что снижение молодых лимфоидных элементов, обладающих трофической функцией, участвуя в процессах регенерации почечной ткани, обуславливает развитие необратимых изменений в нефроне, следствием чего и являются указанные клинические проявления.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бабаева А.Г., Шутко А.И., Ракитянская И.А. Кинетика субпопуляции лимфоидных клеток в селезенке мышей в ранние сроки после односторонней нефрэктомии // *Арх. пат.*—1993.—Т. 55, № 1.—С. 62–64.
2. Бабаева А.Г. Прошлое, настоящее и будущее проблемы лимфоидной регуляции пролиферации нелимфоидных клеток // *Бюл. exper. биол.*—1995.—№ 9.—С. 230–234.
3. Ракитянская И.А., Шатинина Н.Н., Шутко А.Н., Лубочкая Л.С. О роли некоторых субпопуляций лимфоцитов крови в развитии гломерулонефрита // *Тер. арх.*—1983.—Т. 55, № 6.—С. 35–38.
4. Ракитянская И.А., Рябов С.И. Роль мононуклеаров в поражении нефрона у больных с хроническим гломерулонефритом. Сообщение II. Роль интерлейкинов (ИЛ-6, ИЛ-10) и пролиферации гломерулярных и интерстициальных клеток нефрона в прогрессировании мезангиально-пролиферативного гломерулонефрита // *Нефрология.*—1998.—Т. 2, № 1.—С. 37–42.
5. Рябов С.И., Ракитянская И.А., Шутко А.Н., Шатинина Н.Н. Индекс стимуляции лимфоцитов периферической крови у больных хроническим гломерулонефритом // *Клин. мед.*—1986.—Т. 14, № 2.—С. 106–110.
6. Рябов С.И., Ракитянская И.А. Роль мононуклеаров в поражении нефрона у больных хроническим гломерулонефритом // *Нефрология.*—1997.—Т. 1, № 2.—С. 45–52.
7. Рябов С.И., Ракитянская И.А., Шутко А.Н. Почки и иммунная система.—Л.: Наука, 1989.—147 с.
8. Рябов С.И., Ракитянская И.А., Никитина Н.А. Новое о патогенезе хронического гломерулонефрита // *Тер. арх.*—1994.—Т. 66, № 12.—С. 33–36.
9. Уилкс С. Математическая статистика.—М.: Наука, 1967.—632 с.
10. Шутко А.Н., Шатинина Н.Н., Ракитянская И.А. Роль концевой дезоксирибонуклеотидилтрансферазы в стимуляции синтеза ДНК лимфоцитов под влиянием ФГА // *Цитология.*—1983.—Т. 25, № 10.—С. 1212–1215.
11. Kung P.C., Silvestroune A.E., McCaffrey R.P., Baltimore D. Terminal deoxynucleotidyl transferase: Cellular distribution and response to cortisone // *J. Exp. Med.*—1975.—Vol. 141, № 4.—P. 855–865.
12. McPhee D., Pye J., Shortman K. The differentiation of T lymphocytes evidence for intrathymic death of most thymocytes // *Thymus.*—1979.—Vol. 1.—P. 151–162.
13. Mecori T., Segal R., Bartal A., Robinson E. Lymphocyte transformation in complement and in immunodepressed individuals. 3 ways of results presentation // *Acta Haematol.*—1981.—Vol. 66, № 2.—P. 73–80.

Поступила в редакцию 01.10.98 г.



© Л.Л.Миронов, 1998  
УДК 616.61-008.64-036.11

*Л.Л. Миронов*

## ГОМЕОСТАЗ И ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ РЕНАЛЬНОЙ ОСТРОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

*L.L. Mironov*

## HOMEOSTASIS AND SPECIFIC FEATURES OF ACUTE RENAL FAILURE DUE TO ACUTE NEPHROPATHIES

Кафедра анестезиологии и реаниматологии Белорусского государственного института  
усовершенствования врачей, г. Минск, Беларусь

### РЕФЕРАТ

Изучен гомеостаз и клиническое течение ОПН у 172 больных с острыми нефритами (117 мужчин и 55 женщин) в возрасте от 16 до 67 лет. У 82 больных (47,7%) выявлен острый интерстициальный нефрит, у 62 (36,0%) — острый гломерулонефрит, у 28 (16,3%) — острый пиелонефрит. Умерли 20 человек (13 мужчин и 7 женщин). Общая летальность составила 11,6%. Наибольшая смертность наблюдалась в группе больных с пиелонефритом — 32,1%, при гломерулонефрите этот показатель составил 11,3%, при интерстициальном нефрите — 4,9%.

Тяжесть ОПН определялась степенью нарушений гомеостаза, выраженность которых зависела от периода заболевания, сопутствующих осложнений и адекватности проводимой терапии. Эндогенная интоксикация усугублялась нарушениями функций многих органов, что при прогрессировании заболевания проявлялось развитием синдрома полиорганной недостаточности. Установлено, что исход ОПН зависел от вида нефрита, объема сохраненного диуреза и количества вовлеченных в патологический процесс органов. Прогностически неблагоприятными признаками ОПН являются анурия, гиперкатаболизм, быстро прогрессирующая анемия, падение уровня АКТГ в плазме до 50% от нормы и ниже и полиорганная недостаточность с поражением 3 органов и более (не считая ОПН).

**Ключевые слова:** острая почечная недостаточность, нефриты, клиническое течение, гомеостаз.

### ABSTRACT

The aim of this study was to investigate homeostasis changes and the clinical course of acute renal failure (ARF) due to acute nephritis. 172 adult patients (117 males and 55 females, aged 16—67 years) have been examined. 82 patients (47.7%) had acute interstitial nephritis, 62 (36.0%) acute glomerulonephritis and 28 (16.3%) acute pyelonephritis. 20 patients (13 males and 7 females) died. The overall mortality was 11.6%. The highest mortality rate (32.1%) was observed in patients with ARF following acute pyelonephritis. 11.3% of patients with acute glomerulonephritis and 4.9% with acute interstitial nephritis died. The ARF severity depended on the degree of homeostasis changes, concomitant complications and adequacy of therapy. Endogenous intoxication has been deteriorated by multiorgan dysfunction or multiorgan failure syndrome when the disease progressed. It was established that outcomes of ARF depended on the variety of nephritis, diuresis level and the number of damaged organs. The poor prognostic signs of ARF were anuria, hypercatabolism, rapidly progressing anemia, serum ACTH level lower than 50% of the normal rate and multiorgan failure syndrome with 3 or more (excluding ARF) organs damaged.

**Key words:** acute renal failure, nephritis, clinical course, homeostasis.

### ВВЕДЕНИЕ

Острая почечная недостаточность (ОПН) — тяжелый патологический симптомокомплекс, возникающий вследствие внезапного выпадения ренальных функций из системы естественной детоксикации организма и сопровождающийся выраженными расстройствами гомеостаза.

В последние годы ОПН характеризуется рядом особенностей: возрастает количество терапевтических причин, приводящих к ее развитию;

увеличилось число случаев «госпитальной ОПН», составляющей от 30 до 40%; 20% ОПН обусловлено лекарственной нефропатией [3, 14—16, 19—22, 25]. Наблюдается рост неолитурической ОПН, а также сочетание её с недостаточностью других органов [3, 11, 13, 15, 17]. Постепенно изменяется структура воспалительных заболеваний почек, как причины ОПН, что проявляется ростом заболеваемости острым интерстициальным нефритом и снижением удельного веса гломеруло- и пиелонефрита [4, 15, 16, 18, 24].



Затяжное течение нефритов, высокая частота вызванных ими нарушений выделительной функции почек делают весьма актуальной проблему интенсивной терапии больных с ОПН данного генеза. С целью оптимизации лечения, сокращения длительности критического состояния у пациентов нами изучены особенности клинического течения и гомеостаз при этой разновидности ОПН в зависимости от причины и периода заболевания.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Изучены клиничко-лабораторные, инструментальные и функциональные данные у 172 больных (117 мужчин и 55 женщин) в возрасте от 16 до 67 лет, у которых ОПН возникла на фоне нефритов различной этиологии. У 20 умерших пациентов произведены патоморфологические исследования. У 82 больных (47,7%) выявлен острый интерстициальный нефрит, у 62 (36%) — острый гломерулонефрит и у 28 человек (16,3%) — острый пиелонефрит.

У всех пациентов исследовали общие и биохимические показатели крови и мочи; систему гемостаза оценивали по данным коагулограммы; кислотно-основное состояние определяли микрометодом Аструпа на газовых анализаторах ABL-620 (Дания) и State Profile Ultra (США); методом тонкослойной хроматографии исследованы аминокислотный состав крови, уровень нейтральных липидов и их фракций. Содержание гормонов (АКТГ, кортизол, альдостерон) и активность ренина плазмы определяли радиоиммунологическим методом с набором реактивов фирмы «Sea Ige Sorin» (Франция). Контроль за состоянием сердечно-сосудистой системы осуществляли при помощи электрокардиографии, сонокардиографии, тетраполярной плевтизмографии по методике Л.З. Полонцкого и В.М. Альхимовича. Учитывали ударный (УОС) и минутный (МОС) объёмы сердца, ударный (УИ) и сердечный (СИ) индексы, общее периферическое (ОПС) и удельное периферическое (УПС) сосудистое сопротивление, работу сердца (А), объёмную скорость изгнания ( $V_e$ ), мощность сердечных сокращений (W) и расход энергии на перенос 1 л МОС (Рэ).

Полученные результаты подвергнуты статистической обработке с определением критерия Стьюдента (t) и показателя достоверности (P).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Наши исследования особенностей клинического течения и нарушений гомеостаза соотношены с периодами ОПН [1, 7, 8].

*1-й период — скрытых клинических проявлений:* отражал в основном симптомы заболева-

ния, инициировавшего ОПН. Практически у всех больных начало болезни сопровождалось гипертермией, болями в пояснице, мышцах, суставах, эпигастрии, головной болью, вздутием живота, ознобами, тошнотой, рвотой. Реже наблюдались дизурические расстройства, изменение цвета мочи. У некоторых больных имелись аллергические высыпания на коже. Появление отёков на лице и конечностях, а также повышение артериального давления (АД) совпадали, как правило, с началом снижения диуреза, что отмечалось в сроки от 1 до 18 сут с момента начала заболевания ( $5,1 \pm 0,41$  сут). У всех больных наблюдался лейкоцитоз различной степени выраженности, относительная лимфопения и увеличение СОЭ. Изменения в моче были патогномоничны для соответствующего вида нефрита, однако уровень протеинурии в большинстве случаев был умеренным ( $0,96 \pm 0,03$  г/л) и лишь у 2 больных достигал высоких значений (до 7,6 г/л). Снижение диуреза наблюдалось параллельно со снижением удельного веса мочи, что свидетельствовало о раннем возникновении «концентрационного дефекта» [4]. По мере снижения фильтрационной способности почек у больных постепенно возрастали уровни мочевины и креатинина крови, и болезнь переходила во 2-й период — *развернутых клинических проявлений*, в котором прогрессирующее ухудшение выделительной функции почек сопровождалось нарастанием синдрома уремической интоксикации и затухиванием симптомов основного заболевания.

Известно, что тяжесть ОПН определяется в значительной мере степенью сохранности диуреза [9, 10, 12]. Все наблюдавшиеся нами больные в зависимости от объема диуреза распределялись следующим образом: больные с анурией — 71 человек (41,3%), больные с олигурией — 57 человек (33,1%) и пациенты с сохраненным диурезом (более 500 мл/сут) — 44 человека (25,6%).

Наиболее часто анурия наблюдалась у больных с пиелонефритом — в 53,6% случаев. При гломерулонефрите диурез отсутствовал у 50% больных, а при интерстициальном нефрите — у 30,5% пациентов. Олигурия встречалась у 17,9% больных с пиелонефритом, у 29% — с гломерулонефритом и у 41,5% — с острым интерстициальным нефритом. Сохраненный диурез наблюдался соответственно в 28,5, 21 и 28% случаев. Выраженность симптомов уремической интоксикации при этом имела прямую зависимость от объема диуреза в этом периоде заболевания (табл. 1).

Из полученных данных следует, что уровень классических маркеров уремии — мочевины и креатинина — достигает высоких значений как при анурии, так и при сохраненном диурезе, од-



нако выраженность симптомов интоксикации возрастает по мере снижения диуреза. Таким образом, конечные продукты распада белка являются далеко не единственными факторами эндотоксикоза при ОПН. Дополнительным критерием степени тяжести уремии является уровень «средних молекул» (СМ) в крови больных [1, 2, 6, 23]. Нами установлено значительное возрастание в этом периоде ОПН содержания I и III фракций СМ ( $0,179 \pm 0,01$  усл. ед.,  $p < 0,001$  и  $0,233 \pm 0,01$  усл. ед.,  $p < 0,001$ ) и снижение содержания II фракции ( $0,139 \pm 0,06$  усл. ед.,  $p < 0,001$ ).

Нарушение обмена белка сопровождалось тяжелой диспротеинемией, проявляющейся снижением уровня альбумина ( $46,07 \pm 1,43\%$ ) и увеличением процентного содержания всех фракций глобулинов ( $\alpha_1 - 6,33 \pm 0,52\%$ ,  $\alpha_2 - 12,38 \pm 1,28\%$ ,  $\beta - 13,03 \pm 1,48\%$  и  $\gamma - 21,37 \pm 1,49\%$ ), при этом общий белок плазмы удерживался в пределах нормы ( $68,88 \pm 1,22$  г/л). Диспротеинемия подобного рода должна расцениваться как ответ организма на инфекционно-аллергический или иммунный воспалительный процесс с целью обеспечить гуморальную защиту организма.

Обмен липидов характеризовался значительным снижением фракций свободного холестерина ( $1,81 \pm 0,07$  ммоль/л,  $p < 0,001$ ) и эфиров холестерина ( $6,35 \pm 0,21$  ммоль/л,  $p < 0,001$ ); в то же время резко возросла концентрация триглицеридов ( $2,21 \pm 0,06$  ммоль/л,  $p < 0,001$ ) и несколько повышался уровень свободных жирных кислот ( $1,85 \pm 0,13$  ммоль/л,  $p > 0,05$ ). Содержание общих липидов плазмы было нормальным ( $5,97 \pm 0,25$  г/л,  $p > 0,05$ ).

Исследование аминокислотного спектра крови показало резкое понижение содержания аминокислот в плазме больных с ОПН ( $2326,29 \pm 163,77$  ммоль/л,  $p < 0,001$ ).

Критического повышения уровня калия в сыворотке обследованных больных мы не наблюдали. Единичные случаи умеренной гиперкалиемии не сопровождалась клиническими проявлениями поражения миокарда. Среднее содержание сывороточного калия составляло  $4,47 \pm 0,12$  ммоль/л.

Более значимыми оказались нарушения обмена натрия и хлора. Уровень сывороточного натрия у пациентов был ниже нормы ( $131,74 \pm 1,39$  ммоль/л), несмотря на снижение или отсутствие диуреза и повышенное содержание альдостерона в плазме. Параллельно с гипонатриемией снижался уровень хлора в плазме ( $93,14 \pm 2,26$  ммоль/л).

Выраженных ферментных сдвигов в этом периоде не наблюдалось, однако у большинства пациентов отмечены признаки печеночной дисфункции, что проявлялось умеренным повышением активности сывороточных аминотрансфе-

Таблица 1

Частота проявления некоторых симптомов (%) и уровень азотемии при ренальной ОПН в зависимости от объема сохранённого диуреза

| Симптомы                 | Диурез             |                    |                    |
|--------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
|                          | Анурия             | Олигурия           | Сохранённый диурез |
| Артериальная гипертензия | 23,9               | 36,8               | 15,9               |
| Тахикардия               | 26,8               | 15,8               | 4,6                |
| Рвота                    | 38,0               | 29,8               | 6,8                |
| Запор                    | 22,5               | 40,4               | 11,4               |
| Диарея                   | 26,8               | 19,3               | 6,8                |
| Периферические отёки     | 16,9               | 14,0               | 4,6                |
| Увеличение печени        | 32,4               | 19,3               | 13,6               |
| Мочевина крови, ммоль/л  | $43,18 \pm 2,21^*$ | $39,67 \pm 1,95^*$ | $38,66 \pm 3,57^*$ |
| Креатинин крови, ммоль/л | $1,21 \pm 0,07^*$  | $1,05 \pm 0,06^*$  | $1,03 \pm 0,098^*$ |

\* Различия показателей недостоверно.

раз (АЛТ —  $1,12 \pm 0,25$  ммоль/л·ч, АСТ —  $0,82 \pm 0,29$  ммоль/л·ч). У ряда больных это сопровождалось увеличением печени и повышением уровня билирубина в крови.

Изучение состояния гипоталамо-надпочечниковой системы больных показало некоторое снижение уровня АКТГ ( $6,81 \pm 0,79$  пмоль/л,  $p < 0,05$ ) и значительное возрастание уровня гормона стресса — кортизола ( $1099,40 \pm 181,45$  нмоль/л,  $p < 0,001$ ). Повышенным оказалось содержание альдостерона ( $7,41 \pm 0,78$  пмоль/л,  $p < 0,001$ ), а активность ренина плазмы увеличилась почти вдвое ( $7,31 \pm 0,71$  мкг/л·ч,  $p < 0,001$ ). Достоверной разницы показателей гормонального статуса при различных видах нефритов не выявлено во всех периодах ОПН.

Параметры кислотно-основного состояния (КОС) указывали на метаболический ацидоз с дыхательным алкалозом и снижением щелочного резерва крови (рН —  $7,36 \pm 0,022$ ,  $pCO_2$  —  $32,7 \pm 2,72$  мм рт. ст.,  $BE = -6,94 \pm 1,01$ ,  $BB$  —  $35,79 \pm 2,01$  ммоль/л,  $HCO_3^-$  —  $18,45 \pm 1,15$  ммоль/л).

У всех больных рано возникала нормохромная анемия ( $Hb$  —  $117,72 \pm 3,82$  г/л), наблюдался лейкоцитоз ( $10,53 \pm 1,01 \cdot 10^9$ /л), нейтрофильный сдвиг и увеличение СОЭ ( $40,84 \pm 3,35$  мм/ч).

При исследовании центральной гемодинамики выявлен гипердинамический тип кровообращения: УОС возрастал на 15,4%, УИ — на 10,3%, МОС — на 47,7%, СИ — на 48,1%, А — на 72,1%,  $Ve$  — на 31,3%,  $Pz$  — на 8,2%; снижались ОПС (на 22,5%), УПС (на 24,2%) и W (на 6,9%). АД колебалось в широких пределах, од-



нако у большинства пациентов наблюдалась умеренная артериальная гипертензия.

У 12,7% больных выявлены признаки гипергидратации (увеличение массы тела, отёки, повышение центрального венозного давления); проявления гиповолемии обнаружены у 24,1% больных. Застойные явления в лёгких при рентгенологическом обследовании наблюдались у 102 больных (59,3%); у 37 из них (21,5%), несмотря на профилактическое назначение антибиотиков, развилась пневмония. Картина застоя в лёгких отмечалась даже у пациентов с дефицитом объёма циркулирующей крови и объясняется перераспределением жидкой части крови в интерстициальное пространство в результате повышения проницаемости сосудов и падением коллоидно-осмотического давления плазмы. У 3 больных в результате этого развилась острая дыхательная недостаточность, потребовавшая проведения искусственной вентиляции лёгких.

Характерным для этого периода ОПН осложнением было нарушение выделительной функции кишечника. В первые несколько суток ( $3,1 \pm 0,25$  сут) у пациентов возникали стойкие запоры; иногда развивался тяжёлый динамический илеус. Спустя 2–11 сут ( $5,8 \pm 0,5$  сут) у 15,7% больных возникали признаки дисбактериоза или псевдомембранозного колита, обычно вследствие массивной антибактериальной терапии.

У 3,5% больных развился геморрагический синдром. Основными причинами кровотечений (желудочно-кишечных, маточных, носовых, геморроидальных) были нарушения свёртывающей системы крови и острые эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечного тракта.

Разнообразные нарушения сердечного ритма (бради-, тахикардия, экстрасистолия, пароксизмальные аритмии) были основным проявлением токсической кардиопатии и наблюдались у 48,8% больных.

Наиболее редким и тяжёлым осложнением ОПН был судорожный синдром (в 1,7% случаев) как результат отёка и набухания головного мозга.

Ультразвуковое исследование почек в этом периоде заболевания выявляло однотипную картину, проявляющуюся признаками отёка почечных структур, в первую очередь коркового слоя и пирамидок. При пиелонефрите наблюдались деформация и расширение чашечно-лоханочной системы. Данные изотопной ренографии также не отличались специфичностью и отражали тяжёлые нарушения секреторно-экскреторной функции почек (обструктивно-паренхиматозный тип кривой).

Продолжительность периода развёрнутых клинических проявлений ОПН составила, в среднем,  $5,29 \pm 1,3$  сут.

*3-й период — восстановления диуреза.* В этом периоде выделяли фазу *начального диуреза*, когда у больного постепенно увеличивалось количество мочи, достигая 500 мл/сут, и фазу *полиурии* (более 1800 мл/сут). Средняя продолжительность этого периода, по нашим наблюдениям, составила  $8,9 \pm 1,7$  сут (от 2 до 45 сут). Выраженность клинических проявлений ОПН и нарушений гомеостаза уменьшалась по мере нарастания диуреза.

По сравнению со 2-м периодом уровень маркеров уремии существенно понижался: содержание в крови больных СМ уменьшалось на 39,1%, а уровни мочевины и креатинина снижались медленнее — на 22,9 и 19,5% соответственно. При этом оказалось, что возрастание диуреза до 500 мл/сут и более привело к снижению потребности в гемодиализе в 2,6 раза.

Следствием улучшения анаболических процессов явилась наметившаяся тенденция к повышению содержания общего белка в плазме больных, в основном за счёт прироста альбумина. Изменения в глобулиновых фракциях проявлялись достоверным снижением  $\alpha_1$ - и  $\alpha_2$ -фракций, а содержание g-глобулинов ещё более возрастало ( $25,24 \pm 0,31\%$ ,  $p < 0,05$ ), что свидетельствовало об угасании активности воспалительного процесса и улучшении иммунного статуса больных. Это подтверждается также некоторым увеличением количества лимфоцитов в периферической крови ( $21,84 \pm 2,68\%$ ).

Динамика биохимических показателей по периодам ОПН представлена в табл. 2.

Повышалось, хотя и не достигало уровня здоровых лиц, общее содержание аминокислот в плазме больных ( $2693,18 \pm 230,66$  ммоль/л,  $p > 0,05$ ), что объясняется как некоторым снижением потребления аминокислот на энергетические цели [6], так и снижением потерь аминокислотных ресурсов через мембраны диализаторов в связи с уменьшением количества гемодиализов. Уменьшались триглицеридемия ( $1,63 \pm 0,07$  ммоль/л,  $p < 0,001$ ), уровень эфиров холестерина ( $6,42 \pm 0,40$  ммоль/л,  $p < 0,001$ ) и практически не изменялись показатели содержания общих липидов, свободных жирных кислот и свободного холестерина ( $p > 0,05$ ).

Оставался сниженным уровень сывороточного натрия, в то же время содержание хлора возвращалось к норме.

Сохраняющееся нарушение функции печени сопровождалось умеренным повышением активности аминотрансфераз и снижением коэффициента де Ритиса до 0,91.

Изменения гормонального статуса зависели от степени восстановления диуреза: так, уровень АКТГ в фазе начального диуреза был значительно выше исходного ( $10,16 \pm 1,16$  пмоль/л,



Таблица 2

## Динамика биохимических показателей крови у больных с ренальной ОПН по периодам заболевания

| Показатели              | Этапы исследования |                        |                         |                |
|-------------------------|--------------------|------------------------|-------------------------|----------------|
|                         | При поступлении    | При диурезе 500 мл/сут | При диурезе 1800 мл/сут | При выписке    |
| Общий белок, г/л        | 68,88±1,22         | 67,84±1,52             | 69,14±1,32              | 71,59±1,13     |
| Альбумин, %             | 46,07±1,43         | 46,41±1,41             | 48,79±0,97              | 53,79±0,32***  |
| Глобулин, %             | 53,93±1,03         | 53,59±0,81             | 51,21±0,88 *            | 46,73±0,36***  |
| A/G-коэффициент         | 0,85±0,24          | 0,87±0,01              | 0,95±0,004              | 1,14±0,006     |
| $\alpha_1$ -глобулин, % | 6,33±0,52          | 6,63±0,30              | 5,39±0,30               | 4,69±0,29**    |
| $\alpha_2$ -глобулин, % | 12,38±1,28         | 8,86±0,39*             | 9,44±0,36               | 9,29±0,37*     |
| $\beta$ -глобулин, %    | 13,03±1,48         | 12,88±0,32             | 11,97±0,35              | 11,59±0,48     |
| $\gamma$ -глобулин, %   | 21,37±1,49         | 25,24±0,31*            | 24,42±0,51              | 23,24±0,79     |
| Билирубин, мкмоль/л     | 17,54±3,32         | 12,98±1,29             | 12,65±1,41              | 10,96±1,10     |
| Мочевина, ммоль/л       | 44,27±2,21         | 36,91±1,98*            | 34,15±1,11**            | 16,17±0,83***  |
| Креатинин, ммоль/л      | 1,13±0,09          | 1,09±0,08              | 0,91±0,08               | 0,32±0,02***   |
| Калий, ммоль/л          | 4,47±0,12          | 4,32±0,11              | 4,14±0,12               | 4,05±0,11**    |
| Натрий, ммоль/л         | 131,74±1,39        | 133,53±1,12            | 132,95±0,99             | 136,05±0,93**  |
| Кальций, ммоль/л        | 2,03±0,03          | 2,05±0,04              | 2,01±0,05               | 2,05±0,05      |
| Хлор, ммоль/л           | 93,14±2,36         | 97,30±0,97             | 97,05±1,18              | 101,86±1,16*** |
| АСТ, ммоль/(л·ч)        | 0,82±0,29          | 0,64±0,09              | 1,05±0,10               | 0,63±0,09      |
| АЛТ, ммоль/(л·ч)        | 1,12±0,25          | 1,27±0,49              | 1,16±0,21               | 0,77±0,11      |

\*  $p < 0,05$ .\*\*  $p < 0,01$ .\*\*\*  $p < 0,001$  соответственно в сравнении с показателем при поступлении.

$p < 0,001$ ), а к моменту развития полиурии становился ниже, чем в начале заболевания ( $6,52 \pm 0,51$  ммоль/л,  $p > 0,05$ ). Уровень кортизола прогрессивно снижался и к концу периода был вдвое ниже, чем при поступлении больных в стационар ( $551,65 \pm 58,37$  нмоль/л,  $p < 0,001$ ), однако значительно превышал показатели у здоровых лиц ( $372,50 \pm 20,30$  нмоль/л,  $p < 0,001$ ). Содержание альдостерона после некоторого снижения в фазе начального диуреза ( $6,91 \pm 0,56$  пмоль/л,  $p > 0,05$ ) возрастало с появлением полиурии и более чем в 2 раза превышало норму ( $7,95 \pm 0,62$  пмоль/л,  $p < 0,001$ ). Активность ренина плазмы при появлении диуреза резко снижалась ( $4,66 \pm 0,65$  мкг/л·ч,  $p < 0,01$ ) и поддерживалась на уровне, несколько превышающем нормальный, вплоть до выписки больного из стационара ( $4,09 \pm 0,47$  мкг/л·ч,  $p > 0,05$ ).

Параметры КОС нормализовались с началом лечения и в дальнейшем не требовали специальных усилий по их коррекции.

Наиболее постоянным синдромом этого периода была нормохромная анемия, которая продолжала прогрессировать, максимально проявляясь в фазе полиурии ( $Hb - 106,78 \pm 3,19$  г/л,  $p < 0,05$ ). Сохранялся умеренный лейкоцитоз с незначительным нейтрофильным сдвигом и повышение СОЭ. Положительным признаком было увеличение содержания эозинофилов в периферической крови ( $2,15 \pm 0,22\%$ ,  $p < 0,001$ ), что отмечалось лишь у пациентов с благоприятным исходом ОПН.

У 28,6% больных сохранялась тахикардия на фоне сопутствующих пневмонии, анемии или

кардиопатии. У 77,1% пациентов развилась выраженная артериальная гипертензия, обусловленная вторичным альдостеронизмом вследствие гипонатриемии и избыточного диуреза. Ультразвуковое исследование выявляло значительное утолщение миокарда и повышение его ультразвуковой гомогенности, увеличение конечного диастолического (на 27,9%,  $p < 0,001$ ) и конечного систолического (на 39,5%,  $p < 0,001$ ) объемов сердца; на 15,4% снижалась фракция выброса ( $p < 0,05$ ). Признаки перикардита с наличием в полости перикарда до 100 мл и более жидкости обнаружены у 4,1% больных. Рентгенологически в 19,1% случаев выявлено расширение поперечных размеров сердца. Застойные явления в лёгких, вплоть до рентгенологической и клинической картины отёка лёгких, наблюдались у 31,4% больных, из них 14,3% на этом фоне переносили пневмонию.

У 21% больных сохранялись явления дисбактериоза, как правило, у пациентов с затянувшимся восстановлением диуреза. Признаки катарального или эрозивно-язвенного гастрита обнаружены в 10,5% случаев, что послужило причиной желудочных кровотечений у 1,7% больных.

У 1 пациента в фазе полиурии развился судорожный синдром в результате снижения уровня сывороточного кальция до 1,6 ммоль/л.

23% больных отметили возобновление болей в поясничной области, связанных, очевидно, с усилением почечного кровотока и перерастяжением капсулы почек вследствие «рабочей гиперемии» органа.



Независимо от причины ОПН у 44% больных при восстановлении диуреза появились признаки инфекции мочевыводящих путей (лейкоцитурия, бактериурия), в 21% случаев это дополнялось микрогематурией.

Ультразвуковое исследование почек и изотопная ренография не выявляли существенного изменения показателей по сравнению с предыдущим периодом ОПН. Это свидетельство того, что полная функциональная и структурная отстройка почек не совпадает по времени с восстановлением их фильтрационной способности, а наступает гораздо позже.

В начале периода клинического выздоровления, при исчезновении симптомов уремической интоксикации и снижении уровней мочевины и креатинина до  $16,17 \pm 0,83$  ммоль/л и  $0,32 \pm 0,02$  ммоль/л, соответственно, больные переводились для реабилитационного лечения в нефрологические стационары.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

Из 172 пациентов умерли 20 человек (13 мужчин и 7 женщин). Общая летальность составила 11,6%. Наибольшая смертность отмечена в группе больных с острым пиелонефритом — 32,1%, что объясняется грубыми функционально-морфологическими изменениями в почках в связи с гнойно-воспалительной деструкцией почечной паренхимы. В группе больных с гломерулонефритом умерли 11,3%, с острым интерстициальным нефритом — 4,9% пациентов.

Изменения гомеостаза у больных с неблагоприятным течением ОПН были более грубыми и тяжёлыми и, несмотря на проводимую интенсивную терапию, прогрессивно ухудшались. Так, уже при поступлении в стационар у них отмечалась более выраженная анемия ( $Hb$  —  $97,73 \pm 7,37$  г/л,  $p < 0,05$ ; эритроциты —  $2,99 \pm 0,21 \cdot 10^{12}$ /л,  $p < 0,05$ ; гематокрит —  $27,50 \pm 1,73\%$ ,  $p < 0,01$ ), более значительный лейкоцитоз ( $13,08 \pm 2,3 \cdot 10^9$ /л,  $p > 0,05$ ), лимфопения ( $14,36 \pm 2,83\%$ ,  $p > 0,05$ ) и повышение СОЭ ( $42,67 \pm 6,61$  мм/ч,  $p > 0,05$ ). Синдром эндогенной интоксикации сопровождался гиперкатаболизмом, проявляясь гипопроteinемией, гипоальбуминемией, снижением альбумин-глобулинового коэффициента, нарушением обмена липидов и углеводов. Электролитный обмен у больных с неблагоприятным исходом ОПН характеризовался более высоким содержанием сывороточного калия на всех этапах болезни, тенденцией к снижению уровня кальция, гипонатриемией и нормальным содержанием хлора.

Уровень глюкозы крови, вначале более низкий, чем у выживших пациентов, затем повышался, достоверно превышая перед смертью исходный показатель ( $p < 0,05$ ). Косвенным отра-

жением нарушения метаболизма глюкозы у этих больных было снижение содержания общих липидов в плазме ( $5,05 \pm 0,33$  г/л,  $p < 0,05$ ), свободного холестерина ( $2,02 \pm 0,16$  ммоль/л,  $p < 0,01$ ) и эфиров холестерина ( $5,71 \pm 0,28$  ммоль/л,  $p < 0,001$ ), что согласуется с данными других авторов [5].

В отличие от больных с благоприятным исходом ОПН у умерших выявлено резкое снижение содержания АКТГ в плазме (на 55% ниже показателя у здоровых и на 41% ниже, чем у выздоровевших); при этом уровень кортизола практически не отличался в обеих группах ( $p > 0,05$ ). Снижалась активность ренина плазмы ( $4,16 \pm 0,89$  мкг/л·ч),  $p < 0,01$  и наблюдалась тенденция к снижению уровня альдостерона ( $5,72 \pm 0,44$  пмоль/л,  $p > 0,05$ ) по сравнению с выздоровевшими пациентами.

Уровень СМ в обеих группах достоверно не различался, что не позволяет оценить влияние этого фактора на прогноз заболевания.

Абсолютное большинство летальных исходов наблюдалось у больных с анурией (95%).

При патоморфологическом исследовании умерших, помимо изменений в почках, проявлявшихся в виде очаговых некрозов почечной ткани или очагов абсцедирования и некроза, обнаруживалась патология других органов. Обширные дистрофические, гнойно-деструктивные или некротические изменения выявлялись в 3 органах и более. Наиболее постоянно наблюдались двусторонняя пневмония, иногда с участками гнойной деструкции лёгочной ткани, отёк лёгких и головного мозга, участки демиелинизации в проводящих путях ЦНС, уремический гастроэнтероколит, полисерозиты, дистрофия внутренних органов.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ОПН является тяжёлым осложнением нефритов, приводящим к сложным нарушениям гомеостаза. Тяжесть её определяется степенью выраженности этих нарушений, зависящих от периода болезни, развившихся осложнений и адекватности проводимой интенсивной терапии. Эндогенная интоксикация при ОПН сопровождается и усугубляется дисфункцией многих органов, что при прогрессировании заболевания приводит к развитию синдрома полиорганной недостаточности. Прогностически неблагоприятными признаками ОПН являются анурия, гиперкатаболизм, быстро прогрессирующая анемия, падение уровня АКТГ в плазме до 50% от нормы и ниже и полиорганная недостаточность с поражением 3 органов и более (не считая ОПН). Исход ОПН определяется также видом нефрита, вызвавшего ее развитие.



## ЛИТЕРАТУРА

1. Канус И.И. Принципы и методы интенсивной терапии больных с острой почечной недостаточностью различной этиологии // *Здравоохр. Белоруссии*.—1989.—№6.—С. 50—55.
2. Квицинская А.Е., Андрейман Л.А., Сизова С.М., Померанц О.Г. Токсические вещества среднемoleкулярной массы и их динамика при гемосорбционных методах лечения печёночной и печёочно-почечной недостаточности // *Экспериментальная гепатология*.—Рига, 1985.—С. 98—102.
3. Николаев А.Ю., Милованов Ю.С. Острая почечная недостаточность: диагностика, выбор метода терапии, прогноз и исходы // *Тер. арх.*—1997.—Т. 69, № 6.—С. 68—70.
4. Тареева И.Е., Мухин Н.А., Потапова А.В. Тубулоинтерстициальные поражения почек в нефрологической клинике // *Клин. мед.*—1994.—№ 1.—С. 64—67.
5. Тимохов В.С., Казаков И.В., Семавин И.Е. и др. Утилизация глюкозы, содержание в крови инсулина, С-пептида, триглицеридов и холестерина при гемофильтрации у больных с острой почечной недостаточностью // *Тер. арх.*—1989.—Т. 61, № 11.—С. 101—105.
6. Тимохов В.С., Казаков И.В., Кравцов В.Н., Семавин И.Е. Аминокислоты и общий белок плазмы крови, выведение и катаболизм их при гемофильтрации у больных с острой почечной недостаточностью // *Тер. арх.*—1990.—Т. 62, № 11.—С. 67—72.
7. Шиманко И.И., Мусселиус С.Г., Рималис Б.Ц. Принципы и методы лечения острой печёочно-почечной недостаточности // *Анест. и реаниматол.*—1986.—№ 5.—С. 10—14.
8. Шульцев Г.П., Кулаков Г.П. Лечение острой почечной недостаточности // *Тер. арх.*—1973.—Т. 45, № 2.—С. 23—30.
9. Anderson R.J., Linas S.L., Berns A.S. et al. Nonoliguric acute renal failure // *New Engl. J. Med.*—1977.—Vol. 296.—P. 1134.
10. Anderson R.J., Schrier R.W. Clinical spectrum of oliguric and nonoliguric acute renal failure // *In Contemporary Issues in Nephrology*.—New York: Churchill—Livingstone, 1980.
11. Cosentino F., Chaff C., Piedmonte M. Risk factors influencing survival in ICU acute renal failure // *Nephrol. Dial. Transplant.*—1994.—Vol. 9.—P. 172—182.
12. Donovitch G., Carvounis C., Weinstein E., Levenson S. Nonoliguric acute renal failure // *Isr. J. Med. Sci.*—1979.—Vol. 15.—P. 5.
13. Frost L., Pedersen R.S., Bentzen S. et al. Short and long term prognosis of acute renal failure requiring dialysis. An analysis of 419 consecutive patients // *Ugeskr. Laeger.*—1995.—Vol. 157.—P. 1171—1176.
14. Garella S. Drug-induced renal disease // *Hosp. Pract. Off Ed.*—1993.—Vol. 28.—P. 129—133, 136, 139—140.
15. Hishida A., Kato A. Laboratory tests in acute renal failure/Rincho Byori.—1992.—Vol. 40.—P. 1048—1053.
16. Hoitsma A.J., Wetzels J.F., Koene R.A. Drug-induced nephrotoxicity: Aetiology, clinical features and management // *Drug Saf.*—1991.—Vol. 6.—P. 131—147.
17. Jensen M.B., Ejlersen E., Eliasen K.P., Lokkegaard H. Prognosis for patients admitted to intensive care units with acute renal failure requiring dialysis // *Ugeskr. Laeger.*—1995.—Vol. 157.—P. 2564—2569.
18. Joh K., Aizawa S., Yamaguchi Y. et al. Drug-induced hypersensitivity nephritis: lymphocyte stimulation testing and renal biopsy in 10 cases // *Amer. J. Nephrol.*—1990.—Vol. 10.—P. 222—230.
19. Kleinknecht D., Pallot J.L. Epidemiology and prognosis of acute renal insufficiency // *Nephrologie.*—1994.—Vol. 15.—P. 281—288.
20. Kleinknecht D. Acute kidney failure by drugs or contrast media // *Rev. Prat.*—1995.—Vol. 45.—P. 1633—1637.
21. Paller M.S. Drug-induced nephropathies // *Med. Clin. North. Amer.*—1990.—Vol. 74.—P. 909—917.
22. Rachid H.U., Hossain R.M., Khanam A. Outcome of acute renal failure in adults in a teaching hospital in Bangladesh // *Ren Fail.*—1993.—Vol. 15.—P. 603—607.
23. Ringoir S. An update on uremic toxins // *Kidney Int.*—1997.—Vol. 52, Suppl. 62.—P. 2—4.
24. Rosen S., Brezis M., Stillman I. The pathology of nephrotoxic injury: a reappraisal // *Miner. Electrolyte Metab.*—1994.—Vol. 20.—P. 174—180.
25. Seedat Y.K., Nathoo B.C. Acute renal failure in blacks and Indians in South Africa — comparison after 10 years // *Nephron.*—1993.—Vol. 64.—P. 198—201.

Поступила в редакцию 07.09.98 г.



© Коллектив авторов, 1998  
УДК 616-002.151-02:612.015.3

*Г.Х. Мирсаева, Р.М. Фазлыева, Ф.Х. Камилов*

## О РОЛИ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ

*G.Kh.Mirsaeva, R.M.Fazlyeva, F.Kh.Kamilov*

## ON THE ROLE OF LIPID PEROXIDATION IN PATHOGENESIS OF HEMORRHAGIC FEVER WITH THE RENAL SYNDROME

Кафедры внутренних болезней № 3, биохимии Башкирского государственного медицинского университета, г. Уфа, Башкортостан, Россия

### РЕФЕРАТ

Целью исследования явилось комплексное изучение процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), состояния антиоксидантной системы (АОС) и выяснение возможного значения их в патогенезе геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС).

Анализ полученных результатов свидетельствует о глубоких нарушениях в системе ПОЛ, что документируется достоверным увеличением его продуктов, образующихся на разных стадиях перекисного каскада гидроперекисей, диеновых конъюгатов, сопряженных триенов и кетодиенов, малонового диальдегида ( $p < 0,001$ ). Интенсивность процессов ПОЛ зависит от тяжести течения ГЛПС. Наибольшая степень накопления продуктов ПОЛ выявлена у больных с тяжелой формой ГЛПС. Важно отметить, что увеличение интенсивности ПОЛ у больных с ГЛПС сопровождается существенным угнетением общей антиокислительной активности крови и каталазы ( $p < 0,001$ ). Снижение данных показателей свидетельствует о глубоком срыве прооксидантной—антиоксидантной систем в разные периоды заболевания.

Таким образом, у больных с ГЛПС происходят достоверные изменения концентрации как промежуточных, так и конечных продуктов перекисаации. Повышение активности ПОЛ в организме больных с ГЛПС, вполне вероятно, является одним из патогенетических звеньев развития заболевания и требует корректирующей терапии.

**Ключевые слова:** геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, перекисное окисление липидов, антиоксидантная система.

### ABSTRACT

The aim of the investigation was to study the intensity of lipid peroxidation (LP) processes and the state of the antioxidant system, to find out the possible role of these processes in pathogenesis of hemorrhagic fever with the renal syndrome (HFRS). An analysis of the data obtained shows deep damages in the LP system which is confirmed by a reliable enhancement of LP products formed at different stages of the LP peroxide cascade of hydroperoxide formation, dien conjugates, triens and ketodiens, malon dialdehyde ( $p < 0.001$ ). The intensity of LP processes depends on the degree of the disease severity, i. e. HFRS. The greatest amount of LP products was found in patients having severe forms of HFRS. It should be noted that intensification of LP is accompanied by a significant suppression of general antioxidant blood activity and catalase ( $p < 0.001$ ). Reduction of these indices is the evidence of a severe damage of the prooxidant-antioxidant system at different stages of the disease.

Thus, in HFRS patients there occur reliable changes in the concentration of intermediate and final products of peroxidation.

Increased LP activity in organism of a HFRS patient is probably one of the pathogenetic stages in the development of the disease and requires correction therapy.

**Key words:** Hemorrhagic fever with the renal syndrome, lipid peroxidation, antioxidant defence.

### ВВЕДЕНИЕ

Республика Башкортостан относится к особо неблагоприятным регионам в отношении геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС). Заболеваемость до сих пор не имеет тенденции к снижению. Общее число пе-

реболевших лиц трудоспособного возраста за последние годы превысило несколько десятков тысяч, составив более 60% регистрируемой в России заболеваемости ГЛПС.

Часто клиническая картина ГЛПС протекает в стертых, атипичных формах, а манифестно



протекающие заболевания нередко не подтверждаются серологически. Этиотропная терапия ГЛПС находится на стадии разработки, практически нет специфической профилактики. Все это диктует необходимость дальнейшего изучения заболевания и разработки методов патогенетически обоснованной терапии.

В патогенезе вирусных заболеваний существенное значение придается процессам дестабилизации клеточных мембран. Среди механизмов повреждения мембран важное значение имеют усиления процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ). Образующиеся продукты перекисидации оказывают повреждающее действие на структурную и функциональную полноценность биологических мембран.

Проявлению повреждающего действия перекисных соединений препятствует сложная система, которая предупреждает образование перекисей и обеспечивает их разрушение [4]. Антиоксидантная система включает как ферментативный, так и неферментативные механизмы защиты клеток и субклеточных структур. Одним из основных энзимов ферментативной защиты является каталаза.

Однако вопросы нарушения ПОЛ при ГЛПС ограничиваются единичными сообщениями, касающимися определения малонового диальдегида и ацилгидроперекисей [11, 12].

Исследования процессов ПОЛ при ГЛПС представляют особый интерес, поскольку существует двусторонняя взаимосвязь между ПОЛ и гемостазом [23].

Как показывают проведенные нами исследования, развитие и течение ГЛПС протекают с резкими нарушениями тромбоцитарного звена гемостаза [17–19, 30].

При гиперкоагулемиях различного генеза происходит активация свободно-радикальных процессов и снижается антиоксидантная активность [8, 25].

Целью нашего исследования явилось комплексное изучение интенсивности процессов перекисного окисления липидов, состояния антиоксидантной системы (АОС) и выяснения возможного значения их в патогенезе ГЛПС.

#### ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Показатели ПОЛ и АОС определены в динамике заболевания у 96 больных с ГЛПС — 75 мужчин и 21 женщина, в возрасте от 15 до 50 лет. Тяжелая форма болезни была у 36 пациентов, среднетяжелая — у 45, легкая — у 15.

Для исследования подбирали лиц с четкой клинической картиной, наличием в анамнезе эпидемиологических факторов и с подтверждением ГЛПС лабораторными методами исследо-

вания, включающими и метод флюоресцирующих антител. Диагноз считался достоверным при четырех и более кратном возрастании титра антител во втором образце сыворотки.

В плазме крови больных проводили определение концентрации гидроперекисей, диеновых конъюгатов, кетодиенов в крови в гептан-изопропанольном экстракте по методу И.А.Волчегорского [5], содержания малонового диальдегида (МДА) по реакции с тиобарбитуровой кислотой по методу И.Д.Стальной, Т.Г.Гариповых [22]; активность каталазы по методу М.А.Корольков, Л.И.Ивановой [14]; общей антиокислительной активности (АОА) по методу Е.Б.Спектор, А.А.Ананенко [21].

Забор крови проводили утром натощак после 12-часового перерыва в приеме пищи. В работе применяли реактивы отечественного производства.

Статистическую значимость полученных результатов оценивали методами вариационной статистики, используя t-критерий Стьюдента. Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ .

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

ГЛПС приводит к существенным сдвигам ПОЛ, что подтверждается достоверным увеличением его продуктов на всех стадиях перекисного каскада — концентрация гидроперекисей, диеновых конъюгатов, сопряженных триенов и кетодиенов статистически достоверно выше на всем протяжении заболевания в 1,3–2,1 раза (табл. 1, 2). Наиболее высокое содержание первичных продуктов перекисидации отмечалось в периоде восстановленного диуреза у больных с тяжелой формой ГЛПС (см. табл. 2). Об интенсификации процессов ПОЛ свидетельствовала также и высокая концентрация кетодиенов и сопряженных триенов в олигоанурическом периоде ( $0,19 \pm 0,03$  Ед/мл,  $p < 0,001$ ), которая сохранялась и в последующие периоды заболевания ( $p < 0,001$ ), вплоть до конца стационарного лечения. Это является доказательством значительных изменений липидного состава мембран клеток и интенсивности метаболизма липопротеидов плазмы крови.

Концентрация одного из конечных продуктов ПОЛ — малонового диальдегида (МДА) также оказалась повышенной на всем протяжении заболевания в 1,4–2,2 раза, причем к концу лечения нормализации данного показателя не обнаружено.

Одновременно на фоне сниженной АОА крови выявлено угнетение одного из основных ферментов антиокислительной системы — каталазы: у пациентов с тяжелой формой ГЛПС в олигоанурическом периоде активность ее составила



Таблица 1

Изменения параметров ПОЛ у больных со среднетяжелой формой ГЛПС ( $\bar{X} \pm m$ )

| Показатели                            | Фазы липидного экстракта | Здоровые                 | Периоды заболевания         |                             |                              |
|---------------------------------------|--------------------------|--------------------------|-----------------------------|-----------------------------|------------------------------|
|                                       |                          |                          | олигоанурический            | полиурический               | восстановленного диуреза     |
| Диеновые конъюгаты, Ед/мл             | Гептан<br>Изопропанол    | 0,84±0,03<br>0,68±0,01   | 0,94±0,05*<br>0,83±0,02*    | 0,98±0,01*<br>0,77±0,01*    | 0,95±0,02<br>0,71±0,005*     |
| Гидроперекиси, Ед/мл                  | Гептан<br>Изопропанол    | 1,44±0,321<br>4,99±0,252 | 2,248±0,072*<br>5,24±0,192* | 2,282±0,088*<br>5,11 ±0,048 | 2,368±0,064*<br>5,576 ±0,01* |
| Кетодиены и сопряжённые триены, Ед/мл | Гептан<br>Изопропанол    | 0,12±0,02<br>0,31±0,02   | 0,16 ±0,03<br>0,33±0,03     | 0,24 ±0,03*<br>0,32±0,02    | 0,22 ±0,01*<br>0,31±0,009    |
| МДА, мкмоль/(мг·мл)                   | —                        | 0,44±0,042               | 0,52±0,034*                 | 0,82±0,039*                 | 0,61±0,051*                  |
| Каталаза, мкмоль/(мл·мин)             | —                        | 2,05±0,154               | 1,35±0,15*                  | 1,47±0,18*                  | 1,84±0,24                    |
| Общая антиокислительная активность, % | —                        | 42,1±1,2                 | 34,1±0,45*                  | 35,2±2,2*                   | 38,2±1,3*                    |

\* Различия достоверны по сравнению со здоровыми ( $p < 0,001$ ).

Таблица 2

Изменения параметров ПОЛ у больных с тяжелой формой ГЛПС ( $\bar{X} \pm m$ )

| Показатели                            | Фазы липидного экстракта | Периоды заболевания        |                            |                            |
|---------------------------------------|--------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
|                                       |                          | олигоанурический           | полиурический              | восстановленного диуреза   |
| Диеновые конъюгаты, Ед/мл             | Гептан<br>Изопропанол    | 1,04±0,01*<br>0,78±0,02*   | 1,07±0,01*<br>0,79±0,018*  | 1,11±0,02*<br>0,80±0,01*   |
| Гидроперекиси, Ед/мл                  | Гептан<br>Изопропанол    | 3,12±0,072*<br>5,95±0,132* | 3,23±0,035*<br>6,34±0,112* | 3,28±0,054*<br>6,94±0,108* |
| Кетодиены и сопряжённые триены, Ед/мл | Гептан<br>Изопропанол    | 0,19±0,03*<br>0,34±0,01    | 0,23±0,02*<br>0,34±0,021*  | 0,25±0,01*<br>0,36±0,02*   |
| МДА, мкмоль/(мг·мл)                   | —                        | 0,60±0,058*                | 0,72±0,069*                | 0,61±0,058*                |
| Каталаза, мкмоль/(мл·мин)             | —                        | 1,01±0,134*                | 0,83±0,093*                | 1,04±0,089*                |
| Общая антиокислительная активность, % | —                        | 35,4±1,2*                  | 32,7±2,4*                  | 33,3±1,7*                  |

\* Различия достоверны по сравнению со здоровыми ( $p < 0,001$ ).

1,01±0,134 мкмоль/(мл·мин) (у здоровых — 2,05±0,154), в полиурическом — 0,83±0,093 ( $p < 0,001$ ), а в периоде восстановленного диуреза оставалась на 1,01 мкмоль/(мл·мин) ниже, чем у здоровых ( $p < 0,001$ ). У больных же со среднетяжелым течением ГЛПС тенденция к активации каталазы (см. табл. 1) отмечается в полиурическом периоде с нормализацией к моменту выписки из стационара ( $p > 0,05$ ).

Таким образом, результаты наших исследований свидетельствуют о глубоких нарушениях в системе ПОЛ, что документировано достоверным увеличением его продуктов, образующихся на разных стадиях перекисного каскада — гидроперекисей, диеновых конъюгатов, сопряженных триенов и кетодиенов, малонового диальдегида. Интенсивность изменений процессов ПОЛ зависит от тяжести течения ГЛПС. Наибольшая степень накопления продуктов ПОЛ

выявлена у больных с тяжелой формой ГЛПС. Важно отметить, что увеличение интенсивности ПОЛ у больных с ГЛПС сопровождается существенным снижением общей антиокислительной активности крови. Снижение данного показателя свидетельствует о глубоком срыве прооксидантной — антиоксидантной систем в разные периоды течения заболевания. Снижение антиоксидантной защиты касается как неферментативной, так и ферментативной систем.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные нами результаты позволяют предположить, что интенсификация процессов ПОЛ имеет важное значение в генезе ряда нарушений, развивающихся у больных с ГЛПС, например, развития диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, повышения проницаемости сосудов, гипоксемии и гипоксии тканей, вазоконстрикции и других.

Предыдущие наши исследования показали, что в патогенезе ГЛПС ведущее место занимают нарушения тромбоцитарного звена гемостаза, приводящие к развитию различных осложнений, в частности, диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) крови, кро-



вотечений, острой почечной недостаточности [17—19, 30]. Экспериментальные и клинические наблюдения показывают наличие определенного параллелизма между усилением процессов ПОЛ и развитием синдрома ДВС [20, 23] А.Ш.Бышевский и соавт. [23] в ходе клинко-лабораторных наблюдений за больными сахарным диабетом пришли к заключению, что повышение интенсивности ПОЛ привело к развитию ДВС-синдрома. Факторы, активирующие ПОЛ в плазме и форменных элементах крови, повышают высвобождение перекисных соединений, которые концентрационно зависимо активируют тромбоциты и увеличивают их вклад в тромбообразование [16]. Зависимость между ПОЛ и активностью тромбоцитов обеспечивается системой синтеза простагландинов, модулирующих их функциональное состояние [33]. Усиление ПОЛ оказывает существенное влияние на функциональное состояние эндотелиоцитов сосудистой стенки [27]. Из результатов наших исследований видно, что наиболее резко выраженная интенсификация ПОЛ отмечается у больных с тяжелой формой ГЛПС, у которых ДВС крови имеет важное значение в развитии органических поражений [24]. Следовательно, терапия, направленная на снижение интенсивности ПОЛ у больных с ГЛПС, может способствовать уменьшению внутрисосудистого свертывания крови у них. О такой возможности сообщают авторы, которым удавалось предупредить развитие ДВС-синдрома у больных инсулинзависимым сахарным диабетом, включая в комплексную терапию препарат с антиоксидантным действием [23], а также экспериментальные исследования [3, 34].

Активации процессов ПОЛ способствуют развитие гипоксемии и гипоксии тканей, органов при ГЛПС, установленные различными авторами [6, 13]. Повышение количества и первичных, и вторичных, и конечных продуктов ПОЛ в почках установлено при их полной экспериментальной ишемии [31], в сердце млекопитающих, подвергнутых ишемии и реперфузии [2].

В качестве вероятных источников активированных кислородных молекул при гипоксемии, гипоксии и полной ишемии тканей обсуждаются полиморфно-ядерные лейкоциты, ксантиноксидазная система, митохондриальное дыхание, усиленный катаболизм АТФ и аутоокисление катехоламинов [9]. Характерным признаком гипоксии и ишемии тканей является прогрессирующее накопление гипоксантина, ксантина — субстратов ксантиноксидазы [28]. Более того, есть данные, свидетельствующие о том, что ишемия сопровождается связыванием циркулирующей ксантиноксидазы [32] с гликокаликсом эндотелиоцитов, в норме выстланным экстрацеллюляр-

ной супероксиддисмутазой, содержание которой при гипоксии существенно снижается [26].

Кроме того, установлена отчетливая связь между накоплением продуктов ПОЛ, уменьшением содержания SH-групп и гипоальбуминемией [2], которые также имеют место у больных с ГЛПС [1].

Продукты ПОЛ обладают выраженными вазоактивными свойствами [2]. Наиболее доступным объектом воздействия для циркулирующих продуктов ПОЛ, помимо форменных элементов крови, являются клеточные мембраны сосудистого эндотелия, ранние повреждения которых вирусом ГЛПС (отек, десквамация, некроз) неизбежно ведут к дисфункции сосуда с выраженными нарушениями процессов микроциркуляции [29, 35]. Следовательно, можно полагать, что выявляемые у больных с ГЛПС изменения в различных сосудистых зонах усиливаются под воздействием продуктов ПОЛ, что, в свою очередь, вызывает нарастание гипоксии. Таким образом, развивается порочный круг, который имеет важное значение в развитии глубоких метаболических, функциональных и морфологических нарушений жизненно важных органов, в том числе и почек.

Согласно современным представлениям, усиление процессов ПОЛ существенно повышает проницаемость сосудов. Повышение сосудистой проницаемости у больных с ГЛПС является одним из начальных и постоянных проявлений, оказывающее выраженное влияние на тяжесть заболевания [13]. Можно предположить, что активация ПОЛ оказывает существенное влияние на повышение проницаемости сосудов при ГЛПС.

Таким образом, на основании результатов наших исследований и данных литературы, можно заключить, что активация процессов перекисидации имеет важное значение в патогенезе ГЛПС, что необходимо учитывать в комплексной терапии больных.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. У больных с ГЛПС развивается существенное усиление процессов перекисного окисления липидов. Это подтверждается значительным повышением уровня его продуктов, образующихся на разных стадиях перекисного каскада — гидроперекисей, диеновых конъюгатов, сопряженных триенов и кетодиенов, малонового диальдегида.

2. При ГЛПС выявляется резкое падение активности антиоксидантной защиты (общей антиокислительной активности и фермента — каталазы) на фоне накопления в плазме крови первичных, промежуточных и конечных продуктов ПОЛ.



3. Степень усиления процессов ПОЛ и депрессия антиоксидантной защиты у больных с ГЛПС зависит от тяжести течения заболевания.

Усиление процессов перекисидации липидов у больных с ГЛПС имеет важное значение в патогенезе ГЛПС, в частности, в развитии внутрисосудистого свертывания крови, повышении сосудистой проницаемости, гипоксии и ишемии почек и других тканей.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Абдурашитов Р.Ф., Ахметов В.М., Муфтахова А.М., Хисамутдинов Р.А. Значение определения сульфгидрильных (SH) групп белка и белковых фракций в сыворотке крови у больных ГЛПС // Клинические аспекты инфекционной патологии: Сб. науч. трудов.—Нальчик, 1978.—С. 62—64.
2. Биленко М.В. Ишемические реперфузионные повреждения органов.—М.: Медицина, 1989.—С. 150—241.
3. Бышевский А.Ш., Кожевников В.Н. Витамины и здоровье женщины.—Красноярск, 1991.—191 с.
4. Воскресенский О.Н., Жужаев И.А., Бобырев В.Н., Безуглый Ю.В. Антиоксидантная система, онтогенез и старение // Вопр. мед. химии.—1982.—№1.—С. 14—24.
5. Волчегорский И.А., Налимов А.Г., Яровинский Б.Г., Лифшиц Р.И. Сопоставление различных подходов к определению продуктов ПОЛ в гептан-изопропанольных экстрактах крови // Вопр. мед. химии.—1989.—№1.—С. 127—131.
6. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом на Дальнем Востоке СССР / А.И.Зеленский, Г.С.Ковальский, А.А.Константинов и др.—Хабаровск, 1979.
7. Давидович И.М., Федорченко Ю.Л. Сосудистая проницаемость и эритроцитарный гемостаз у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом // Клин.мед.—1998.—Т. 66, №11.—С.102—104.
8. Едельцова С.Н. Гемокоагуляционные сдвиги и активность радикальных процессов в плазме и эритроцитах при экстремальных воздействиях в эксперименте: Автореф. дис. канд. мед. наук.—Челябинск, 1990.—21 с.
9. Зенков Н.К., Менщикова Е.Б., Шергин С.М. Окислительный стресс. Диагностика, терапия, профилактика.—Новосибирск, 1993.—181 с.
10. Ковальский Г.С., Сидельников Ю.Н. Об аллергии при ГЛПС // Клин. мед.—1981.—№8.—С. 96—99.
11. Ковальский Ю.Г. Основные показатели обмена липидов и их перекисного окисления у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом: Дис. канд. мед. наук.—Л., 1988.
12. Ковальский Ю.Г. Липиды крови и показатели перекисного окисления липидов у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом // Тер. арх.—1988.—№ 6.—С. 82—85.
13. Константинов А.А., Поступаев В.В. Избранные лекции по патобиохимии.—Владивосток, 1989.—С. 136—153.
14. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова К.М., Токарев В.Е. Метод определения активности каталазы // Лаб. дело.—1988.—№ 1.—С. 16—19.
15. Ланкин В.З. Атеросклероз как пример свободнорадикальной патологии: механизмы нарушения ферментативной регуляции процессов свободнорадикального перекисного окисления липидов в биомембранах при атерогенезе.—Тюмень: Биоксидант, 1997.—С. 51—53.
16. Мазуров А.В., Васильев С.А. Структура и функция мембранных гликопротеинов тромбоцитов // Гематол. и трансфузиол.—1994.—№ 1.—С. 29—34.
17. Мирсаева Г.Х. Коррекция внутрисосудистого свертывания крови в комплексном лечении геморрагической лихорадки с почечным синдромом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.—Уфа, 1992.—20 с.
18. Мирсаева Г.Х., Фазлыева Р.М., Камилов Ф.Х. Применение трентала для коррекции ДВС при ГЛПС // Казанск. мед. журн.—1992.—Т. 73, № 3.—С. 187—193.
19. Мирсаева Г.Х., Фазлыева Р.М., Хусаинова Ф.С. Внутрисосудистое свертывание крови у больных ГЛПС // Здрав. охр. Башкортостана.—1993.—№ 1.—С. 33—35.
20. Соловьев В.Г. Роль тромбоцитов, эритроцитов и сосудистой стенки в регуляции тромбоинемии при активации перекисного окисления липидов: Дис. д-ра мед. наук.—Тюмень, 1997.—229 с.
21. Спектор Е.Б., Ананенко А.А., Политова Л.И. Определение общей антиокислительной активности плазмы крови и ликвора // Лаб. дело.—1984.—№1.—С. 26—28.
22. Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г. Современные методы в биохимии.—М.: Медицина, 1977.—С.66—68.
23. Тромбоциты (состав, функции, биомедицинское значение) / А.Ш.Бышевский, С.Л.Галаян, И.А.Дементьева и др.—Тюмень, 1996.—249 с.
24. Фазлыева Р.М., Хунафина Д.Х., Камилов Ф.Х. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом в Республике Башкортостан.—Уфа, 1995.—243 с.
25. Федорченко Ю.Л. Нарушение проницаемости сосудов и влияние на неё дицинона при ГЛПС: Автореф. дис. канд. мед. наук.—Владивосток, 1990.—26 с.
26. Adacht J., Fukushima J., Usamt J., Hirano K. Binding of human xanthineoxidase to sulphated glycosaminoglycans on the endothelial — cell surface // Biochem J.—1993.—Vol. 129., Part. 2.—P. 523—527.
27. Buchanan M.R., Butt R.W., Magas Z. et al. Endothelial cells produce lipoxygenase derived chemo-repellent which influences platelet // Thromb. Haemost.—1985.—Vol. 53, № 3.—P. 306—311.
28. Das D.K., Engelman R.M. Mechanism of free radical generation during reperfusion of ischemic myocardium / Oxygen Radicals: Systemic Events and Disease Processes.—Basel: Karger, 1990.—P. 97—128.
29. Ehrhart T.C., Hofman W.F. Mechanisms of disease in hantavirus infection: Pathophysiology of hemorrhagic fever with renal syndrome // J. Appl. Physiol.—1981.—Vol. 50, № 6.—P. 115—120.
30. Fazlyeva R.M., Mirsaeva G.Kh., Amirova G.F. Hemorrhagic fever with renal syndrome. The mechanism of intravascular coagulation and fibrinolysis // 3rd International Conference on HFRS and Hantaviruses, May 31—June 3, 1995, Helsinki, Finland.—P. 72.
31. Green C.J., Healing G., Simpkin S. et al. Oxygen radical production during ischemia-reperfusion in the isolated perfused rat liver as monitored by luminol enhanced chemiluminescence // Comp. Biochem. Physiol. /B/.—1986.—Vol. 83.—P. 603—606.
32. Jokoyama J., Beckman J.S., Beckman T.K., et al. Circulating xanthine oxidase: Potential mediator ischemic injury // Amer. J. Physiol.—1990.—Vol. 268. P. 564—570.
33. Juan J., Schoenwaelder S.M., Salem H.A. Jackson S.P. The bioactive phospholipid, lysophosphatidylcholine, induces cellular effects via G — protein — dependent activation of adenylic cyclase // J. Biol. Chem.—1996.—Vol. 271 (43).—P. 27090—27098.
34. Schoene N., Hunter R., Froeb H. et al. The analysis of the role of coenzyme Q in free radical generation and as an antioxidant // Nutr. Res.—1986.—Vol. 6, № 1.—P. 75.
35. Seeger W., Wolf H., Stahler G. et al. Quantitative changes in platelet count and levels of thromboxane B2 and 6-keto-PGF<sub>2α</sub> in patients with epidemic hemorrhagic fever // Prostaglandins.—1982.—Vol 23, № 2.—P. 175—184.

Поступила в редакцию 28.09.98 г.



© Коллектив авторов, 1998  
УДК 616.61-074:543.865

*Ф.А.Тугушева, И.М.Зубина, А.И.Куликова, В.В.Козлов, И.Б.Бондаренко*

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ФЛЮОРИМЕТРИЧЕСКОГО МЕТОДА ОПРЕДЕЛЕНИЯ ОБЩЕЙ И ЭФФЕКТИВНОЙ КОНЦЕНТРАЦИИ АЛЬБУМИНА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПОЧЕК

*F.A.Tugusheva, I.M.Zubina, A.I.Kulikova, V.V.Kozlov, I.B.Bondarenko*

## THE USE OF THE FLUORESCENT METHOD OF DETERMINATION OF THE TOTAL AND THE EFFECTIVE SERUM ALBUMIN CONCENTRATION IN PATIENTS WITH RENAL DISEASES

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

### РЕФЕРАТ

Первой задачей настоящего исследования явилось изучение возможности использования флуориметрического метода для определения общей концентрации альбумина (ОКА) в сыворотке крови. Этот метод позволяет в одной и той же пробе определить не только величину ОКА, но и величину эффективной концентрации альбумина (ЭКА), равную количеству альбумина со свободными центрами связывания лигандов, а также рассчитать резерв связывающей способности альбумина (РСА). В качестве референтных были выбраны унифицированный метод электрофореза на пластинах из полиацетатцеллюлозы и спектрофотометрический метод с красителем бромкрезоловым зеленым. Все три метода дают хорошо совпадающие и высоко коррелирующие между собой результаты. Однако флуориметрический метод дает систематическое занижение по сравнению с результатами, полученными при использовании унифицированных методов (в пределах от 1,8 до 2,4 г/л). Более детальное сравнение референтных методов с флуориметрическим показало, что взаимосвязь между ними носит характер гиперболы, хотя отклонение от линейности находится в пределах стандартной ошибки методов. Вторая задача работы состояла в выяснении информативности величин ОКА, ЭКА, РСА и индекса токсичности (ИТ) у различных групп больных с заболеваниями почек. Выявлено, что у больных с обострением хронического пиелонефрита изученные параметры не отличаются от величин в группе внутрибольничного контроля. В то же время обострение хронического гломерулонефрита приводит к снижению величин ОКА, ЭКА и РСА и увеличению уровня ИТ. Такая же картина наблюдается у больных с нарушением функции почек в стадии II и особенно у пациентов, получающих лечение регулярным гемодиализом. Метод определения ОКА, ЭКА, РСА и ИТ может быть рекомендован в практику лечебно-диагностических подразделений в силу его простоты, быстроты, экономичности и, главное, информативности.

**Ключевые слова:** альбумин, флуоресцентный метод, заболевания почек.

### ABSTRACT

The first aim of the investigation was to reveal the possibility to use the fluorescent method (FM) of determination of the serum albumin concentration (AC) in clinical practice. On the one hand, this method allows not only to evaluate the AC, but also to determine the level of the effective AC (EAC) in the same serum sample. EAC is the concentration of serum albumin with free centres for ligand binding. We can also calculate the value of the reserve of the albumin binding capacity (RABC). The FM was compared with the standard electrophoretic method and the standard spectrophotometric one based on the reaction between albumin and bromocresol green. The results obtained by the three methods are very close to each other and the correlation between them is very high. But the levels of AC determined with the help of the FM are 1.8—2.4 g/l lower than that obtained with the help of the two others. There are non-linear correlations between the FM and the standard ones. But the degree of deviations is not higher than the standard error of the methods. The second aim of the study was to reveal whether the levels of the AC, EAC, RABC and the toxicity index (TI) can be useful in practice of the nephrological clinic. It was found that in case of chronic pyelonephritis all the indices were equal to those in the control group. The acute phase of chronic glomerulonephritis is characterised by the decrease of AC, EAC, RABC and the increase of IT. The same tendencies are revealed in patients with the second stage of chronic renal insufficiency, and, especially, in patients treated with chronic hemodialysis. The FM of the AC, EAC, RABC and IT determination can be recommended in everyday practice of clinical departments due to its simplicity, quickness, economic effect, and, of course, usefulness in control of patients.

**Key words:** albumin, fluorescent method, renal diseases.



## ВВЕДЕНИЕ

Хорошо известно, что альбумин выполняет в организме две основные функции: поддержание онкотического давления крови и транспортную. Транспортная функция связана в первую очередь с универсальными комплексообразующими свойствами этого белка, который способен избирательно и обратимо фиксировать на своей поверхности вещества различного химического строения [2].

Связывание и транспорт низкомолекулярных метаболитов и токсинов как эндогенного (билирубин, неэтерифицированные жирные кислоты), так и экзогенного (лекарственные препараты) происхождения, является важным фактором регуляции их биологической активности и скорости элиминации из кровеносного русла [1].

Связывающая способность альбумина определена особенностями его структуры. Альбумин сыворотки человека содержит 586 аминокислотных остатков, степень альфа-спирализации молекулы составляет 50–55%, а 34 из 35 остатков цистеина соединены между собой дисульфидными связями, которые сшивают молекулу так, что образуется 9 петель. Более детальное исследование позволило выделить три повторяющиеся сходные структуры — «домены» [9]. В молекуле альбумина идентифицированы целый ряд центров связывания лигандов, каждый из которых характеризуется присущими ему стереохимическими чертами, и специфичностью. Так, установлено, что молекула альбумина имеет один центр связывания билирубина, фиксирующий пигмент наиболее прочно и специфично (петля 4), а также еще несколько вторичных центров с менее высокими константами связывания. Выделены как минимум четыре центра связывания для свободных жирных кислот.

Для них характерны структурная специфичность и недоступность для других органических лигандов. Установлена локализация высокоспецифичного центра фиксации L-триптофана. Кроме того, исследователи выделяют два центра связывания лекарственных препаратов, белков и флуоресцентных зондов [9]. Следует отметить, что описать свойства центров достаточно трудно, так как константа связывания одного центра зависит от того, какие лиганды связаны с другими центрами этой же молекулы альбумина (так называемая «кооперативность» связывания лигандов) [1, 7]. Молекула альбумина так чувствительна к слабым влияниям потому, что центры связывания формируются за счет гидрофобных взаимодействий между различными участками полипептидной цепи. В настоящее время для исследования центров связывания альбумина наиболее широко используются флуоресцентные зонды, так как

они связываются с молекулой протеина обратимо (т. е. нековалентно), и, кроме того, степень флуоресценции очень сильно зависит от окружения молекулы зонда [1]. Кроме того, флуоресцентные методы просты, их проведение занимает очень мало времени, а чувствительность их в 100 раз и более выше общепринятых. При взаимодействии с альбумином зонды связываются с центрами, предназначенными для реакции с метаболитами, в результате чего флуоресценция зондов возрастает в сотни раз. Наиболее часто способность альбумина связывать метаболиты снижается при развитии почечной и печеночной недостаточности — иногда более чем в 10 раз [1, 4]. Так, например, при изучении хронической уремии было доказано, что причиной уменьшения связывающей способности альбумина является накопление в крови низкомолекулярных соединений, блокирующих центры связывания по конкурентному механизму [5].

Среди отечественных ученых наибольшую популярность получил флуориметрический метод определения связывающей способности альбумина с использованием зонда К-35, синтезированного Б.М.Красовицким, Л.И.Кормиловой и И.Г.Ермоленко (НПО «Монокристалл-реактив», г. Харьков, Украина). В зависимости от условий проведения анализа этот зонд позволяет в одной и той же пробе, содержащей минимальное количество анализируемой сыворотки крови, определить величину как общей концентрации альбуминовых центров, которая пропорциональна общей концентрации альбумина (ОКА), так и эффективной концентрации альбумина (ЭКА), пропорциональной количеству альбумина со свободными центрами связывания [1]. Затем, на основании полученных данных, можно рассчитать величину резерва связывания альбумина, которая характеризует долю оставшейся связывающей способности этого белка (%):

$$РСА = \frac{ЭКА}{ОКА} \times 100\%,$$

а также индекс токсичности (ИТ), отражающий долю альбумина, связанного с метаболитами [1]:

$$ИТ = \frac{ОКА}{ЭКА} - 1.$$

Таким образом, простой, быстрый и экономичный флуоресцентный метод может оказаться очень полезным и эффективным в клинической практике.

Однако вначале представляется целесообразным проверить, насколько флуоресцентный метод определения ОКА соответствует общепринятым в лабораторной практике методам анализа.



Целью настоящей работы явилось, во-первых, сравнение трех методов определения ОКА: флюоресцентного с помощью зонда К-35 (Афл), унифицированного метода определения ОКА путем электрофореза на пластинах из полиацетатцеллюлозы (Аэф) и унифицированного спектрофотометрического метода регистрации цветного комплекса альбумина с красителем бромкрезоловым зеленым (Абкз). Второй задачей работы стало выяснение, насколько информативны величины ОКА, ЭКА, РСА и ИТ у различных групп больных с заболеваниями почек.

#### ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

С целью сравнения трех методов определения ОКА материалом для анализа служила сыворотка крови 65 больных, находящихся на лечении в терапевтических и нефрологических отделениях клиник СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова. Определение величин Аэф и Абкз проводили в соответствии с общепринятыми нормами [3]. Величину Афл определяли на анализаторе АКЛ-1 с помощью набора реактивов «ЗОНД-АЛЬБУМИН», разработанного в НИИ физико-химической медицины Минздравмедпрома РФ и выпущенного государственным малым предприятием НИМВЦ ЗОНД. Исследования проводили точно по описанной методике [1]. Для решения второй поставленной задачи исследования величины ОКА, ЭКА, РСА и ИТ определены в сыворотке крови следующих групп больных: группа внутрибольничного контроля, в которую вошли 12 пациентов преимущественно с ишемической болезнью сердца и гипертонической болезнью и без какой-либо патологии почек (больные обследованы перед выпиской из стационара); 8 больных с хроническим пиелонефритом в стадии обострения; 18 пациентов, страдающих хроническим гломерулонефритом (ХГН) и поступивших в стационар в стадии обострения (у 7 из них зафиксирован нефротический синдром, у всех больных этой группы функция почек сохранена); больные с ХГН в стадии хронической почечной недостаточности (ХПН): в стадии I — 6 человек, в стадии ХПН II — 7 пациентов; больные в терминальной стадии ХПН, получающие лечение регулярным бикарбонатным гемодиализом, — 29 человек.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

В результате проведенной на первом этапе работы получены следующие значения ОКА, определенные тремя независимыми методами: Аэф =  $37,29 \pm 1,12$ , Абкз =  $36,73 \pm 1,23$ , Афл =  $34,86 \pm 0,91$  г/л ( $\bar{X} \pm m$ ; n = 65). Как видно из приведенных в табл. 1 данных, все три метода дают хорошо совпадающие между собой

Таблица 1

Степень совпадения различных методов определения уровня альбумина (ОКА), оцениваемая по величинам коэффициентов линейной корреляции (r), ранговой корреляции Спирмена (Rs) и по величинам абсолютных отклонений (x-y)

| Методы определения ОКА |     | r                  | Rs                 | x-y    | td                  |
|------------------------|-----|--------------------|--------------------|--------|---------------------|
| x                      | y   |                    |                    |        |                     |
| Абкз                   | Аэф | 0,833<br>(p=0,001) | 0,717<br>(p=0,001) | -0,570 | -0,830<br>(p=0,410) |
| Абкз                   | Афл | 0,692<br>(p=0,001) | 0,579<br>(p=0,001) | 1,865  | 2,099<br>(p=0,040)  |
| Аэф                    | Афл | 0,612<br>(p=0,001) | 0,515<br>(p=0,001) | 2,435  | 2,702<br>(p=0,009)  |

результаты. Наилучшее совпадение получено между электрофоретическим и спектрофотометрическим методами, о чем говорят самые высокие величины коэффициентов линейной корреляции и ранговой корреляции Спирмена, а также отсутствие систематического расхождения данных между собой. Проведенный множественный регрессионный анализ показал, что между величинами Аэф и Абкз имеется надежная линейная связь, описываемая уравнением:

$$\text{Абкз} = 2,59 + 0,915 \times \text{Аэф}; \\ R^2 = 0,69; F = 142,68; p < 0,0001.$$

Флюориметрический метод определения ОКА также хорошо коррелирует с общепринятыми унифицированными методами. Однако обращает на себя внимание, что между величинами Афл по сравнению со значениями Аэф и Абкз имеется систематическое абсолютное отклонение небольшой величины: в среднем  $2,435 \pm 0,901$  и  $1,87 \pm 0,889$  г/л ( $\bar{X} \pm m$ ), соответственно, в сторону занижения данных, определенных флюориметрически. Более детальный анализ выявил, что отклонение данных друг от друга зависит от диапазона концентрации альбумина: когда ОКА ниже нормальных значений, то величина Афл несколько выше величин Аэф и Абкз; и наоборот — при нормальных значениях ОКА уровень Афл чуть ниже значений Аэф и Абкз. Полученные данные свидетельствуют в пользу того, что между величинами Афл и Аэф, а также величинами Афл и Абкз существует взаимосвязь, отличающаяся от линейной. Проведенный впоследствии множественный регрессионный анализ подтвердил это утверждение. Кроме линейных моделей, описывающих взаимосвязь между данными флюоресцентного и обоих референтных методов, имеется целый ряд нелинейных, степень надежности и достоверности которых намного выше. Из



множества полученных уравнений нелинейной регрессии наиболее точными оказались два. Так, зависимость между величинами Афл и Аэф выражается уравнением:

$$Аэф = 62,96 - \frac{851,87}{Афл};$$

$$R^2 = 0,46; F = 55,18; p < 0,0001.$$

В качестве иллюстрации отношений величин Афл и Абкз можно привести уравнение:

$$Абкз = 67,42 - \frac{1019,01}{Афл};$$

$$R^2 = 0,55; F = 77,97; p < 0,0001.$$

Оба эти уравнения (впрочем, как и все другие, полученные в ходе анализа результатов) графически выражаются гиперболой. На рисунке представлены графики зависимости между величинами Абкз и Афл, а также между значениями Аэф и Афл. При этом следует еще раз отметить, что все три метода дают достоверно

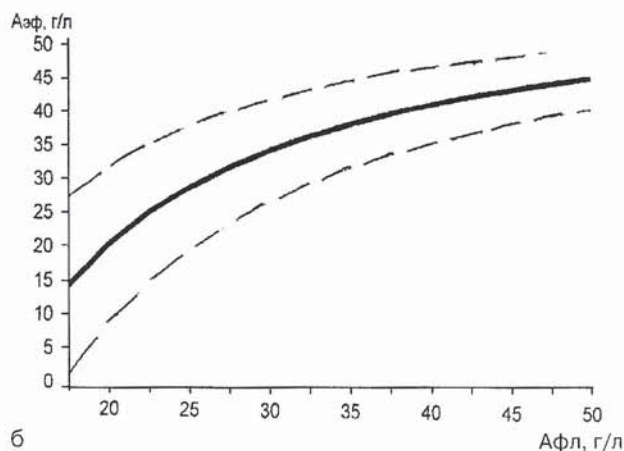
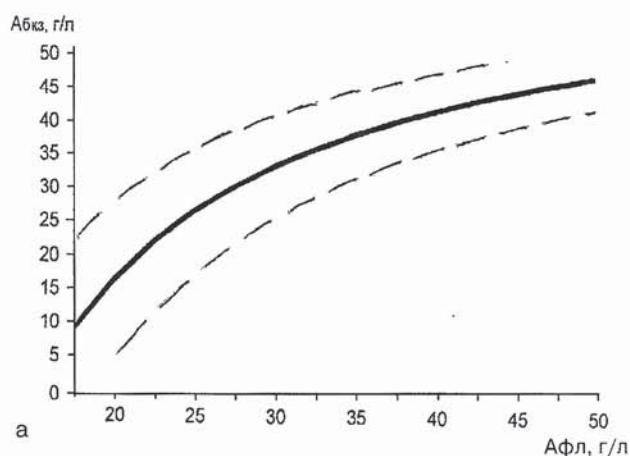


График зависимости между величинами МКА, полученными флюоресцентным методом и спектрофотометрическим методом с бромкрезоловым зеленым (а), а также методом электрофореза на пластинах из полиацетатцеллюлозы (б).

Пунктирной линией обозначена граница 95% доверительного интервала для регрессионной кривой.

совпадающие между собой результаты, а абсолютные отклонения данных, полученных разными способами, не выходят за пределы стандартной ошибки методов.

Результаты проведенной работы, полученные на втором этапе исследований, представлены в табл. 2. Как видно из приведенных данных, величины ОКА, ЭКА, РСА и ИТ у больных с хроническим пиелонефритом в стадии обострения достоверно не отличаются от данных, полученных при анализе сыворотки крови больных-реконвалесцентов, не страдающих какой-либо почечной патологией. Однако у больных с ХГН в стадии обострения происходит достоверное падение ОКА, ЭКА (приблизительно на треть) и РСА, а величина ИТ, наоборот, возрастает в 2 раза. Сходные нарушения наблюдаются в крови больных с ХГН, сочетающимся с нефротическим синдромом. Причем, у пациентов с нефротическим синдромом выявлены самые низкие уровни ОКА и ЭКА. Однако значения РСА практически такие же, что и у больных с ХГН в стадии обострения, но без нефротического синдрома. Данные пациентов с начальной стадией ХПН ничем не отличаются от данных больных из группы внутрибольничного контроля. Однако при нарастании степени нарушения функции почек до ХПН II сохраненный уровень ОКА сочетается со значительным падением величин ЭКА и, соответственно, РСА. Величина ИТ при этом возрастает в 2,8 раза. У больных на регулярном гемодиализе наблюдается достоверное, хотя и небольшое, уменьшение ОКА, выраженное падение величины ЭКА и, соответственно, самое значительное снижение величины РСА и повышение ИТ.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, проведенная работа свидетельствует, что метод флюориметрического определения ОКА с помощью зонда К-35 дает результаты, практически совпадающие с данными унифицированных методов анализа. Хотя величина Афл дает систематическое абсолютное отклонение от величин Аэф и Абкз, тем не менее это отклонение, составляя величину 1,9–2,5 г/л, не вносит существенной ошибки в определение. Проведенные нами затем более детальные исследования взаимосвязи между обсуждаемыми тремя методами определения ОКА позволили выявить, что данные, полученные флюориметрическим методом, находятся в нелинейной связи с величинами Аэф и Абкз. Эти данные несколько отличаются от результатов других авторов [1, 6]. Возможно, что для простоты восприятия исследователи приводят только уравнения линейной взаимосвязи между данными, полу-



ченными флуоресцентным и референтными методами. Однако при рассмотрении как простых линейных, так и сложных нелинейных моделей максимальная величина абсолютного отклонения составляет, в среднем, не более 4 г/л, т. е. не превышает величины стандартного отклонения.

Как уже указывалось выше, самым большим преимуществом флуориметрического метода определения ОКА с помощью зонда К-35 является то, что в одной и той же пробе возможно определить также и величину ЭКА. Последняя дает возможность рассчитать значение РСА и другие величины, которые говорят о степени функциональной полноценности альбумина. Насколько информативны и интересны эти параметры, мы попытались выяснить на втором этапе наших исследований. Проведенная работа выявила, что различные группы пациентов достоверно отличаются друг от друга по величинам ОКА, ЭКА, РСА и ИТ, причем каждый вариант патологии или клинического течения имеет свои отличительные особенности. Так, данные больных с хроническим пиелонефритом не отличаются от данных пациентов с ишемической болезнью сердца и гипертонической болезнью. В то же время, обострение ХГН (особенно при развитии нефротического синдрома) у больных с сохранной функцией почек приводит к значительному и достоверному изменению всех изученных параметров. Однако резерв связывающей способности альбумина (а следовательно — индекс токсичности) одинаков как у пациентов с нефротическим синдромом, так и без него. Следовательно, резкое снижение величин ОКА и ЭКА связано исключительно с задержкой в организме воды и потерей альбумина с мочой без дополнительного уменьшения резерва связывающей способности альбумина. Очень интересно, что у больных на I стадии ХПН отмечается своего рода «стабилизация» как содержания, так и функциональной активности альбумина. Но уже на стадии ХПН II происходит значительное падение величин РСА и ЭКА и более чем трехкратное повышение ИТ. Возможно это связано

Таблица 2

**Величины общей концентрации альбумина (ОКА), эффективной концентрации альбумина (ЭКА), резерва связывания альбумина (РСА) и индекса токсичности (ИТ) в различных группах обследованных больных ( $\bar{X} \pm m$ )**

| Группа обследованных пациентов                      | Число наблюдений | ОКА, г/л        | ЭКА, г/л        | РСА, %      | ИТ               |
|-----------------------------------------------------|------------------|-----------------|-----------------|-------------|------------------|
| Внутрибольничный контроль                           | 12               | 39,3 $\pm$ 1,8  | 32,7 $\pm$ 1,7  | 83 $\pm$ 3  | 0,22 $\pm$ 0,04  |
| Больные с пиелонефритом в стадии обострения         | 8                | 35,3 $\pm$ 1,8  | 28,8 $\pm$ 1,3  | 83 $\pm$ 4  | 0,24 $\pm$ 0,08  |
| Больные с ХГН с сохранной функцией почек            | 11               | 33,0 $\pm$ 2,4* | 23,1 $\pm$ 1,7* | 70 $\pm$ 2* | 0,44 $\pm$ 0,05* |
| Больные с ХГН, осложненным нефротическим синдромом  | 7                | 25,4 $\pm$ 1,5* | 18,8 $\pm$ 1,1* | 75 $\pm$ 2* | 0,35 $\pm$ 0,05* |
| Больные с ХГН в стадии ХПН I                        | 6                | 40,2 $\pm$ 2,2  | 31,7 $\pm$ 1,8  | 80 $\pm$ 4  | 0,27 $\pm$ 0,06  |
| Больные с ХГН в стадии ХПН II                       | 7                | 40,6 $\pm$ 2,2  | 25,7 $\pm$ 2,3* | 64 $\pm$ 5* | 0,63 $\pm$ 0,11* |
| Больные, получающие лечение регулярным гемодиализом | 29               | 34,3 $\pm$ 0,8* | 20,8 $\pm$ 0,8* | 61 $\pm$ 2* | 0,70 $\pm$ 0,06* |

\* Данные статистически отличаются от данных больных из группы внутрибольничного контроля.

с накоплением в крови уремических больных метаболитов ароматических аминокислот или других продуктов азотистого обмена [8]. Дальнейшее усугубление состояния развивается у больных с ХПН III: именно у них выявлено самое неблагоприятное состояние всех изученных нами в настоящем исследовании показателей. Без сомнения, проведенная нами работа требует дальнейшего продолжения и развития, дополнительного набора данных и их анализа. Однако уже на данном этапе можно сказать, что определение величин ОКА, ЭКА, РСА и ИТ может быть полезным в определении степени интоксикации больного, наличия или, наоборот, отсутствия у него обострения и т. д. путем оценки функциональных свойств альбумина. Параметром, который изменяется в самой большой степени, является величина ИТ. Именно этот показатель может в дальнейшем оказаться самым информативным для оперативного наблюдения за больными с почечной патологией. При этом необходимо выяснить, какие метаболиты конкретно занимают центры связывания альбумина, снижая величины ЭКА и РСА. Именно в этом направлении мы предполагаем вести наши дальнейшие исследования.



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая хорошее совпадение данных флуориметрического метода с традиционными простоту и быстроту исполнения анализа и, главное, его информативность, уже сейчас можно рекомендовать метод для внедрения в практику лечебно-диагностических подразделений и для определения величин ЭКА, РСА и индекса токсичности у больных с печеночной и почечной недостаточностью.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Альбумин сыворотки крови в клинической медицине / Под ред. Ю.А.Грызунова и Г.Е.Добрецова.—М.: Ириус, 1994.— 228 с.
2. Луйк А.И., Лукьянчук В.Д. Сывороточный альбумин и биотранспорт ядов.— М.: Медицина, 1984.—224 с.
3. Лабораторные методы исследования в клинике:Справочни / Под ред. проф. В.В.Меньшикова.—М.: Медицина, 1987.—С. 176—179.
4. Миллер Ю.И. Связывание ксенобиотиков альбумином сыворотки крови // Клин. и лаб. диагностика.—1993.— № 1.—С. 34—40.
5. Миллер Ю.И., Добрецов Г.Е. Молекулярные основы флуоресцентного метода определения связывающей емкости альбумина сыворотки крови // Клин. и лаб. диагностика.—1994.—№ 5.— С. 20—23.
6. Моин В.М., Мисионжик З.И., Кузнецова З.И. и др. Некоторые характеристики метода и реактивов для флуоресцентного определения эффективной и общей концентрации сывороточного альбумина // Клин. и лаб. диагностика.— 1994.—№ 5.—С. 33—35.
7. Пентюк А.Л., Мусин Р.А., Марченко Г.П. Изучение новых функциональных свойств альбумина // Вопр. мед. химии.—1995.—№ 3.—С. 11—13.
8. Lichtenwalner D.M., Suh B., Lorber B., Rudnick M.R. Correction of drug binding defects in uremia in vitro by anion exchange resin treatment//Biochemical Pharmacology.— 1982.—Vol. 31, № 21.—P. 3483—3487.
9. Sudlow G. The specificity of binding sites on serum albumin // In: Advances in pharmacology and therapeutics. Proceedings of the 7th International Congress of Pharmacology.— Paris, 1978.— P. 113—123.

Поступила в редакцию 25.06.98 г.



© Коллектив авторов, 1998  
УДК 616.611-002-036.12-06:612.123

*А.И.Куликова, О.В.Митрофанова, В.В.Козлов*

## ИЗУЧЕНИЕ СТРУКТУРНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ФОСФОЛИПИДОВ КРОВИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ

*A.I.Kulikova, O.V.Mitrofanova, V.V.Kozlov*

## INVESTIGATION OF THE STRUCTURAL ORGANIZATION OF BLOOD PHOSPHOLIPIDS IN PATIENTS WITH CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS

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

### РЕФЕРАТ

С целью выявления и оценки взаимодействий в системе плазменных и эритроцитарных фосфолипидов (ФЛ) использованы факторный и корреляционный анализ результатов исследования уровней отдельных представителей ФЛ в плазме крови и эритроцитах и стандартных липидных показателей сыворотки крови у 80 больных хроническим гломерулонефритом (ХГН). Проведенный анализ показал, что изменения в содержании отдельных классов плазменных ФЛ ассоциированы с количественными сдвигами липопротеидного спектра, преимущественно в сторону атерогенных форм. Выявленные отрицательные корреляционные взаимосвязи между плазменными и мембранными ФЛ свидетельствуют о возможности использования мембранных ФЛ для формирования фосфолипидного слоя липопротеидов, за исключением липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), ФЛ которых, возможно, используются для синтеза мембранных ФЛ. Результаты анализа указывают на интенсивные биохимические взаимодействия между отдельными представителями ФЛ, такие, как обмен холином между холинсодержащими ФЛ, а также пополнение пула фосфатидилхолина за счет метилирования фосфатидилэтаноламина. Полученные данные позволяют предполагать, что замедление синтеза ФЛ по сравнению с нейтральными липидами (ХС,ТГ) связано с нарушениями белкового обмена у больных с ХГН.

**Ключевые слова:** хронический гломерулонефрит, фосфолипиды, холестерин, триглицериды, липопротеиды, взаимосвязь.

### ABSTRACT

The factor and correlation analyses were used to reveal and evaluate the interactions in the system of the plasma and erythrocyte phospholipids (PHL). The values of different fractions of PHL in plasma and erythrocytes as well as the values of the standard lipid indices of blood serum obtained from 80 patients with chronic glomerulonephritis (CGN) were used. The analysis revealed that the changes in the levels of the separate classes of the plasma PHL were associated with the quantitative changes in the lipoprotein spectrum. The atherogenic forms predominated mainly in the latter. The negative correlations between the plasma and membrane PHL prove the possibility of using the membrane PHL for the formation of the PHL part of lipoproteins, except of the high density lipoproteins. The PHL of the latter are possibly utilized for the membrane PHL synthesis. The results of the analysis indicate that there are intensive biochemical interactions between different PHL representatives, e.g. the choline exchange between the choline-containing PHL and the replenishment of the phosphatidil choline pool due to the phosphatidil ethanolamine methylation. The data obtained make it possible to presume that the low PHL synthesis, when compared to the neutral lipids synthesis (cholesterol, triglycerides), is associated with the disturbances in the protein metabolism in patients with CGN.

**Key words:** chronic glomerulonephritis, phospholipids, cholesterol, triglycerides, lipoproteins, interrelationship.

### ВВЕДЕНИЕ

В последнее время появилось значительное количество исследований, в которых показано, что глубокие нарушения липидного обмена, проявляющиеся гиперхолестеринемией и гипер-

липопротеидемией, играют важную роль в прогрессировании хронического гломерулонефрита и стимулируют развитие раннего атеросклероза. В частности, они способствуют повышению проницаемости базальной мембраны для белка, пролиферации мезангия в почечных клубочках,



ускорению тубулоинтерстициального склероза и участвуют в образовании аутоиммунных комплексов в почечных структурах [8, 20–22].

В литературе имеются также ряд работ о содержании и роли отдельных ФЛ в крови у больных с ХГН, в основном детского возраста. Важность этих исследований связана в первую очередь со значимостью мембранных структур в патогенезе ХГН. Так, установлено, что у больных с заболеваниями почек различного генеза имеет место дезинтеграция биомембран, в основе которой лежат количественные и качественные сдвиги фосфолипидного спектра, интенсификация перекисного окисления липидов (ПОЛ), активация фосфолипаз и снижение факторов антиоксидантной защиты [1, 2, 7, 14, 16, 17].

Вместе с тем, работ, отражающих взаимосвязь между ФЛ клеточных мембран и плазмой крови, а также между ФЛ и другими показателями липидного метаболизма, чрезвычайно мало [6, 14]. Между тем именно ФЛ создают и поддерживают определенную упорядоченность надмолекулярной организации циркулирующих в крови липопротеидов (ЛП). Кроме того, очевидно, что деструкция клеточных мембран приводит к изменениям уровня ФЛ плазмы крови и сдвигам в профиле ЛП различной плотности.

Задачей настоящей работы явилось одно-временное изучение показателей липидного обмена — триглицеридов (ТГ), общего холестерина (ОХС), холестерина ЛП высокой плотности (ХС ЛПВП) и холестерина ЛП низкой плотности (ХС ЛПНП) сыворотки крови и фосфолипидного состава плазмы крови и эритроцитов больных с ХГН с последующим многомерным статистическим анализом полученных параметров для выяснения глубинной взаимосвязи между ними.

#### ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 80 больных в возрасте от 16 до 70 лет, из них 44 женщины (55%) и 36 мужчин (45%). 70 человек находились в доазотемическом периоде ХГН, 10 — в начале азотемического периода, причем в стадии ХПН IIА находились 8 больных, в стадии ХПН IIБ — 2 пациента (по классификации С.И.Рябова) [12].

Морфологическая форма ХГН верифицирована у 67 больных. Из них у 41 имелся мезангиопролиферативный гломерулонефрит, у 18 — мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит, у 3 — мембранозный гломерулонефрит, у 4 — фокально-сегментарный гломерулосклероз, в одном случае отмечен гломерулонефрит с минимальными изменениями.

У больных, находящихся в доазотемическом периоде ХГН, изолированный мочево-

й синдром (ИМС) имели 20 человек, у 31 пациента наблюдалась вторичная гипертензия (ВГ), нефротический синдром (НС) без гипертензии — у 3 человек, у 16 больных НС был в сочетании с ВГ. Все 10 больных азотемического периода имели ВГ, из них у 1 наблюдался также и НС.

Обследование проводилось до начала патогенетической терапии для исключения ее влияния на активность фосфолипазы А<sub>2</sub>.

У обследованных больных определяли общий уровень фосфолипидов (ОФЛ) плазмы и эритроцитов, а также фракции ФЛ: лизофосфатидилхолин (ЛФХ), сфингомиелин (СФМ), фосфатидилхолин (ФХ), фосфатидилсерин (ФС), фосфатидилэтаноламин (ФЭА). Использовалась экстракция ФЛ по методу Фолча с определением ФЛ методом Васьковского [3]. Микронослойную двухмерную хроматографию проводили на силикагеле марки КСК.

Параллельно у обследованных больных определяли общий уровень холестерина (ОХС), триглицериды (ТГ), холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) стандартными унифицированными методами. Концентрацию ХС ЛПНП рассчитывали общепринятым способом [19].

Контрольная группа состояла из 28 здоровых лиц, сопоставимая по полу и возрасту с группой обследованных больных.

Полученные результаты обрабатывали с помощью методов многомерной статистики, включая факторный и корреляционный анализ [4, 11].

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

Полученные результаты представлены в табл. 1–3. Как следует из табл. 1, в плазме крови больных с ХГН отмечено статистически достоверное повышение уровня ОХС, ТГ и ХС ЛПНП, тогда как содержание ХС ЛПВП снижается приблизительно на 30%. Количество ОФЛ и особенно СФМ и ЛФХ в плазме также достоверно увеличивается (в абсолютном содержании). Что же касается относительного содержания каждой фракции ФЛ, выражаемого в процентах, то отмечается перераспределение фракций ФЛ, состоящее в повышении процентного содержания ЛФХ и СФМ. Уровни ОФЛ эритроцитов, ФЭА и ФС при этом снижаются, тогда как концентрация ЛФХ в эритроцитах больных с ХГН значительно превышает нормальные величины. Представленные результаты о состоянии ФЛ-спектра плазмы крови и эритроцитов больных с ХГН были подвергнуты многофакторному анализу. В основу анализа результатов с помощью многомерной статистической обработки были положены ряд общепринятых допу-



шений, основанных на неравномерном распределении различных липидных компонентов в отдельных классах ЛП. Так, исходя из того, что ЛПОНП, в отличие от других ЛП, содержат большую часть ТГ [5], сделано допущение, что ТГ являются специфическим маркером именно этого класса ЛП. Маркерами ЛПНП и ЛПВП являются, соответственно, ХС ЛПНП и ХС ЛПВП [10, 19]. Учитывая тот факт, что ФЛ в плазме крови находятся в составе липопротеидов, каждый из классов которых характеризуется различным содержанием не только ФЛ, но также и ХС, и ТГ, факторный анализ ФЛ плазмы крови проводили с включением в него также и этих показателей. Тогда в случае, если фактор отражает конкретный класс ЛП, отдельные ФЛ этого фактора должны быть довольно жестко сцеплены с соответствующим липидным маркером (ТГ, ХС ЛПНП и ХС ЛПВП).

Проведенный многофакторный анализ выявил, что ФЛ плазмы крови структурированы в достаточно жесткую систему, основу которой составляют 4 фактора, объединяющие в единое целое показатели ФЛ-спектра на 94,7%. Качество модели, выраженное в виде канонического коэффициента корреляции (Rкан.) и отражающее ФЛ-спектр плазмы крови как единую систему, составляет при этом величину, равную 0,77, что, учитывая биологический характер изучаемого объекта и естественные ошибки метода определения, является достаточно высокой величиной.

В табл. 2 представлен структурный состав наиболее значимых 4 факторов плазмы крови, включающий, помимо ФЛ, также липидные показатели. Из этих данных следует, что в первом факторе, помимо общих ФЛ, наиболее значимы ФХ и СФМ (в абсолютном количестве), хотя значимость ФЭА и ЛФХ также достаточно высока. Относительное содержание всех ФЛ, за исключением, пожалуй, ЛФХ, не имеет практического значения при формировании этого фактора. Из стандартных показателей липидограммы с первым фактором ассоциируются ХС ЛПНП, в значительно меньшей степени — ТГ. Отсюда следует, что отмеченное нами в плазме крови больных с ХГН возрастание уровней ОФЛ, ФХ и СФМ связано, очевидно, с повышением количества ЛПНП.

Второй структурный фактор ФЛ плазмы крови также сформирован ФХ и СФМ, но он принципиально отличается

Таблица 1

Липидный спектр плазмы крови и эритроцитов у больных с ХГН ( $\bar{X} \pm m$ )

| Группы обследованных                                 | Плазма крови                                             |                   |                  |                  |                  |                  |                  |                                          |                  |                  |                 |                 |                 |
|------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|-------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------------------------------|------------------|------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
|                                                      | Фосфолипиды                                              |                   |                  |                  |                  |                  |                  | Показатели липидограммы, ммоль/л         |                  |                  |                 |                 |                 |
|                                                      | Абсолютное содержание, $\times 10^{-2}$ г/л              |                   |                  |                  |                  |                  |                  | Относительное содержание, %              |                  |                  |                 |                 |                 |
|                                                      | ОФЛ                                                      | ФХ                | СФМ              | ФЭА              | ЛФХ              | ФХ               | СФМ              | ФЭА                                      | ЛФХ              | ОХС              | ХС ЛПНП         | ХС ЛПВП         | ТГ              |
| Контрольная группа, n=28<br>Больные с ХГН, n=80<br>p | 208,30 $\pm$ 3,55                                        | 145,25 $\pm$ 2,66 | 39,09 $\pm$ 0,86 | 12,47 $\pm$ 1,05 | 11,23 $\pm$ 0,81 | 69,73 $\pm$ 0,36 | 18,82 $\pm$ 0,36 | 5,95 $\pm$ 0,47                          | 5,41 $\pm$ 0,37  | 4,94 $\pm$ 0,18  | 2,68 $\pm$ 0,27 | 1,32 $\pm$ 0,03 | 1,08 $\pm$ 0,06 |
|                                                      | 257,10 $\pm$ 7,02                                        | 171,49 $\pm$ 5,00 | 54,44 $\pm$ 1,96 | 1,44 $\pm$ 0,67  | 17,98 $\pm$ 0,77 | 67,13 $\pm$ 0,60 | 21,10 $\pm$ 0,44 | 4,78 $\pm$ 0,22                          | 7,13 $\pm$ 0,27  | 7,04 $\pm$ 0,31  | 5,39 $\pm$ 0,35 | 0,91 $\pm$ 0,04 | 2,21 $\pm$ 0,15 |
|                                                      | <0,001                                                   | <0,005            | <0,001           | >0,10            | <0,001           | <0,02            | <0,005           | <0,02                                    | <0,001           | <0,001           | <0,001          | <0,001          | <0,001          |
| Группы обследованных                                 | Эритроциты                                               |                   |                  |                  |                  |                  |                  |                                          |                  |                  |                 |                 |                 |
|                                                      | Абсолютное содержание фосфолипидов, $\times 10^{-2}$ г/л |                   |                  |                  |                  |                  |                  | Относительное содержание фосфолипидов, % |                  |                  |                 |                 |                 |
|                                                      | ОФЛ                                                      | ФХ                | СФМ              | ФЭА              | ЛФХ              | ЛФХ              | ФХ               | СФМ                                      | ФЭА              | ФХ               | СФМ             | ФЭА             | ЛФХ             |
|                                                      | ОФЛ                                                      | ФХ                | СФМ              | ФЭА              | ЛФХ              | ЛФХ              | ФХ               | СФМ                                      | ФЭА              | ФХ               | СФМ             | ФЭА             | ЛФХ             |
| Контрольная группа, n=28<br>Больные с ХГН, n=80<br>p | 255,09 $\pm$ 2,05                                        | 77,40 $\pm$ 0,91  | 65,29 $\pm$ 1,86 | 27,13 $\pm$ 1,01 | 80,65 $\pm$ 2,09 | 3,83 $\pm$ 0,35  | 30,29 $\pm$ 0,22 | 25,57 $\pm$ 0,66                         | 10,63 $\pm$ 0,38 | 31,49 $\pm$ 0,78 | 1,49 $\pm$ 0,14 | 2,84 $\pm$ 0,20 | <0,001          |
|                                                      | 226,36 $\pm$ 3,31                                        | 73,14 $\pm$ 1,54  | 63,47 $\pm$ 1,38 | 16,92 $\pm$ 0,92 | 65,93 $\pm$ 1,25 | 6,30 $\pm$ 0,43  | 32,22 $\pm$ 0,42 | 28,13 $\pm$ 0,43                         | 7,49 $\pm$ 0,38  | 29,21 $\pm$ 0,35 | 2,84 $\pm$ 0,20 | <0,001          | <0,001          |
|                                                      | <0,01                                                    | >0,10             | >0,10            | <0,001           | <0,01            | <0,001           | >0,05            | <0,002                                   | <0,001           | <0,005           | <0,001          | <0,001          | <0,001          |



Таблица 2

## Результаты факторного анализа ФЛ плазмы крови

| Факторные составляющие | Факторная нагрузка   |                      |                      |                      |
|------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
|                        | $\Phi_1$<br>(35,6 %) | $\Phi_2$<br>(24,9 %) | $\Phi_3$<br>(14,6 %) | $\Phi_4$<br>(11,2 %) |
| ФЛ общ.                | +0,967               | +0,135               | -0,119               | -0,070               |
| ФХ абс.                | +0,967               | -0,115               | +0,025               | +0,018               |
| СФМ абс.               | +0,752               | +0,647               | -0,083               | +0,004               |
| ФЭА абс.               | +0,406               | +0,177               | -0,096               | -0,866               |
| ЛФХ абс.               | +0,320               | +0,147               | -0,927               | -0,065               |
| ФХ отн.                | +0,083               | -0,793               | +0,483               | +0,331               |
| СФМ отн.               | +0,015               | +0,989               | -0,003               | +0,114               |
| ФЭА отн.               | -0,091               | +0,149               | +0,003               | -0,978               |
| ЛФХ отн.               | -0,201               | +0,096               | -0,955               | +0,009               |
| ТГ                     | +0,261               | -0,052               | +0,119               | -0,226               |
| ХС ЛПНП                | +0,514               | +0,157               | +0,238               | -0,051               |
| ХС ЛПВП                | +0,147               | +0,021               | +0,054               | -0,116               |

Таблица 3

## Результаты факторного анализа ФЛ эритроцитов

| Факторные составляющие | Факторная нагрузка   |                      |                      |                      |                     |
|------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|---------------------|
|                        | $\Phi_1$<br>(25,8 %) | $\Phi_2$<br>(23,4 %) | $\Phi_3$<br>(12,4 %) | $\Phi_4$<br>(10,7 %) | $\Phi_5$<br>(9,9 %) |
| ОФЛ                    | +0,255               | -0,379               | -0,074               | -0,782               | -0,302              |
| ФХ абс.                | -0,079               | +0,015               | -0,098               | -0,984               | -0,034              |
| СФМ абс.               | -0,110               | -0,003               | -0,156               | -0,433               | -0,860              |
| ЛФХ абс.               | -0,156               | +0,069               | +0,987               | +0,073               | +0,068              |
| ФС абс.                | +0,947               | -0,118               | -0,062               | -0,120               | +0,110              |
| ФЭА абс.               | +0,173               | -0,869               | -0,145               | -0,344               | -0,005              |
| ФХ отн.                | -0,429               | +0,491               | -0,091               | -0,625               | +0,321              |
| СФМ отн.               | -0,389               | +0,315               | -0,160               | +0,129               | -0,810              |
| ЛФХ отн.               | -0,056               | +0,126               | +0,954               | +0,215               | +0,135              |
| ФС отн.                | +0,955               | -0,013               | -0,033               | +0,100               | +0,193              |
| ФЭА отн.               | -0,010               | -0,897               | -0,117               | -0,625               | +0,321              |
| ТГ                     | -0,249               | +0,118               | -0,005               | +0,039               | +0,083              |
| ХС ЛПНП                | -0,093               | +0,075               | -0,005               | +0,034               | -0,023              |
| ХС ЛПВП                | +0,081               | +0,135               | -0,181               | -0,374               | -0,079              |

от первого тем, что на уровне этого фактора значимы не только абсолютное содержание СФМ, но в основном относительные величины ФХ и СФМ, причем с противоположным знаком. По-видимому, этот фактор отражает структурное перераспределение ФЛ внутри липопротеидной частицы в сторону увеличения относительного содержания СФМ и снижения доли ФХ. Учитывая тот факт, что СФМ является наиболее инертным в метаболическом смысле ФЛ [18] и, в отличие от ФХ, не может быть объектом воздействия фосфолипаз, можно утверждать, что такое перераспределение носит компенсаторный характер. Отсутствие значимости в составе второго фактора всех параметров липидограммы позволяет предположить, что распределение ФЛ в сторону увеличения процентного содержания СФМ имеет место во всех классах липопротеидов. Третий фактор в основном представлен ЛФХ. Как известно [15], боль-

шая часть ЛФХ в обычных условиях содержится в ЛПВП, где он образуется в результате действия фермента лецитинхолестеринацил-трансферазы (ЛХАТ). Кроме того, значительная часть ЛФХ связана также и с альбумином [15]. Но экскреция альбумина и ЛПВП с мочой у больных с ХГН, особенно при НС, значительно увеличивается [9]. Тем не менее, как видно из наших данных, уровень ЛФХ в плазме крови возрастает. При этом процентное отношение между ЛФХ и ФХ смещается в сторону ЛФХ. На основании изложенного выше, можно заключить, что повышение ЛФХ в плазме крови обусловлено активацией фосфолипазы  $A_2$  во всех классах липопротеидных частиц за некоторым исключением ЛПНП, так как взаимоотношения ЛФХ и ХС ЛПНП носят противоположный характер (см. табл. 2).

Наконец, 4-й фактор системы ФЛ плазмы крови представлен ФЭА. Из показателей липидограммы в этом факторе имеют значение только ТГ, причем с тем же знаком, что и ФЭА. Кроме того, корреляционный анализ также указывает на взаимосвязь ФЭА плазмы с ТГ ( $r = +0,43$ ,  $p < 0,01$ ). Поскольку ТГ являются маркером ЛПОНП, можно заключить, что ФЭА плазмы крови у больных с ХГН содержится в основном в ЛПОНП, что подтверждается и другими авторами [15].

В табл. 3 представлены данные о факторах, определяющих структуру ФЛ эритроцитов. Структурированность ФЛ эритроцитов как единой системы, если исходить из канонического коэффициента корреляции, равного 0,79, выражена в значительной степени. Система ФЛ эритроцитов включает в себя пять наиболее значимых факторов, которые фактически представлены отдельными классами ФЛ. При этом, 1-й и 2-й факторы отражают состав внутренней поверхности липидного бислоя мембраны, а остальные — состав наружной поверхности. Как видно из представленных данных, ОФЛ связаны со всеми факторами эритроцитов, за исключением фактора 3, но сильнее всего с фактором 4, где ведущую роль играет ФХ. Из данных табл. 3 также следует, что из показателей липидограммы с эритроцитарными фосфолипидами ассоциированы только ХС ЛПВП в составе 4-го фактора, где наибольшую роль играет ФХ, и в меньшей мере — ТГ, входящие в состав 1-го фактора, представленного в основном фосфатидилсеринном. При этом важно, что ФС и ТГ в составе 1-го фактора имеют противоположные знаки, а ФХ и ХС ЛПВП в составе 4-го фактора имеют одинаковый знак, что отражает однонаправленность в процессах их метаболизма. Представленные данные факторного анализа



подтверждаются также наличием корреляционной зависимости между ТГ и ФС ( $r = -0,43$ ,  $p < 0,01$ ) и между ХС ЛПВП и ФХ ( $r = +0,34$ ,  $p < 0,01$ ). Корреляционной взаимосвязи ХС ЛПВП с другими ФЛ эритроцитов не выявлено, тогда как ТГ коррелируют, помимо ФС, также и с ФЭА ( $r = -0,36$ ,  $p < 0,01$ ). Важно отметить наличие положительной корреляции между ФСэр и ФЭАэр ( $r = +0,38$ ,  $p < 0,001$ ). Как и в плазме крови, ЛФХ представляет собой самостоятельный фактор, не связанный с другими ФЛ эритроцитов и не имеющий существенных корреляционных взаимосвязей ни с одним из исследованных показателей.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

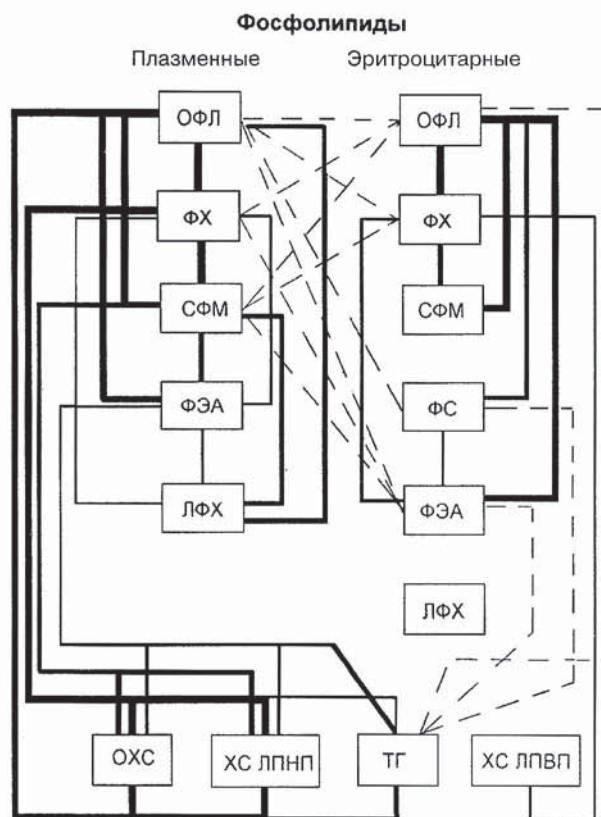
Детальное обсуждение изменений ФЛ спектра плазмы и эритроцитов и их роли в патогенезе ХГН проведено нами ранее [7, 13]. В данной работе основная задача сводится к тому, чтобы с помощью методов многомерной статистики (метод главных компонент, канонический корреляционный анализ) попытаться выяснить взаимосвязь между отдельными классами липидов крови, в частности, установить, в какие липопротеидные комплексы встраиваются отдельные представители ФЛ, а также выяснить возможность взаимообмена фосфолипидов между плазмой и эритроцитами.

По нашему мнению, ответ на первый вопрос в определенной степени дает проведенный факторный анализ. Как следует из представленных данных, можно с достаточной достоверностью считать, что повышение в плазме крови уровня ОФЛ, ФХ и СФМ сопряжено в первую очередь с нарастанием ЛПНП. Кроме того, результаты факторного анализа свидетельствуют о возможности структурного перераспределения ФЛ внутри всех липопротеидных частиц: уменьшения доли ФХ за счет возрастания СФМ, что носит явно компенсаторный характер, так как СФМ, в отличие от ФХ, является наиболее инертным ФЛ и не подвержен расщеплению фосфолипазой  $A_2$  в силу особенностей химического строения. О том, что активация фосфолипазы  $A_2$  играет существенную роль в патогенезе липидных нарушений у больных с ХГН, свидетельствует и нарастание уровня ЛФХ.

Ответ на второй вопрос может дать, по-видимому, детальный корреляционный анализ, результаты которого представлены на рисунке. Как следует из рисунка, между отдельными представителями плазменных и эритроцитарных ФЛ, а также показателей липидограммы имеются множественные корреляционные взаимосвязи. Так, уровни ОФЛ имеют высокие по-

ложительные коэффициенты корреляции с большинством отдельных классов ФЛ как в плазме крови, так и в эритроцитах, за исключением ЛФХ эритроцитов. Это представляется вполне естественным, так как отдельные классы ФЛ формируют их общий уровень. Вместе с тем, между плазменными и эритроцитарными ФЛ обнаружена отрицательная корреляционная связь, что указывает на возможность использования фрагментов мембранных ФЛ, за исключением ЛФХ и СФМ, для синтеза фосфолипидного слоя ЛП плазмы крови.

В пределах плазменных ФЛ обращает на себя внимание 3 корреляции, неслучайный характер которых требует дополнительного объяснения. Это взаимозависимость между ФХ и ФЭА ( $r = +0,38$ ,  $p < 0,005$ ), которая, по всей вероятности, отражает возможность синтеза ФХ из ФЭА в печени путем реакции метилирования. Аналогичным образом можно объяснить и взаимосвязь между СФМ и ФЭА ( $r = +0,44$ ,  $p < 0,005$ ), поскольку остаток холина в СФМ также может возникать в результате метилирования этаноламина в составе ФЭА и дальнейшего его включения в СФМ.



Корреляционные взаимосвязи между фосфолипидами и показателями липидограммы.

Положительные взаимосвязи обозначены сплошными линиями: максимально толстые —  $r = + (0,50-0,94)$ ,  $p < 0,00$ ; средней толщины —  $r = + (0,40-0,50)$ ,  $p < 0,001$ ; тонкие —  $r = + (0,25-0,39)$ ,  $p < 0,01$ . Отрицательные взаимосвязи обозначены пунктиром:  $r = - (0,25-0,39)$ ;  $p < 0,01$ .



Наличие корреляции между СФМ и ЛФХ ( $r = +0,40$ ,  $p < 0,005$ ) можно трактовать двояким образом: во-первых, с химической точки зрения, вполне вероятно предположить возможность переноса холинового остатка из ЛФХ в состав СФМ в процессе его синтеза; во-вторых, с физиологической точки зрения, логично предположить, что сам факт накопления ЛФХ, обладающего мембранотоксичным действием, стимулирует синтез СФМ — наиболее инертного ФЛ, не подвергающегося воздействию фосфолипазы  $A_2$ , что стабилизирует фосфолипидный слой липопротеидного комплекса.

Как в плазме, так и в эритроцитах отмечена высокая корреляционная взаимосвязь между ФХ и СФМ (для плазмы  $r = +0,66$ ,  $p < 0,0001$ ; для эритроцитов  $r = +0,49$ ,  $p < 0,001$ ). По нашему мнению, она также обусловлена возможностью обмена холином между этими двумя ФЛ.

Корреляционный анализ между отдельными представителями эритроцитарного пула ФЛ показал наличие двух взаимосвязей: между ФС и ФЭА ( $r = +0,38$ ,  $p < 0,005$ ), а также между ФХ и ФЭА ( $r = +0,34$ ,  $p < 0,01$ ). Первая зависимость отражает возможность синтеза ФЭА из ФС путем реакции декарбоксилирования, вторая — способность к синтезу ФХ из ФЭА с помощью реакции метилирования.

Высокая интенсивность реакции метилирования ФЭА в составе мембранных структур объясняет, на наш взгляд, истощение ФЛ внутренней части липидного бислоя и длительную сохранность уровня наружных ФЛ. Однако, чтобы поддерживать этот процесс, необходима, как известно, активная форма метионина — S-аденозилметионин. На этом этапе происходит сопряжение обмена ФЛ с обменом белков. О глубокой взаимосвязи между обменом ФЛ и белковым метаболизмом свидетельствуют также обнаруженные нами корреляции между такими показателями, как содержание ФЛ в эритроцитах и уровень альбуминемии и суточной протеинурии. Так, величина коэффициента корреляции  $r$  составила: для альбумина сыворотки крови и ОФЛ эритроцитов  $+0,67$  ( $p < 0,001$ ) и для суточной потери белка и ОФЛ эритроцитов  $-0,38$  ( $p < 0,05$ ).

На рисунке представлены также результаты корреляционного анализа взаимосвязи ФЛ плазмы и эритроцитов с показателями липидограммы крови. Как следует из этого рисунка, накопление ОФЛ в плазме крови коррелирует с уровнем ХС, ХС ЛПНП и ТГ, но не с концентрацией ХС ЛПВП. Таким образом, можно считать, что нарастание ОФЛ в плазме крови используется для синтеза атерогенных ЛП, точнее — их фосфолипидного слоя. При этом уровень ФХ плазмы коррелирует с ХС, ХС ЛПНП

и ТГ, уровень СФМ — с ХС ЛПНП и ТГ, а уровень ФЭА — в основном с ТГ. Между эритроцитарными ФЛ и содержанием ТГ имеется отрицательная корреляционная связь — следовательно, их фрагменты используются в основном для формирования ФЛ-слоя ЛПОНП.

Наконец, особое место занимает корреляционная взаимосвязь ХС ЛПВП с ФХ эритроцитов ( $r = +0,34$ ,  $p < 0,01$ ). Исходя из положительного характера этой корреляции, можно полагать, что высокий уровень ЛПВП сочетается с таким же высоким уровнем ФХ мембран, и, следовательно, ЛПВП обладают мембраностабилизирующим эффектом, в дополнение в антиатерогенному действию. Возможно, что ФЛ, входящие в состав ЛПВП, используются в организме для синтеза мембранных ФЛ.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данном исследовании нами использован системный подход, позволяющий рассматривать многочисленные параметры состояния системы в их сложной взаимосвязи, обеспечивающей согласованное функционирование всех ее звеньев. Использование факторного и корреляционного анализа для выявления многочисленных взаимодействий в системе различных плазменных и мембранных ФЛ позволило установить, что изменения в содержании отдельных классов ФЛ плазмы крови у больных с ХГН ассоциированы с количественными сдвигами липопротеидного спектра плазмы крови, преимущественно в сторону атерогенных фракций. Установлено также, что между плазменными и мембранными ФЛ имеются в основном отрицательные корреляционные взаимосвязи, что позволяет предполагать использование мембранных ФЛ для формирования фосфолипидного слоя липопротеидов. Вместе с тем, ЛПВП, по-видимому, составляют исключение, так как являются донорами для синтеза мембранных ФЛ. Сильно выраженные корреляционные взаимосвязи между отдельными представителями ФЛ как в пределах плазменного, так и эритроцитарного пулов, предполагают интенсивные метаболические процессы, такие, как обмен холином между ФХ, СФМ и ЛФХ, а также реакция метилирования ФЭА в ФХ.

В данной работе не приведены результаты расчета насыщенности ЛП плазмы фосфолипидами, что обычно выражается величиной отношения ФЛ/ХС, однако и так очевидно, что это отношение у больных с патологией почек существенно снижено. Несмотря на повышение уровня ФЛ в плазме крови, можно считать, что стимуляция синтеза ХС и ТГ происходит с заметным опережением синтеза ФЛ.



Возможно, одна из причин отставания синтета ФЛ лежит в нарушениях белкового обмена, что в первую очередь обусловлено потерей белка с мочой.

Таким образом, нарушения в составе ФЛ крови у больных с ХГН носят системный характер и тесно связаны с другими нарушениями липидного и белкового метаболизма.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Акалаев Р.Н., Абидов А.А., Левицкий Э.Р. Активность эндогенных фосфолипаз эритроцитов и уровень ПОЛ у больных с ХПН // Тер. арх.—1992.—Т. 64, № 1.—С. 57—58.
2. Жмуров В.А., Крылов В.И., Петрушина А.Д. Влияние антиоксидантов и мисклерона на процессы дестабилизации клеточных мембран при нефритах у детей // Вопр. мед. химии.—1987.—Т. 33, вып. 1.—С. 40—43.
3. Кейтс М. Техника липидологии: Пер. с англ.—М.: Мир, 1975.—312 с.
4. Ким Дж.-О., Мьюллер Ч.У., Клекка У.Р. и др. Факторный, дискриминантный и кластерный анализ: Пер. с англ.—М.: Финансы и статистика, 1989.—230 с.
5. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Типы гиперлипидемий, их связь с атеросклерозом и лечение // Кардиология.—1972.—Т. 12, № 6.—С. 133—149.
6. Крылов В.И., Петрушина А.Д., Морев Г.В. и др. Роль нарушений структуры клеточных мембран в формировании гормонрезистентных вариантов заболеваний почек у детей // Вопр. мед. химии.—1987.—Т. 33, вып. 4.—С. 22—24.
7. Куликова А.И., Митрофанова О.В., Козлов В.В., Барановская С.В. Изменение фракционного состава фосфолипидов эритроцитов и плазмы крови у больных с хроническим гломерулонефритом // Нефрология.—1998.—Т. 2, № 1.—С. 37—41.
8. Неверов Н.И., Иванов А.А., Севергина Э.С. и др. Морфологические аспекты нефротической гиперлипидемии // Тер. арх.—1991.—Т. 63, № 6.—С. 32—37.
9. Неверов Н.И., Никитина Е.А. Липидурия при нефротическом синдроме // Тер. арх.—1992.—Т. 64, № 6.—С. 16—18.
10. Поликарпова Л.И. Липопротеиды высокой плотности плазмы крови и дисальфалипидемии (обзор) // Вопр. мед. химии.—1981.—Т. 27, вып. 5.—С. 579—590.
11. Поллард Дж. Справочник по вычислительным методам статистики: Пер. с англ.—М.: Финансы и статистика, 1982.—344 с.
12. Рябов С.И. Современное представление о хронической почечной недостаточности // Лечение ХПН / Под ред. С.И.Рябова.—СПб.: Фолиант, 1997.—С. 23—25.
13. Рябов С.И., Куликова А.И., Митрофанова О.В. Фосфолипиды крови больных с различными клиническими проявлениями хронического гломерулонефрита // Тер. арх.—1995.—Т. 67, № 2.—С. 51—54.
14. Смирнова Н.Н., Сергеева К.М., Маслова М.Н., Флеоров М.А. Взаимосвязь структурно-функционального состояния биомембран с парциальными функциями почек при гломерулонефрите у детей и подростков // Нефрология.—1998.—Т. 2, № 1.—С. 47—52.
15. Торховская Т.И., Лобова Е.Н., Левитова Е.Н. Некоторые изменения в составе фосфолипидов липопротеидов сыворок крови у больных атеросклерозом // Кардиология.—1976.—Т. 16, № 2.—С. 46—49.
16. Тугушева Ф.А., Куликова А.И., Зубина И.М. Перекисное окисление липидов и антиоксидантная защита у больных гломерулонефритом с нефротическим синдромом // Нефротический синдром / Под ред. С.И.Рябова.—СПб.: Гиппократ, 1992.—С. 100—115.
17. Тугушева Ф.А., Куликова А.И., Зубина И.М. Особенности перекисного окисления липидов крови больных хроническим гломерулонефритом в стадии нарушения функции почек на фоне нефротического синдрома // Вопр. мед. химии.—1993.—Т. 39, вып. 3.—С. 18—21.
18. Шонет С.В. Механизм обновления липидов в мембране эритроцитов // Мембраны и болезнь / Под ред. В.Ф.Антонова.—М., 1980.—С. 76—79.
19. Энциклопедия клинических лабораторных тестов / Под ред. Н.Тиц.—М.: Лабинформ, 1997.—С. 508.
20. Anderson S., King A.J., Brenner B.M. Hyperlipidemia and glomerulosclerosis: An alternative view point // Amer. J. Med.—1990.—Vol. 87.—P. 34—38.
21. Keane W.F., Kasiske E.L., O'Donnell M.D. Lipids and progressive glomerulosclerosis // Amer. J. Nephrol.—1988.—Vol. 8.—P. 261—271.
22. Oshawa H., Yamabe H., Ozawa K. et al. Intraglomerular sclerosis in the rat // Nephron.—1988.—Vol. 50.—P. 66—71.

Поступила в редакцию 19.06.98 г.



© Коллектив авторов. 1998  
УДК 616.61-003.4-06:61-008.64-036.12

*С.Х.Аль-Шукри, В.Н.Ткачук, Е.Т.Голощанов*

## СИСТЕМА ГЕМОСТАЗА И ФИБРИНОЛИЗ ПРИ ПОЛИКИСТОЗЕ ПОЧЕК, ОСЛОЖНЕННОМ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

*S.Kh.Al-Shukri, V.N.Tkachuk, E.T.Goloshchapov*

## THE HEMOSTASIS SYSTEM AND FIBRINOLYSIS IN POLYCYSTIC KIDNEY DISEASE COMPLICATED BY CHRONIC RENAL FAILURE

Клиника урологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова, Россия

### РЕФЕРАТ

При поликистозе почек часты почечные кровотечения, гематурия, причина которых в нарушении динамической функции тромбоцитов, как следствие дегенерации почечной паренхимы и связанной с ней ХПН. Предлагается в комплексе лечебных мер при гематурии у больных с нефрополикистозом использовать средства, активизирующие адгезию и агрегацию тромбоцитов, усиливающие ретракцию кровяного сгустка, при этом следует полностью исключить дезагреганты и фибринолитики.

**Ключевые слова:** поликистоз почек, хроническая почечная недостаточность, гемостаз, фибринолиз.

### ABSTRACT

Polycystosis of the kidney is often accompanied by renal hemorrhage, hematuria caused by disturbance of the dynamic function of thrombocytes resulting from degeneration of the kidney parenchyma and chronic renal failure associated with it. The authors propose to include in the complex of medical measures for hematuria in patients with nephropolycystosis the medicines activating adhesion and aggregation of thrombocytes intensifying retraction of the blood clot while desaggregating substances and fibrinolytics should be completely excluded.

**Key words:** kidney polycystosis, chronic renal failure, hemostasis, fibrinolysis.

### ВВЕДЕНИЕ

Часто первым проявлением нефрополикистоза является гематурия, повторяющаяся периодически на протяжении всей жизни больных. У части больных почечное кровотечение может явиться даже причиной нефрэктомии [2]. Предрасполагающим моментом к возникновению почечной геморрагии у больных с поликистозом почек является как гипертония [10], так и системные нарушения свертывания крови на фоне хронической почечной недостаточности [1, 3, 11].

О влиянии ХПН на гемокоагуляцию писали многие авторы [2, 5, 6, 9, 12]. Н.А.Лопаткин и соавт. [5] отметили разнонаправленность параметров гемокоагуляции по мере усугубления ХПН. Геморрагические осложнения являются ведущими у больных с нефрополикистозом с III и IV стадиями ХПН по классификации Н.А.Лопаткина [4], они отмечаются в виде гематурии, подкожных и внутренних кровоизлияний, кровоточивости слизистых оболочек, маточных кровотечений. У большинства пациентов с нефрополи-

кистозом выявляется анемия, которая является следствием как сниженного эритропоэза при ХПН, так и рецидивирующей интенсивной гематурии в связи с нарушениями гемостаза.

Изучению системы гемостаза при поликистозе почек не уделено должного внимания. Характер коагулопатий при нефрополикистозе мало изучен, поэтому и терапия, направленная на остановку почечного кровотечения у больных, осуществляется без должного патогенетического обоснования.

Больные с поликистозом почек являются уникальным объектом для изучения влияния ткани почек на систему гемостаза в связи с неременной двусторонностью патологического процесса, необратимостью явлений ХПН и выраженной схожестью клинического течения заболеваний у разных пациентов [2, 7–9].

Учитывая научный и практический интерес к проблеме коррекции нарушений в системе гемостаза при нефрополикистозе, существует необходимость комплексного анализа ее состояния с учетом степени выраженности ХПН.



Динамика показателей состояния системы гемостаза при нарастании явлений недостаточности почек у больных с нефрополикистозом может быть характерной и для других урологических заболеваний, осложняющихся ХПН [9, 10]. Это представляет возможность, с определенной степенью абстракции, использовать установленную закономерность для прогнозирования направленности и оценки скорости нарастания хронической почечной недостаточности.

#### ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Комплексная оценка состояния системы гемостаза была произведена у 28 больных с нефрополикистозом, среди обследованных преобладали женщины — 22 (78,5%), мужчин было 6 (21,5%).

Обследованные больные имели различные стадии ХПН, у 5 (17,8%) больных была латентная стадия ХПН, у 7 (25,0%) — компенсированная, 12 (42,9%) больных с нефрополикистозом обследованы в интермиттирующей и 4 (14,3%) — в терминальной стадиях ХПН. Средний уровень креатинина составил  $0,29 \pm 0,12$  ммоль/л. Больные с поликистозом были обследованы при латентной фазе хронического пиелонефрита. Из сопутствующих заболеваний у 3 (10,7%) больных были почечные камни, которые располагались в чашечках и не нарушали оттока мочи, у 5 (17,8%) пациентов имелись анамnestические данные о язвенной болезни желудка. Для контроля обследованы 30 доноров обоего пола.

Наблюдаемые нами больные подвергались клиническому, лабораторному, эндоскопическому, радиологическому и рентгенологическому методам исследования, которые позволяли на современном уровне дать морфофункциональную характеристику почек. Специальные исследования включали изучение системы гемостаза с учетом отдельных его звеньев: тромбоцитарного, гемокоагуляционного и сосудистого, у всех больных определяли фибринолитическую активность крови и мочи, анализировали состояние антикоагулянтной активности мочи.

Состояние тромбоцитарного гемостаза изучено с учетом числа тромбоцитов, определяемого по методу А.П.Власовой, адгезивности тромбоцитов на стекловолокне — по Т.А.Одесской, агрегацию тромбоцитов исследовали по методу Вогна на агрегометре «БИАН АТ-1» с АДФ  $10^{-5}$  фирмы «Реанал». Для косвенного определения динамической функции тромбоцитов и способности их к участию в тромбообразовании осуществляли двойное тромбоэластографирование плазмы, бедной и богатой тромбоцитами с вычислением коэффициента ( $K_{\text{ТЭГ}}$ ) с обратнo пропорциональной зависимостью по

методу О.В.Епимаховой и А.В.Сумарокова. Гемокоагуляционное звено системы гемостаза оценивали по коагулограмме, содержащей 10 тестов, и тромбоэластограмме, записываемой на аппарате «Тромб-2», с показателей которой получали 6 параметров.

В коагулограмму включены следующие показатели: 1) время свертывания крови (ВСК) по Ли-Уайту; 2) время рекальцификации (ВР) по Бердергофу и Рокка; 3) протромбиновый индекс (ПИ) по методу Квика в модификации В.Н.Туголукова; 4) толерантность плазмы к гепарину (ТПГ) по методу Зигга; 5) ретракция кровяного сгустка (РКС) по методу Б.И.Кузника и М.А.Котовщиковой; 6) тромбиновое время (ТВ) по Сирмаи; 7) свободный гепарин (СГ) по методу Сирмаи; 8) концентрация фибриногена (ФГ) по Р.А.Рутберг; 9) антитромбин-III (АТ-III) по методу Conard; 10) фибринолитическая активность крови (ФАК) по М.А.Котовщиковой и Б.И.Кузнику. Состояние сосудистого звена системы гемостаза и микроциркуляции исследовали методом конъюнктивальной биомикроскопии. Для оценки состояния микроциркуляции в сосудах бульбарной конъюнктивы использовали принцип изучения по трем направлениям: 1) периваскулярные изменения; 2) изменения сосудов; 3) внутрисосудистые изменения (Л.Т.Малая). Количественную оценку нарушений микроциркуляции проводили с помощью конъюнктивального индекса по схеме, за основу которой принята система балльной оценки критериев В.С.Волкова и соавт. Вычисляли периваскулярный ( $KI_1$ ), сосудистый ( $KI_2$ ), внутрисосудистый ( $KI_3$ ) и общий ( $KI_0$ ) конъюнктивальные индексы. Изучали антикоагулянтную и фибринолитическую активность мочи. Фибринолитическую активность мочи (ФАМ) определяли по оригинальному методу Е.Т.Голощапова (1986), основанному на гравиметрической характеристике фибринового сгустка, полученного из плазмы исследуемого до- и после его термостатирования в аутомоче. Антикоагулянтную активность мочи (ААМ) определяли собственным методом Е.Т.Голощапова (1987), основанным на последовательной записи тромбоэластограмм плазмы исследуемого с физиологическим раствором и аутомочой с последующим сравнением полученных площадей тромбоэластограмм за одинаковое время и вычислением индекса ААМ. Для подтверждения достоверности полученных данных весь материал подвергнут математической обработке. Вычисляли среднюю арифметическую величину изучаемого показателя ( $\bar{X}$ ), среднеквадратическое отклонение ( $S$ ), среднюю ошибку средней ( $m$ ), коэффициент вариаций ( $V$ ), парную корреляцию ( $r$ ), множественную корреляцию ( $R$ ), эксцесс, асимметрию,



дисперсию, значение F-критерия Фишера, частный коэффициент корреляции.

Наряду с традиционными статистическими методами обработки медицинских наблюдений, которые часто не учитывают специфику каждого конкретного случая, использованы способы оценки ареала разброса значений функций на двойных диаграммах. Кривые, ограничивающие область существования показателей на диаграммах, служат не только математической характеристикой самого ареала, но и позволяют выявлять различные, ранее проанализированные патологические состояния.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В табл. 1 представлена сравнительная характеристика основных показателей системы гемостаза у больных с поликистозом почек и лиц контрольной группы. При сравнении показателей, характеризующих состояние системы гемостаза у больных с нефрополикистозом и лиц контрольной группы, отмечены некоторые существенные отклонения. Так, значительно было укорочено время рекальцификации (ВР) ( $p < 0,01$ ), вдвое увеличена концентрация фибриногена ( $p < 0,001$ ), при этом укорочено тромбиновое время (ТВ) ( $p < 0,001$ ), что указывает на усиление активности гемокоагуляционного зве-

на системы гемостаза. У больных с поликистозом почек было значительно снижено содержание антитромбина-III (АТ-III) и фибринолитической активности крови (ФАК), в связи с чем была повышена вероятность внутрисосудистого тромбообразования. Наряду с этим у больных с поликистозом оказалась существенно сниженной ( $p < 0,001$ ) ретракция кровяного сгустка и значительно ( $p < 0,001$ ) нарушены адгезия и агрегация тромбоцитов. Представленные сведения позволяют заключить, что состояние первичного, сосудисто-тромбоцитарного гемостаза у больных с нефрополикистозом снижено, а гемокоагуляционное звено имеет усиленную активность. Следовательно, повышенная кровоточивость при нефрополикистозе обусловлена нарушением динамической функции тромбоцитов и требует патогенетически направленной терапии.

Проанализирована взаимосвязь состояния системы гемостаза у больных с нефрополикистозом со степенью выраженности ХПН. В табл. 2 рассмотрено влияние ХПН на коагуляционное звено системы гемостаза, при этом использованы показатели тромбоэластограммы (ТЭГ). Из показателей табл. 2 следует, что при нарастании ХПН у больных с нефрополикистозом отмечается укорочение времени реакции «Г». Так, если при латентной стадии ХПН этот показатель был равен  $688,3 \pm 19,9$  с, то при компенсированной —  $528,6 \pm 21,7$  с ( $p < 0,05$ ), а у больных с интермиттирующей —  $477,7 \pm 16,0$  с ( $p < 0,001$ ) и с терминальной —  $418,8 \pm 27,1$  с ( $p < 0,01$ ).

Время образования сгустка «К», равное в контрольной группе  $295,4 \pm 8,8$  с, при латентной стадии ХПН составило  $273,8 \pm 8,0$  ( $p > 0,05$ ), у больных с компенсированной стадией —  $209,5 \pm 10,6$  с ( $p < 0,05$ ), при интермиттирующей стадии —  $105,7 \pm 9,3$  с ( $p < 0,001$ ) и при терминальной стадии ХПН —  $201,4 \pm 7,6$  с ( $p < 0,001$ ).

В соответствии со стадиями ХПН максимальная амплитуда ТЭГ — «та» — составила  $50,6 \pm 2,7$ ,  $54,4 \pm 3,7$ ,  $58,1 \pm 2,2$  и  $41,1 \pm 3,0$  мм.

По мере нарастания ХПН у больных с нефрополикистозом отмечалось увеличение концентрации фибриногена. Если в контрольной группе уровень фибриногена составил  $2,79 \pm 0,11$  г/л, то у больных с латентной стадией ХПН —  $4,19 \pm 0,21$  г/л ( $p < 0,001$ ), с компенсированной —  $5,48 \pm 0,17$  г/л ( $p < 0,001$ ), с интермиттирующей —  $6,17 \pm 0,22$  г/л ( $p < 0,001$ ), что позволяет сделать вывод о нарастании гиперкоагуляции.

Известно, что при нефрополикистозе некоторые авторы [3, 11] выявляли нару-

Таблица 1

**Сравнительная характеристика основных показателей системы гемостаза у больных с нефрополикистозом и здоровых лиц ( $\bar{X} \pm m$ )**

| Показатели системы гемостаза          | Больные с нефрополикистозом, n = 28 | Здоровые лица, n = 30 | p        |
|---------------------------------------|-------------------------------------|-----------------------|----------|
| Время свертывания крови, с            | $491,6 \pm 26,1$                    | $491,0 \pm 18,3$      | $>0,05$  |
| Время рекальцификации, с              | $91,0 \pm 4,2$                      | $110,2 \pm 5,2$       | $<0,01$  |
| Протромбиновый индекс, %              | $69,7 \pm 2,3$                      | $96,1 \pm 1,7$        | $<0,01$  |
| Фибриноген, г/л                       | $5,62 \pm 0,31$                     | $2,79 \pm 0,11$       | $<0,001$ |
| Свободный гепарин, с                  | $12,0 \pm 2,2$                      | $12,8 \pm 0,7$        | $>0,05$  |
| Тромбиновое время, с                  | $19,0 \pm 2,3$                      | $30,1 \pm 1,2$        | $<0,01$  |
| Антитромбин-III, %                    | $64,8 \pm 2,8$                      | $92,5 \pm 3,9$        | $<0,001$ |
| Число тромбоцитов, $10^9$ /л          | $250,6 \pm 31,1$                    | $235,3 \pm 15,8$      | $>0,05$  |
| Ретракция кровяного сгустка, %        | $42,2 \pm 0,7$                      | $66,1 \pm 0,8$        | $<0,001$ |
| Адгезия тромбоцитов на с/в, %         | $14,7 \pm 1,8$                      | $31,4 \pm 1,7$        | $<0,001$ |
| Агрегация тромбоцитов с АДФ $10^{-5}$ | $39,3 \pm 3,1$                      | $56,1 \pm 1,9$        | $<0,001$ |
| Индекс коагуляции                     | $0,40 \pm 0,02$                     | $0,27 \pm 0,01$       | $<0,001$ |
| Фибринолитическая активность крови, % | $5,84 \pm 0,81$                     | $12,7 \pm 0,9$        | $<0,001$ |
| Конъюнктивный индекс, $KI_0$          | $5,63 \pm 0,40$                     | $3,27 \pm 0,23$       | $<0,001$ |



Таблица 2

**Коагуляционное звено гемостаза у больных с поликистозом почек  
при различных стадиях ХПН**

| Группы<br>сравнения       | Общие показатели |                                                     | Тромбозластограмма                               |                                               |                                              |                                               |
|---------------------------|------------------|-----------------------------------------------------|--------------------------------------------------|-----------------------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------|
|                           | Число<br>«п»     | Статисти-<br>ческие<br>показатели                   | Время<br>реакции<br>«г», с                       | Время<br>образования<br>сгустка «к», с        | Максимальная<br>амплитуда,<br>«та»           | Уровень<br>фибрино-<br>гена, г/л              |
| Контрольная               | 30               | $\bar{X} \pm m$                                     | 693,5±17,9                                       | 295,4±8,8                                     | 45,4±1,9                                     | 2,79±0,11                                     |
| Латентная ХПН             | 5                | $\bar{X} \pm m$<br>$p_1$                            | 688,3±19,9<br>>0,05                              | 273,8±8,0<br>>0,05                            | 50,6±2,7<br>>0,5                             | 4,19±0,21<br><0,1                             |
| Компенсиро-<br>ванная ХПН | 7                | $\bar{X} \pm m$<br>$p_1$<br>$p_2$                   | 528,6±21,7<br><0,05<br><0,001                    | 209,5±10,6<br><0,05<br><0,001                 | 54,4±3,7<br><0,05<br>>0,05                   | 5,48±0,17<br><0,00<br><0,01                   |
| Интермитти-<br>рующая ХПН | 12               | $\bar{X} \pm m$<br>$p_1$<br>$p_2$<br>$p_3$          | 477,7±16,0<br><0,001<br><0,001<br><0,05          | 105,7±9,3<br><0,001<br><0,001<br><0,01        | 58,1±2,2<br><0,00<br><0,05<br>>0,05          | 6,11±0,22<br><0,001<br><0,001<br><0,05        |
| Терминальная<br>ХПН       | 4                | $\bar{X} \pm m$<br>$p_1$<br>$p_2$<br>$p_3$<br>$p_4$ | 418,8±27,1<br><0,001<br><0,001<br><0,01<br>>0,05 | 201,4±7,6<br><0,001<br><0,05<br>>0,1<br><0,05 | 41,1±3,0<br>>0,05<br><0,05<br><0,02<br><0,01 | 6,17±0,30<br><0,01<br><0,01<br><0,02<br>>0,05 |

Примечание.  $p_1$  — различие с контрольной группой;  $p_2$  — различие с группой больных, имеющих латентную стадию ХПН;  $p_3$  — различие с показателями больных с компенсированной ХПН;  $p_4$  — различие с показателями интермиттирующей стадии ХПН.

шение динамической функции тромбоцитов, однако вопрос о сочетании стадии ХПН с изменением числа, адгезии и агрегации тромбоцитов не нашел отражения в литературе. В табл. 3 приведены данные о состоянии тромбоцитарного гемостаза у больных с нефрополикистозом в зависимости от стадии ХПН.

Длительность кровотечения у больных с нефрополикистозом оказалась усиленной при интермиттирующей и терминальной стадиях ХПН, она была равной, соответственно, 240,0±12,7 и 263,7±14,5 с ( $p<0,05$ ).

Наибольшие отклонения в состоянии динамической функции тромбоцитов имели место

Число тромбоцитов у больных с нефрополикистозом с латентной стадией ХПН было ниже контрольного уровня ( $p<0,001$ ) и сочеталось с незначительным увеличением времени длительности кровотечения ( $p>0,05$ ) несмотря на то, что адгезия тромбоцитов была существенно снижена и составляла 17,6±0,9% ( $p<0,01$ ), а агрегация — 46,7±2,2% ( $p<0,01$ ). При компенсированной стадии ХПН не было отмечено изменения числа тромбоцитов ( $p>0,05$ ), длительности кровотечения ( $p>0,05$ ) и агрегации тромбоцитов ( $p>0,05$ ), однако, адгезия тромбоцитов была значительно снижена ( $p<0,001$ ) и составляла 16,5±2,8%.

Таблица 3

**Показатели тромбоцитарного гемостаза у больных с поликистозом почек  
на фоне хронической почечной недостаточности**

| Группы<br>обследованных                                  | Число<br>обследо-<br>ванных, п | Статистические<br>показатели                        | Число<br>тромбоцитов,<br>10 <sup>9</sup> /л     | Длительность<br>кровотечения,<br>с               | Адгезия<br>на с/в, %                         | Агрегация<br>с АДФ<br>10 <sup>-5</sup> , %      |
|----------------------------------------------------------|--------------------------------|-----------------------------------------------------|-------------------------------------------------|--------------------------------------------------|----------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| Контрольная                                              | 30                             | $\bar{X} \pm m$                                     | 235,0±15,8                                      | 185,7±11,1                                       | 31,4±1,7                                     | 56,1±1,9                                        |
| Стадия ХПН у больных<br>поликистозом почек:<br>латентная |                                | $\bar{X} \pm m$<br>$p_1$                            | 186,6±12,7<br><0,001                            | 201,3±9,8<br>>0,05                               | 17,6±0,9<br><0,01                            | 46,7±2,2<br><0,001                              |
| компенсированная                                         | 7                              | $\bar{X} \pm m$<br>$p_1$<br>$p_2$                   | 244,0±9,3<br>>0,05<br><0,01                     | 196,6±10,7<br>>0,05<br>>0,05                     | 16,5±2,8<br><0,001<br>>0,05                  | 50,8±1,7<br>>0,05<br>>0,05                      |
| интермиттирующая                                         | 12                             | $\bar{X} \pm m$<br>$p_1$<br>$p_2$<br>$p_3$          | 263,1±11,1<br>>0,05<br><0,01<br>>0,05           | 240,0±12,4<br><0,05<br><0,05<br><0,01            | 13,6±1,7<br><0,001<br><0,05<br>>0,05         | 32,8±1,3<br><0,001<br><0,001<br><0,001          |
| терминальная                                             | 4                              | $\bar{X} \pm m$<br>$p_1$<br>$p_2$<br>$p_3$<br>$p_4$ | 304,9±19,2<br><0,01<br><0,001<br><0,05<br>>0,05 | 263,7±14,5<br><0,05<br><0,001<br><0,001<br>>0,05 | 11,2±0,5<br><0,01<br><0,05<br><0,05<br>>0,05 | 29,3±1,6<br><0,001<br><0,001<br><0,001<br>>0,05 |



при интермиттирующей и терминальной стадиях ХПН, адгезия в этих группах была, соответственно,  $13,6 \pm 1,7$  ( $p < 0,001$ ) и  $1,2 \pm 0,5\%$  ( $p < 0,001$ ), а агрегация —  $32,8 \pm 1,3$  ( $p < 0,001$ ) и  $29,3 \pm 1,6\%$  ( $p < 0,001$ ).

#### ОБСУЖДЕНИЕ

Из представленного следует, что повышенная кровоточивость, возникающая при поликистозе почек, осложненном интермиттирующей и терминальной стадиями ХПН, обусловлена нарушением динамической функции тромбоцитов на фоне значительного усиления гемокоагуляции. Общепринятая гемостатическая терапия, заключающаяся в назначении большим средств, влияющих на ускорение фибринообразования, у больных с поликистозом почек не оправдана, кроме этого, прокоагулянтные средства увеличивают у них вероятность внутрисосудистого тромбообразования и могут стать причиной ДВС-синдрома и тромбоэмболии легочной артерии.

Способы коррекции нарушенной динамической функции тромбоцитов у больных с поликистозом почек должны сводиться к повышению их энергетических ресурсов и усилению обменных процессов, поэтому в комплексе лечебных мероприятий, проводимых с гемостатической целью, используются ангиопротекторы, АТФ и тромбоцитарные препараты крови.

Для профилактики гемокоагуляционных осложнений, проявляющихся повышенной кровоточивостью, в комплексе лечения больных с поликистозом почек следует исключить средства, действующие как антиагреганты.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установлено, что имеющаяся у больных с поликистозом почек хроническая почечная недостаточность оказывает существенное влияние на гемостаз, нарушение которого характеризу-

ется снижением динамической функции тромбоцитов и усилением гемокоагуляции.

Для коррекции нарушений в системе гемостаза у больных с нефрополикистозом следует использовать ангиопротекторы, АТФ и тромбоцитарные препараты крови.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Андреев Г.В., Панченко В.М., Подорожская Л.В. Фибринолитическая активность мочи и показатели гемокоагуляции при гломеруло- и пиелонефрите // Казанск. мед. журн.—1976.—№ 5.—С. 431—434.
2. Джавад-заде М.Д. Поликистоз почек.—М.: Медицина, 1964.—256 с.
3. Зорина С.С. Роль коагулопатии в патогенезе гломерулонефрита и пиелонефрита: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.—Владивосток, 1979.—20 с.
4. Лопаткин Н.А. Хроническая почечная недостаточность при урологических заболеваниях // Тез. докл. 1-го Всес. съезда урологов.—М., 1972.—С. 3—10.
5. Лопаткин Н.А., Румянцев В.Б., Букаев Ю.Н., Голованов С.А. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови при урологических заболеваниях // Урол. и нефрол.—1997.—№ 3.—С. 3—8.
6. Пытель А.Я. Клинические варианты течения поликистоза почек // Урол. и нефрол.—1976.—№ 1.—С. 3—8.
7. Савченко Н.Е., Кравцова Г.И., Лазюк Г.И. Наиболее частые причины врожденных пороков мочеполовой системы и основные методы их выявления // Урол. и нефрол.—1972.—№ 3.—С. 10—15.
8. Трапезникова М.Ф., Бухаркин Б.В. Роль аномалий почек в возникновении урологических заболеваний // Урол. и нефрол.—1979.—№ 5.—С. 5—9.
9. Amend W.J.C., Cochrum K.C., Belzer F.O. Transplantation in end-stage polycystic kidney disease // Dialys. Transplant.—1976.—Vol. 5, № 6.—P. 66—67.
10. Hansson L., Karlander L.E., Lindgren W. et al. Hypertension in polycystic kidney disease // Scand. J. Urol. Nephrol.—1974.—Vol. 8, № 3.—P. 203—205.
11. Panicucci F., Sagripanti A., Vispi M. et al. Comprehensive study of hemostasis in nephrotic syndrome // Nephron.—1983.—Vol. 33, № 1.—P. 9—13.
12. Stapleton F.B., Magill H.L., Kelly D.R. Infantile polycystic kidney disease // Urol. Radiol.—1983.—Vol. 5, № 5.—P. 89—94.

Поступила в редакцию 15.09.98 г.



© К.М.Сергеева, Н.Ф.Шапошникова, 1998  
УДК 616.61-002-053.2-092:[612.017+612.115]

*К.М.Сергеева, Н.Ф.Шапошникова*

## ВЗАИМОСВЯЗИ И КОРРЕКЦИЯ РЕАКЦИЙ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ С ПОКАЗАТЕЛЯМИ ИММУНИТЕТА И СВЕРТЫВАЮЩЕЙ СИСТЕМЫ КРОВИ ПРИ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТЕ У ДЕТЕЙ. СООБЩЕНИЕ II

*K.M.Sergeeva, N.F.Shaposhnikova*

## INTERRELATIONS AND CORRECTION OF REACTIONS OF THE VEGETATIVE NERVOUS SYSTEM WITH THE INDICES OF IMMUNITY AND COAGULATING BLOOD SYSTEM IN GLOMERULONEPHRITIS IN CHILDREN. COMMUNICATION II

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

### РЕФЕРАТ

Проведено исследование патогенетически значимых для гломерулонефрита систем иммунитета и гемостаза во взаимосвязи с адаптационными реакциями вегетативной нервной системы (ВНС) в различные стадии заболевания: активную, период обратного развития симптомов и стадию ремиссии. Одновременно проведена косвенная оценка центральной гемодинамики с помощью ЭХО-энцефалоскопии. Выявлен различный характер межсистемных отношений и корреляционных взаимосвязей ВНС, иммунитета, гомеостаза, центральной гемодинамики в различные периоды заболевания гломерулонефритом у детей дошкольного и школьного возраста. Изменения функционального состояния вегетативной нервной системы, церебральной гемодинамики, иммунитета и гемостаза у детей, больных гломерулонефритом, взаимозависимы и подчиняются законам развития стрессорной реакции. Эффективно применение адаптогенов при гломерулонефрите у детей в отношении влияния на состояние вегетативной дистонии и стабилизации иммунных и гемокоагуляционных показателей.

**Ключевые слова:** гломерулонефрит, вегетодистония, возрастные особенности, межсистемные корреляционные связи, лечение адаптогенами.

### ABSTRACT

Under investigation there were the pathogenetically significant for glomerulonephritis systems of immunity and hemostasis in interrelation with the adaptation reactions of the vegetative nervous system (VNS) at different stages of the disease: active, period of inverse development of the symptoms and the remission stage. An indirect assessment of the central hemodynamics with the help of echoencephalography was made simultaneously. The intersystemic relations and correlation interconnections of the VNS, immunity, homeostasis, central dynamics were found to be of different character at different periods of falling ill with glomerulonephritis in children of pre-school and school age. Changes in the functional state of the VNS, cerebral hemodynamics, immunity and hemostasis in glomerulonephritis children are interdependent and submitted to the laws of the development of stress reactions. Effective is thought to be the use of adaptogens for glomerulonephritis in children with respect to the influence on the state of vegetative dystonia and stabilization of immunity and hemocoagulation indices.

**Key words:** glomerulonephritis, vegetodystonia, age features, intersystemic correlation connections, treatment with adaptogens.

### ВВЕДЕНИЕ

В последние десятилетия доказано, что первичными в генезе гломерулонефрита являются иммунологические сдвиги [9, 21, 32]. Свидетельством этому является активация иммунных механизмов непосредственно в гломерулах почек, выявляемая при иммунофлюоресцентном анализе биоптата почечной ткани больного гломеру-

лонефритом (ГН), а также изменения иммунологических параметров в сыворотке крови. Большую роль в основе развития и прогрессирования хронического гломерулонефрита (ХГН) играют изменения в системе лимфопоэза, проявляющиеся недостаточной продукцией стволовой лимфоидной клетки с маркерным ферментом — терминальная дезоксирибонуклеотидилтрансфераза (TdT+—клетки) [19]. Доказана также значимость



в развитии и характере течения ГН второго звена — гемокоагуляционного [9, 15, 17].

О значимости вторичных механизмов патогенеза гломерулонефрита и, в частности, нарушений в системе гемостаза неоднократно подчеркивал Е.М.Тареев [28]. Выявление при иммуноопосредованных заболеваниях почек в биопсийном материале отложений иммуноглобулинов, комплемента и фибрина позволило предположить наличие связи между иммунными и гемокоагуляционными нарушениями, играющими важную роль в патогенезе поражений почек [8, 34]. Иммунный конфликт приводит к запуску локального внутрипочечного интраваскулярного свертывания крови с отложением фибрина и развитием иммунного воспаления.

Включение макрофагов и лейкоцитов в иммунные реакции сопровождается выделением из них различных соединений, влияющих на процессы свертывания крови [43]. Развитие иммунного ответа и продукция гуморальных антител обуславливают формирование циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), которые индуцируют разной степени выраженности внутрисосудистое свертывание [40]. Регулирующее влияние иммунитета на гемостаз наблюдали Б.И.Кузник и соавт. [15], а Н.Н.Цыбиков рассматривает мононуклеарные фагоциты как связующее звено между иммуногенезом, гемостазом и фибринолизом [30]. Своеобразным подтверждением этого мнения являются данные о том, что низкомолекулярные факторы вилочковой железы, такие как тималин, нормализуют свертываемость крови у тимэктомированных животных и восстанавливают адекватность реакции со стороны системы гемостаза на действие различных нейрогуморальных раздражителей [31]. Иммунная система также испытывает на себе активирующее воздействие некоторых факторов свертывающей системы крови, выступающих как биологически активные соединения. Одним из биологических раздражителей лимфоидно-клеточных реакций может быть тромбин [1]. Тромбин повышает фагоцитарную активность лимфоцитов с отдачей в окружающее пространство соединений тромбопластического, антигепаринового и фибринолитического характера [25]. Если агрессия по отношению к организму инициирует деятельность иммунной системы, то сигнал тревоги передается на системы гемостаза, фибринолиза и кининовую систему, которые, выполняя общую функцию, защищают организм [5, 33]. И наоборот, если повреждающий агент затрагивает первым пусковым звеном систему гемостаза, то на последующих этапах в регуляции участвуют все четыре системы: нейровегетативная, эндокринная, иммунитета, гемостаза [5, 8, 12]. Создается впечатление, что эта «система четырех систем» расчленена искусственно в связи с одновремен-

ным открытием их роли исследователями, тогда как на самом деле она представляет единое функциональное целое [8]. Кроме того, указывается, что активизированные лимфоциты и макрофаги способны изменить функции нервной системы и желез внутренней секреции [12, 15], и в то же время клеточно-гуморальная регуляция, осуществляемая в основном лимфоцитами и макрофагами, не может заменить нервную и гуморальную регуляцию [36]. Если нервные и эндокринные стимулы нередко оказывают пусковое влияние, то лимфоциты и макрофаги преимущественно осуществляют корректирующую регуляцию, восстанавливая нормальное течение биохимических и физиологических процессов [42].

Проблема адаптации — одна из самых главных в физиологии функциональных состояний, это фундаментальное свойство живого организма, проявляющееся не только в нормальном, но особенно в патологическом его состоянии [2, 14]. Изучение адаптивных процессов в патологии показывает, что сохранение гомеостаза обеспечивается с помощью нескольких неспецифических реакций, одинаковых как для всех органов и тканей, так и для всех уровней адаптации [7, 22]. Ведущим звеном в этой цепи является напряжение гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальной системы [23]; регуляторную роль играет функция иммунитета [15]; выявляется раздражение центральных образований мозга (ядер гипоталамуса), отмечается возбуждение симпатического отдела вегетативной нервной системы (ВНС), выброс в сосудистое русло адреналина, стимулирующего синтез протромбина в тканях, ускоряющего выброс в кровоток факторов свертывания и повышающего свертывание крови [13]. Перенапряжение ВНС влияет на возникновение и тяжесть течения заболеваний, сопровождаемых изменениями иммунологической реактивности [27].

Однотипность ответа организма на любой раздражитель привела к мысли о разработке путей управления гомеостатическими механизмами с использованием при необходимости дифференцированной фармакокоррекции нарушенного гомеостаза [9, 10]. К препаратам, позволяющим перевести уровень функционирования систем к параметрам, близким к норме, относятся адаптогены [11, 18]. Среди адаптогенов особого внимания заслуживают элеутерококк, женьшень, дибазол [11, 18]. При назначении адаптогенов больным с выявленными изменениями показателей ВНС отмечена тенденция к устранению функциональных нарушений нервной системы, гуморального и клеточного иммунитета [11, 18], в связи с этим в комплекс терапевтических мероприятий авторы рекомендуют включать адаптогены с целью коррекции нарушений адаптации у детей.



Целью настоящей работы явилось изучение взаимосвязей реакций вегетативной нервной системы с показателями иммунологической и свертывающей системы крови, состояния гемодинамики мозга при гломерулонефрите у детей и их коррекция адаптогенами.

#### ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 100 больных гломерулонефритом в возрасте от 3,5 до 15 лет. Группу сравнения составили 43 здоровых ребенка дошкольного и школьного возраста.

В зависимости от показателей ВНС выделены две группы больных гломерулонефритом. Первую группу составили 36 детей дошкольного возраста от 3,5 до 7 лет, вторую — 64 школьника от 7,1 до 15 лет. В дошкольном возрасте у 25 пациентов был острый гломерулонефрит (ОГН), у 11 — хронический гломерулонефрит (ХГН). Среди детей младшей группы у 24 пациентов отмечался нефротический синдром, у 12 — нефритический, хронический гломерулонефрит (ХГН) у них протекал как нефротическая форма заболевания. Среди школьников ОГН был у 25, ХГН — у 39 пациентов. Нефротическая форма заболевания отмечена у 32 детей, нефритическая — у 26 и 6 больных школьного возраста имели смешанный вариант гломерулонефрита. Из общего числа пациентов 45 обследованы в дебюте заболевания, 15 — после одного обострения и 40 детей — после 2—3 и более обострений ХГН. Длительность заболевания к моменту обследования у больных с ХГН составила 1—2 года у 15, 3—5 лет — у 22 пациентов и более 5 лет (все дети школьного возраста) — у 13 больных.

У всех исследуемых состояние ВНС оценивалось по 29 клиническим признакам. Определяли следующие группы клинических симптомов: кожно-вегетативные, желудочно-кишечные, глазные, сердечно-сосудистые, мышечные и частоту дыхания.

Для характеристики вегетативного гомеостаза определяли кардиоинтервалографию (КИГ) в покое и при нагрузке клиноортостатическую пробу (КОП). Кардиоинтервалографию проводили по общепризнанной методике [24]. Определяли следующие показатели КИГ: разброс интервала R—R (вариационный размах и дисперсия ритма), характеризующий дыхательные колебания тонуса блуждающего нерва; Мо — мода, характеризующая гуморальный канал регуляции и уровень функционирования системы; АМо — амплитуда моды — определяющая состояние активности симпатического отдела нервной системы;  $\Delta X$  — вариационный размах, отражающий уровень активности парасимпатического звена ВНС; АМо/ $\Delta X$  — соотношение амплитуды

моды и вариационного размаха, характеризующее баланс симпатических и парасимпатических влияний на сердце; АМо/Мо — соотношение амплитуды моды и моды, указывающее на реализующий путь центрального стимулирования (нервный или гуморальный); ВПР — вегетативный показатель ритма — Мо/ $\Delta X$ , отражающий изменения тонуса ВНС (при ваготонии он уменьшается, при симпатикотонии — увеличивается); ИН — индекс напряжения, информирующий о напряжении компенсаторных механизмов организма, уровне функционирования центрального контура регуляции ритма сердца. Вычисляемый по формуле Р.М.Баевского [3] индекс напряжения (ИН) позволяет выявить преобладающее влияние симпатического или парасимпатического отдела регуляции, нервных или гуморальных влияний на ритм сердца.

Нормальный тонус ВНС (нормотония) диагностировался при значениях показателей КИГ, близких к таковым у здоровых детей. Состояние напряжения симпатического отдела характеризовалось увеличением значений АМо, ИН при уменьшении показателей Мо и  $\Delta X$ . Выделялись также следующие функциональные состояния: перенапряжение, срыв регуляции и истощение регуляторных механизмов. Для перенапряжения симпатического отдела ВНС характерно при сохраняющейся высокой АМо разнонаправленное изменение  $\Delta X$  и Мо, а именно:  $\Delta X$  продолжает уменьшаться, а Мо начинает увеличиваться, что свидетельствует об усилении влияния гуморального канала регуляции на фоне выраженной симпатикотонии. ИН при этом может несколько снижаться. Для состояния срыва регуляции характерно снижение тонуса симпатического отдела ВНС, что выражается в опережающем увеличении  $\Delta X$  при нормальных или незначительно увеличенных показателях Мо, а также в снижении показателей АМо и ИН. Истощение регуляции механизмов адаптации характеризовалось прогрессирующим снижением величин АМо и ИН при значительном увеличении  $\Delta X$  и Мо.

Проведена косвенная оценка церебральной гемодинамики с помощью ЭХО-энцефалоскопии (ЭХО-ЭС) с целью выяснения влияния синусового узла на гемодинамику мозга с учетом того, что синусовый узел — особый функциональный аппарат регуляции физиологических процессов с универсальной формой постоянного реагирования [26]. Как известно, амплитуда пульсации мозговых структур отражает тонус сосудов головного мозга [43]. ЭХО-ЭС осуществляли на отечественном аппарате ЭХО-12 ультразвуковым зондом с частотой 1,75 МГц. Качественный анализ ЭХО-пульсации проводили по методу И.С.Скорунского [26], амплитуду ЭХО-пульсации (Н) выражали в процентах.



При изучении состояния гуморального и клеточного иммунитета использованы распространенные методы исследования: общие Т-лимфоциты методом спонтанного розеткообразования с эритроцитами барана по методу M.Jondal [37], активные Т-лимфоциты по методу R.H.Kerman и соавт. [38], В-лимфоциты (М-РОК) по методу G.Statoroulus и соавт. [41], комплемента по методу Г.Б.Савельвольф и Н.Б.Гринбаум [6], содержание циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке крови методом преципитации полиэтиленгликолем с молекулярной массой 6000 дальтон по методике V.Naskova и соавт. [35], иммуноглобулины сыворотки крови методом радикальной иммунодиффузии по G.Mancini и соавт. [39].

Состояние гемостаза оценивали простым и оперативным путем с использованием метода электрокоагулографии (ЭКоГ), основанного на принципе изменения электропроводимости крови во время ее свертывания, ретракции и фибринолиза и позволяющего визуально оценить как плазменное, так и тромбоцитарное звено гемостаза [29]. Запись ЭКоГ проводили на отечественном аппарате «Коагулограф Н 334». Определяли следующие показатели ЭКоГ:  $T_0$  — время забора крови;  $T_1$  — время от начала исследования, включая  $T_0$ , до первого колебания с уменьшенной амплитудой, характеризующее процесс тромбопластинообразования;  $T_2 - T_1$  — время от первого колебания с уменьшенной амплитудой до первого колебания с минимальной амплитудой; время трансформации фибриногена в фибрин;  $T_2$  — время от исследования до первого колебания с минимальной амплитудой, соответствующее длительности трех фаз свертывания крови;  $A_m$  — максимальная амплитуда колебания, отражающая гематокритную величину;  $A_0$  — минимальная амплитуда колебаний, характеризующая плотность сгустка и зависящая от количества фибриногена и тромбоцитов; ТФ — время от начала исследования до первого колебания с увеличенной амплитудой, свидетельствующее о начале фибринолиза;  $A\Phi_5$  — амплитуда фибринолиза на 5-й минуте, характеризующая фибринолитическую активность сыворотки крови [20].

Исследования по комплексу показателей у всех пациентов проведены в динамике: в активную стадию ГН, период обратного развития симптомов, в стадию ремиссии. На фоне базисной терапии гломерулонефрита 41 пациент получил элеутерококк. Шести больным старшей возрастной группы, у которых не получен эффект от терапии адаптогенами в анамнезе, проведен курс иммуномодулирующей терапии Т-активным. Кроме того, дети, у которых при обследовании выявлялась гиперсимпатикотоническая реактивность, получали препарат валерианы.

При обработке цифровых данных использованы расчет средней арифметической —  $\bar{X}$ , t-критерий Стьюдента,  $r$  — коэффициент корреляции Бравэ—Пирсона, точное вычисление значимости различий долей по методу углового преобразования Фишера. Уровень достоверности принимали равным 0,05 и 0,01.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

При исследовании взаимосвязей патогенетически значимых для гломерулонефрита систем иммунитета и гомеостаза с адаптационными реакциями вегетативной нервной системы в различные стадии заболевания выявлено следующее: у детей младшей возрастной группы в активной стадии гломерулонефрита в состоянии напряжения симпатического отдела нервной системы (увеличение АМо и ИН при уменьшении Мо и  $\Delta X$ ) отмечалось угнетение показателей клеточного и гуморального иммунитета, выявлялись признаки гиперкоагуляции с угнетением фибринолиза, в состоянии перенапряжения и срыва регуляторных механизмов показатели иммунитета и свертывающей системы приближались к возрастным показателям, а некоторые показатели гуморального звена ( $IgA$  и  $IgM$ ) превышали возрастные нормативы. В период обратного развития симптомов угнетение клеточного иммунитета сохранялось в состоянии напряжения функции вегетативной нервной системы, но отмечалась активация гуморального звена. В состоянии напряжения сохранялись признаки гиперкоагуляции с угнетением фибринолиза. В состоянии срыва ВНС показатели иммунной и свертывающей систем приближались к возрастным показателям. В стадии ремиссии все обследованные дети дошкольного возраста имели состояния, соответствующие стадии резистентности. У них сохранялось угнетение клеточного и активация гуморального звена иммунитета и умеренное угнетение фибринолиза, особенно в состоянии перенапряжения. Для перенапряжения симпатического отдела вегетативной нервной системы было характерно при сохраняющейся высокой АМо разнонаправленное изменение  $\Delta X$  и Мо, а именно:  $\Delta X$  продолжала уменьшаться, а Мо начинала увеличиваться, что свидетельствует об усилении влияния гуморального канала регуляции на фоне выраженной симпатикотонии.

Как мы могли отметить, угнетение показателей иммунной и свертывающей систем в состоянии напряжения характерно для первой стадии реакции стресс-стадии тревоги. Для второй стадии стрессорной реакции характерно приближение показателей иммунной и свертывающей систем к возрастным нормам, а некоторые показатели гуморального звена в этой



стадии превышали возрастные нормативы. По данным корреляционного анализа, в стадии резистентности корреляционные связи между реакциями вегетативной нервной, иммунной и свертывающей систем ослабевали или терялись.

Учитывая, что при обследовании детей дошкольного возраста с гломерулонефритом выявлен высокий процент пограничных и патологических состояний вегетативной нервной системы, в стационаре предпринята попытка использования адаптогенов, и проведено изучение их влияния на показатели вегетативной нервной системы. С этой целью больным назначали элеутерококк. Его получили пациенты дошкольного возраста в активной стадии гломерулонефрита в комплексе с патогенетической терапией. На рис. 1 представлена характеристика показателей периферической крови, показателей иммунной и свертывающей систем у дошкольников с ГН при использовании адаптогенов. На фоне терапии адаптогенами в стадии обратного развития симптомов и стадии ремиссии уменьшилось количество больных с дезадаптивными состояниями (с 73,2% в активной стадии до 50% в стадии ремиссии). У этих же пациентов в период обратного развития симптомов и период ремиссии отмечались нормализация показателей гуморального иммунитета, свертывающей системы крови и приближение параметров клеточного иммунитета к возрастным нормативам.

Установлены взаимосвязи патогенетически значимых для развития гломерулонефрита систем иммунитета и гомеостаза с адаптационными реакциями вегетативной нервной системы у больных старшего возраста на различные стадии заболевания. Для пациентов с гломерулонефритом школьного возраста в активной стадии заболевания для стадии тревоги и резистентности стрессорной реакции характерно угнетение клеточного иммунитета и активация гуморального звена, умеренные признаки гиперкоагуляции с угнетением фибринолиза. Депрессия всех звеньев иммунитета, гиперкоагуляция с угнетением фибринолиза отме-

чались в стадии истощения, они сохранялись и в катамнезе (в период обратного развития симптомов и стадии ремиссии). У детей школьного возраста, больных гломерулонефритом, имевших патологические реакции вегетативной нервной системы, в комплексном лечении использован элеутерококк (рис. 2). На фоне терапии адаптогеном в период обратного развития симптомов уменьшалось количество больных с дезадаптивными состояниями, особенно с состоянием истощения (с 38,5 до 19,3%). На этом фоне нормализовались показатели периферической крови, гуморального иммунитета и свертывающей системы крови, а показатели клеточного иммунитета приблизились к возрастным нормативам. В период ремиссии процент дезадаптивных состояний вновь возрос до 28,5, и на этом фоне ухудшались показатели иммунного статуса. Однако по сравнению с больными, не получавшими адаптогены, у больных, получавших эти препараты, дезадаптивные состояния встречались в 2 раза реже (49,9 против 86,3%).

На состояние сосудистого тонуса головного мозга у детей, больных гломерулонефритом различных возрастных групп, также отмечено влияние вегетативной нервной системы. Изменение показателей тонуса сосудов головного мозга в ви-

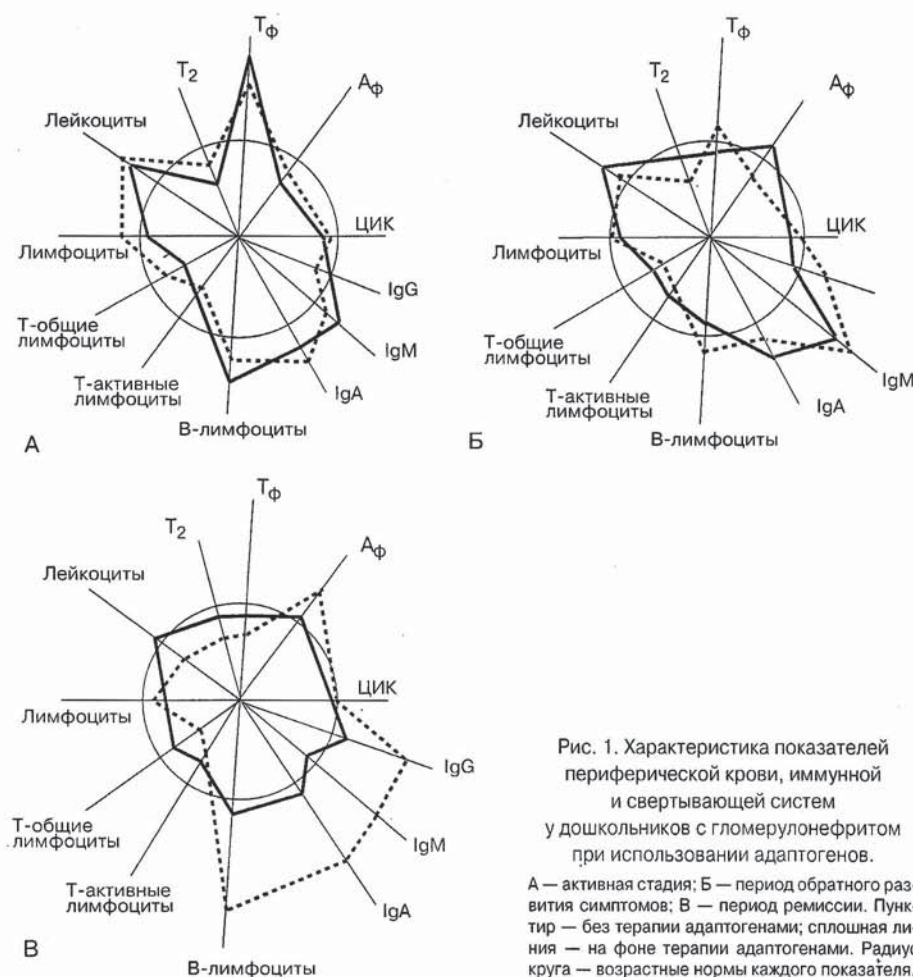


Рис. 1. Характеристика показателей периферической крови, иммунной и свертывающей систем у дошкольников с гломерулонефритом при использовании адаптогенов.

А — активная стадия; Б — период обратного развития симптомов; В — период ремиссии. Пунктир — без терапии адаптогенами; сплошная линия — на фоне терапии адаптогенами. Радиус круга — возрастные нормы каждого показателя.



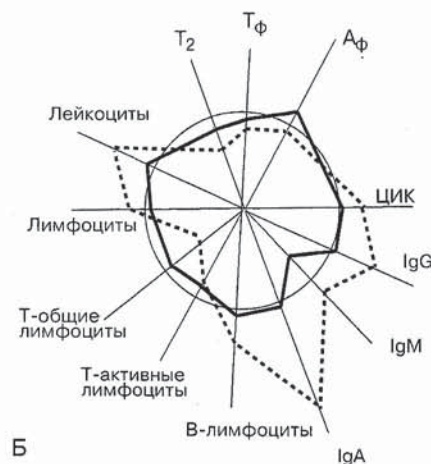
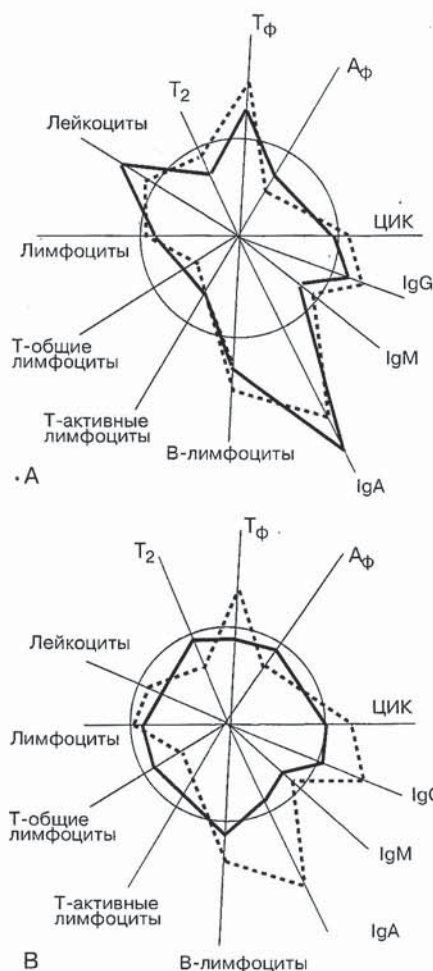


Рис. 2. Характеристика показателей периферической крови, иммунной и свертывающей систем у детей школьного возраста с гломерулонефритом при использовании адаптогенов.

Обозначения те же, что на рис. 1.

де снижения пульсации мозговых структур выявлено в основном у больных в активной стадии заболевания в состоянии напряжения. Угнетение сосудистого тонуса в стадии тревоги, надо полагать, явилось своеобразной защитной реакцией организма, препятствующей изменениям в структурах головного мозга под действием стрессорного фактора. Кроме того, на состояние тонуса сосудов головного мозга оказывали влияние показатели артериального давления. Так, дети с повышением артериального давления имели более низкие показатели ЭХО-пульсации.

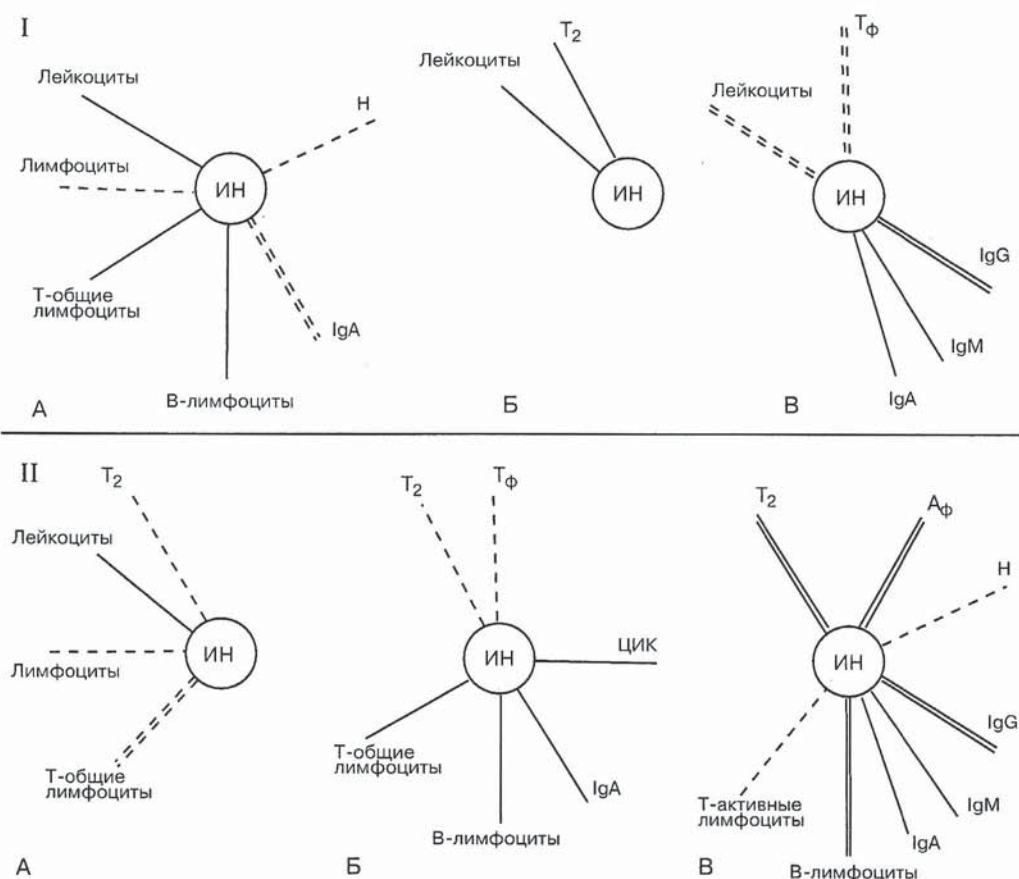
Учитывая взаимосвязи и взаимозависимость реакций вегетативной нервной системы, сосудистой, иммунной и свертывающей систем, в работе рассмотрены корреляционные отношения между ними с учетом выраженности клинических признаков вегетососудистой дистонии.

Для получения количественной характеристики этих связей использовали коэффициент корреляции Бравэ—Пирсона, определяющий связь между двумя признаками и последующим определением достоверности коэффициента корреляции по t-критерию Стьюдента. Если по t-критерию  $p$  составляет меньше 0,05, корреляционная связь считалась средней силы, если  $p < 0,01$ , то связь рассматривалась как сильная. На рис. 3 представлены коррелятивные отношения реакций ВНС с показателями иммунологической свертывающей системы крови и сосудистого тонуса головного мозга у детей дошкольного возраста с гломерулонефритом в зависимости от выраженности клинических признаков вегетососудистой дистонии (ВСД). В активной стадии ГН у пациентов дошкольного возраста, не имевших признаков ВСД, выявлены прямые связи средней силы с лимфоцитами периферической крови, Т- и В-лимфоцитами и обратные — с тонусом сосудов головного мозга, лишь с показателями гуморального иммунитета (IgA) отмечена сильная обратная связь. У больных с клиническими признаками ВСД в активной стадии ГН связи весьма ограничены: выявлены средней силы прямые связи с показателями периферической крови и обратные с показателями клеточного иммунитета (Т-общие лимфоциты) и показателем коагуляционной стадии свертывания ( $T_2$ ). В период обратного развития симптомов у больных, не имевших признаков дистонии в активной стадии ГН, корреляционные связи ослабевали, терялись с иммунологическими показателями, а сохранялись связи средней силы с лейкоцитами периферической крови и свертывающей системы крови ( $T_2$ ). В стадии ремиссии восстанавливались связи с гуморальным звеном иммунной системы (IgA, M, G), при этом с IgG связи — прямые, сильные; с лейкоцитами периферической крови они становились обратными сильными, так же как и с ТФ (время начала фибринолиза). Следует отметить, что у этой группы детей, по данным КИГ, в анамнезе сохранялся высокий процент дезадаптивных состояний (до 85,7% в период ремиссии). У пациентов, имевших в активной стадии признаки ВСД, в период обратного развития симптомов усилились связи с показателями гуморального звена иммунитета (выявлены прямые средней силы связи с В-лимфоцитами, IgA, ЦИК) и показателями свертывающей системы крови (обратные средней силы связи с  $T_2$  и ТФ). В период клико-лабораторной ремиссии сохранялись и усиливались связи



Рис. 3. Корреляционные отношения реакций ВНС с показателями иммунитета, свертывающей системы крови и сосудистого тонуса головного мозга у детей дошкольного возраста при гломерулонефрите в зависимости от выраженности ВСД.

I — состояние без клиники ВСД; II — состояние с клиникой ВСД. А — активная стадия; Б — период обратного развития симптомов; В — стадия ремиссии. Сплошная линия —  $p < 0,05$ , прямая связь; пунктир —  $p < 0,05$ , обратная связь; двойная сплошная —  $p < 0,01$ , прямая связь; двойной пунктир —  $p < 0,01$ , обратная связь.



с показателями гуморального иммунитета (выявлены прямые сильные связи с В-лимфоцитами и IgG), свертывающей системы крови — сильные прямые с  $T_2$  и АФ (характеризующих фибринолитическую активность сыворотки крови) и тонусом сосудов головного мозга (Н — обратная средней силы). Эта стабилизация взаимосвязей наступила, возможно, в связи с улучшением функционального состояния ВНС: процент дезадаптивных реакций снизился в катмнезе у этой группы больных вдвое и составил в период ремиссии 40% [24]. Улучшение функционального состояния ВНС у больных с признаками дистонии возникло, вероятно, в связи с тем, что 57,1% детей получали в стационаре препараты, нормализующие состояние ВНС.

На рис. 4 представлены корреляционные связи реакций ВНС с показателями иммунной, гемостатической систем и тонусом сосудов головного мозга у детей с ГН дошкольного возраста на фоне проведенной в активной стадии ГН терапии адаптогенами. По результатам исследований видно, что в активной стадии заболевания у пациентов, получавших и не получавших адаптогены, отмечены ограниченные средней силы связи с показателями периферической крови и гуморального иммунитета (у больных, не получавших адаптогены, с В-лимфоцитами и IgG, а у больных, получавших адаптогены, — с

IgA). На фоне терапии в период обратного развития симптомов возникла сильная связь с показателем клеточного звена (Т-активные лимфоциты), средней силы связи с показателями гуморального иммунитета (В-лимфоцитами, IgA и IgG) и свертывающей системой (средней силы связи с  $T_2$  и А<sub>Ф</sub>). В этот период функциональное состояние ВНС улучшилось: процент дезадаптивных состояний сократился с 73,2 (в активной стадии) до 53,3 [24], а корреляционные связи были ограничены. Это связано, возможно, с тем, что на фоне терапии адаптогенами восстановление функциональных систем происходит быстрее, а системы иммунитета и гемостаза, незрелые у детей младшей возрастной группы, восстанавливались достаточно медленно, и эффект от терапии получен лишь в период клинико-лабораторной ремиссии. На фоне сохраняющихся 50% дезадаптивных состояний в периоде ремиссии выявлены сильные обратные связи с показателями периферической крови (лимфоцитами), клеточного иммунитета (Т-активные лимфоциты), прямые сильные связи с показателями гуморального иммунитета (IgA и ЦИК) и разнонаправленные сильные связи с фибринолитическим звеном ( $T_Ф$  и А<sub>Ф</sub>) свертывающей системы крови. Дети, не получавшие адаптогены в активной стадии ГН, в период обратного развития симптомов и в период ремиссии сохраняли



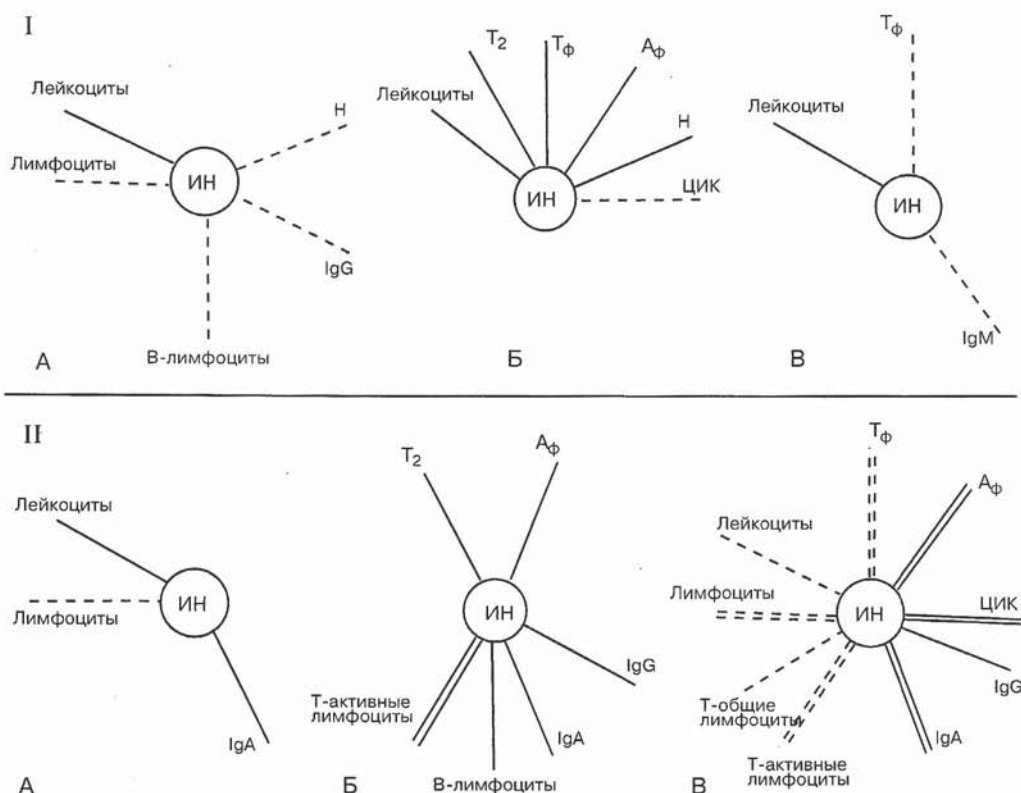


Рис. 4. Корреляционные отношения реакций ВНС с показателями иммунитета, свертывающей системы крови и сосудистого тонуса головного мозга у детей дошкольного возраста при гломерулонефрите на фоне терапии адаптогенами.

I — состояние без терапии адаптогенами; II — состояние на фоне терапии адаптогенами. Остальные обозначения те же, что на рис. 3.

высокий процент дезадаптивных состояний ВНС (соответственно, 76,1 и 75%; в активной стадии — 76,1%), на этом фоне в период обратного развития симптомов корреляционные связи ВНС ограничивались средней силы с показателями свертывающей системы крови ( $T_2$ ,  $T_\phi$  и  $A_\phi$ ), тонусом сосудов головного мозга ( $H$ ) и отдельными показателями крови (лейкоцитами и ЦИК); в период клинко-лабораторной ремиссии связи еще более ограничивались и сохранялись с лейкоцитами, IgM и  $T_\phi$ .

На рис. 5 представлены корреляционные связи между реакциями ВНС и показателями иммунной системы и системы гемостаза, тонусом сосудов головного мозга у детей с ГН школьного возраста в зависимости от выраженности клинических признаков ВСД. При рассмотрении данных у больных с ГН в активной стадии болезни, не имевших клинических признаков ВСД, отмечались средней силы связи с показателями периферической крови (лимфоцитами), гуморального иммунитета (В-лимфоцитами, IgA, IgM), свертывающей системы крови ( $T_\phi$ ) и тонуса сосудов головного мозга ( $H$ ). У пациентов, имевших клинические признаки дистонии, в активной стадии корреляционные связи ограничивались обратными средней силы связями с показателями периферической крови, гуморального иммунитета (IgG) и показателем фибринолитического звена свертывающей системы крови ( $A_\phi$ ). В период обратного развития симптомов у детей, не имевших в активной стадии ГН при-

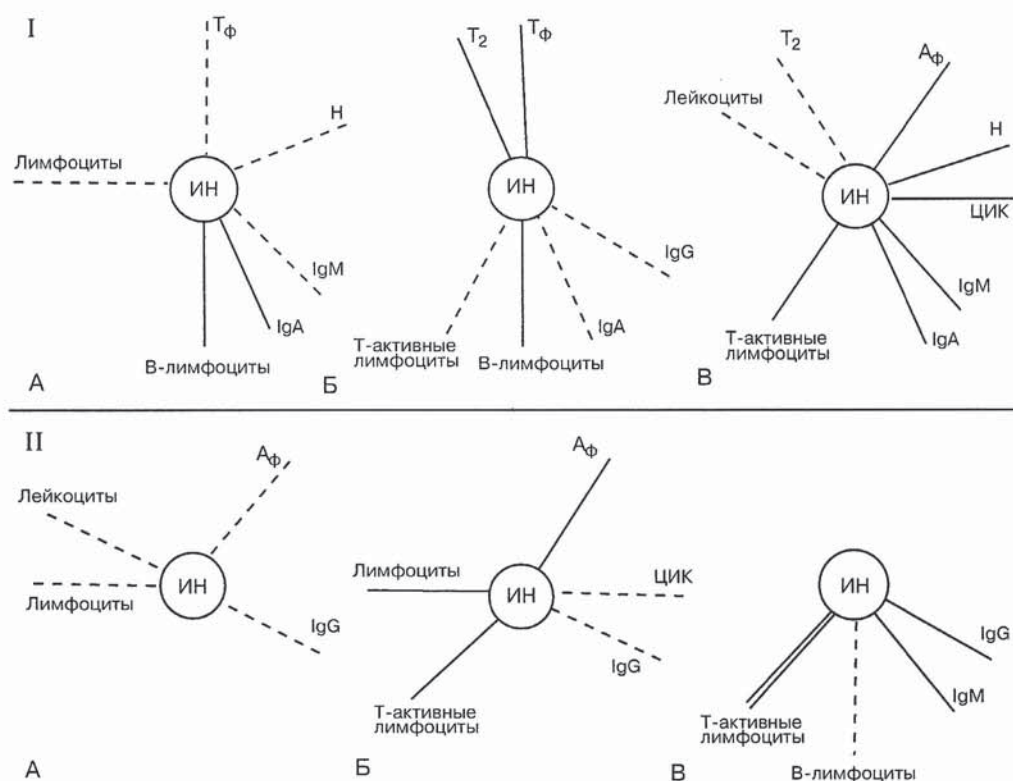
знаков дистонии, отмечены корреляционные связи средней силы с показателями клеточного иммунитета (Т-активные лимфоциты), свертывающей системы крови ( $T_2$  и  $T_\phi$ ) и сохранялись связи с показателями гуморального иммунитета (В-лимфоцитами, IgA и IgG). В период клинко-лабораторной ремиссии в указанной группе пациентов эти связи стали более обширными: с показателями периферической крови (лейкоцитами), гуморального иммунитета (IgA, IgM, ЦИК), клеточного иммунитета (Т-активные лимфоциты), свертывающей системы крови ( $T_2$  и  $A_\phi$ ) и тонусом сосудов головного мозга. Нарастание связей в период ремиссии в анализируемой группе больных определялось тем, что в данной группе пациентов в анамнезе снижался процент дезадаптивных состояний: в период обратного развития он составил 62,5%, в период ремиссии — 46,1% по сравнению с активной стадией, при которой дезадаптивные состояния встречались в 70% случаев [24].

В период обратного развития симптомов при ГН у больных, имевших в активной стадии признаки ВСД, отмечались средней силы связи с показателями периферической крови (лимфоцитами), клеточного иммунитета (Т-активные лимфоциты), гуморального иммунитета (IgG и ЦИК) и показателями фибринолитического звена свертывающей системы крови ( $A_\phi$ ). В период клинко-лабораторной ремиссии в этой группе больных корреляционные связи стали сильными с показателями клеточного иммуни-



Рис. 5. Корреляционные отношения реакций ВНС с показателями иммунитета, свертывающей системы крови и сосудистого тонуса головного мозга у детей школьного возраста при гломерулонефрите в зависимости от выраженности ВСД.

I — состояние без клиники ВСД; II — состояние с клиникой ВСД. Остальные обозначения те же, что на рис. 3.



тета (Т-активные лимфоциты), появились средней силы обратная связь с В-лимфоцитами и прямая с IgM, связь средней силы с IgG стала прямой. Таким образом, период клинко-лабораторной ремиссии ГН у больных школьного возраста с ВСД были выявлены корреляционные связи только с иммунологическими показателями. Ограничение корреляционных связей у больных с ГН, имеющих признаки ВСД в активной стадии заболевания, связано, возможно, с тем, что в катамнезе у этой группы больных возрастал процент дезадаптивных состояний: в период обратного развития он составил 50%, а в период ремиссии — 90% по сравнению с активной стадией, при которой дезадаптивные состояния встречались в 58,3% случаев [24].

У пациентов школьного возраста, получавших адаптогены (рис. 6), в активной стадии ГН выявлялись обратные средней силы связи с показателями гуморального иммунитета (IgA, IgM, IgG и ЦИК) и ограниченные связи с показателями клеточного иммунитета и свертывающей системы крови (Т-общими лимфоцитами к Т<sub>2</sub>). В период обратного развития симптомов на фоне лечения адаптогенами в анализируемой группе больных образовались многочисленные связи между показателями ВНС и иммунной системой, причем отмечались прямые сильные связи с показателями клеточного иммунитета (Т-общие лимфоциты), разнонаправленные средней силы связи с показателями гуморального иммунитета (В-лимфоцитами, IgA,

IgM, IgG), свертывающей системы крови (Т<sub>2</sub> и А<sub>Ф</sub>) и тонусом сосудов головного мозга (обратная средней силы связь). В период клинко-лабораторной ремиссии корреляционные связи с некоторыми показателями терялись (IgA, IgM), уменьшилось количество связей с показателями гуморального звена иммунитета (сохранились лишь связи с В-лимфоцитами и IgG) и системной гемостаза (сохранились с Т<sub>Ф</sub>).

Таким образом, появление множественных корреляционных связей в период обратного развития симптомов ГН у детей старшего возраста, получавших адаптогены в активную стадию заболевания, связано с улучшением состояния ВНС, о чем свидетельствуют данные группы сравнения (состояние без терапии адаптогенами — см. рис. 6) и уменьшение дезадаптивных состояний в период обратного развития ГН по сравнению с активной стадией у пациентов анализируемой группы (с 61,5 до 46,2%). Некоторое ограничение корреляционных связей в периоде ремиссии совпало с увеличением дезадаптивных состояний до 49,9%, что указывает на необходимость более длительного приема адаптогенов, особенно детям старшей возрастной группы (старшего школьного периода), которые встречаются со значительно большим и более частым количеством стрессорных воздействий. Подтверждением этого является суть динамики корреляционных связей у больных с ГН старшего возраста, не получавших адаптогены (см. рис. 6). У них в активной стадии болез-



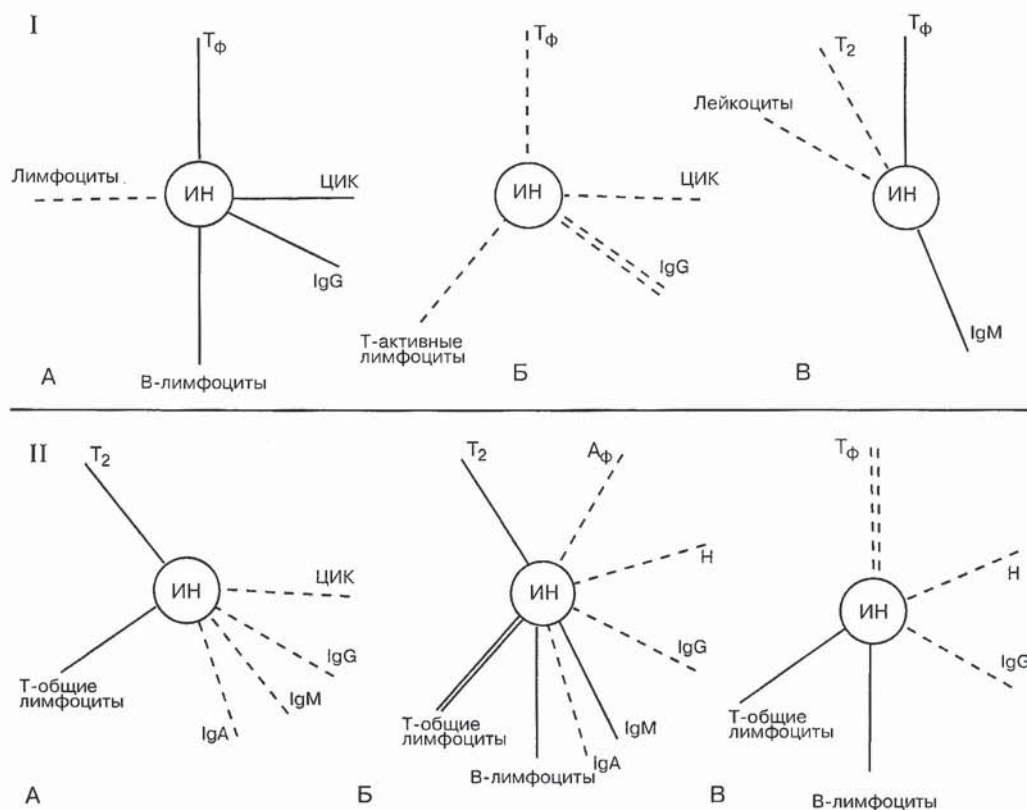


Рис. 6. Корреляционные отношения реакций ВНС с показателями иммунитета, свертывающей системы крови и сосудистым тонусом головного мозга у детей школьного возраста при гломерулонефрите на фоне терапии адаптогенами.

I — состояние без терапии адаптогенами; II — состояние на фоне терапии адаптогенами. Остальные обозначения те же, что на рис. 3.

ни выявлялись корреляционные связи с показателями периферической крови (лимфоцитами), гуморального иммунитета (В-лимфоцитами, IgG, ЦИК) и свертывающей системы крови (Т<sub>Ф</sub>). В период обратного развития симптомов корреляционные связи ограничивались связями ВНС с показателями иммунитета (Т-активные лимфоциты, IgG и ЦИК) и показателями гемостаза (Т<sub>Ф</sub>). В период клинко-лабораторной ремиссии связи ограничились показателями периферической крови (лейкоцитами), иммунитета (IgM), свертывающей системы крови (Т<sub>2</sub> и Т<sub>Ф</sub>). Ограничение связей в катамнезе связано с увеличением в этой группе пациентов с дезадаптивными состояниями: в период обратного развития симптомов — до 65,7% и в период ремиссии — до 86,3% по сравнению с активной стадией, при которой процент дезадаптивных состояний составил 68,9 [24].

О положительном влиянии на стойкость корреляционных связей в различные периоды ГН указывают и результаты анализа у пациентов старшей возрастной группы, не имевших клинических признаков ВСД, но по результатам клинко-ортостатической пробы имевших функциональные сдвиги. Из них 42,5% больных в активной стадии получали адаптогены. У них в активной стадии были отмечены прямые средней силы связи с В-лимфоцитами и IgA и обратные — с IgM, лимфоцитами периферической крови, Т<sub>Ф</sub>-свертывающей системы и тонуса сосудов головного мозга. В период обратно-

го развития симптомов появились новые связи прямой средней силы с Т-активными лимфоцитами и Т<sub>2</sub>-свертывающей системы крови при сохранении уже имевшихся. В период ремиссии отмечены множественные связи прямой средней силы с иммунологическими показателями (Т-активные лимфоциты, IgA, IgM, ЦИК) свертывающей системы (Т<sub>2</sub> и АФ), тонуса сосудов головного мозга и обратные средней силы с лейкоцитами периферической крови.

Таким образом, объем межсистемных связей в активной стадии гломерулонефрита зависел от выраженности клинических признаков ВСД. У пациентов, не имевших клинических признаков дистонии, выявлялся широкий спектр корреляционных связей между системами. У детей, имевших клинику ВСД, отмечался большой процент дезадаптивных состояний, соответствующий стадиям резистентности и истощения, у них характер корреляционных связей был ограниченный. В период обратного развития симптомов или частичной ремиссии объем корреляционных связей зависел от проведенной в активной стадии ГН терапии адаптогенами.

В период ремиссии шесть больных с ГН школьного возраста, не имевших эффекта от назначения адаптогенов, получили курс иммуномодулирующей терапии Т-активином. На фоне лечения Т-активином отмечена активация Т-клеточного звена иммунитета, при этом выявлено улучшение состояния ВНС за счет исчезновения функционального состояния ис-



тошения и увеличения числа больных с состояниями, соответствующими стадии тревоги стресс-реакции. Следовательно, получено опосредованное влияние на состояние ВНС при лечении Т-активином, что лишний раз подчеркивает глубокую взаимосвязь и взаимозависимость между ВНС и иммунитетом.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

Комплексная оценка состояния адаптации у детей, больных гломерулонефритом, в зависимости от периода заболевания, на основании одновременного изучения реакций нервной, сосудистой, иммунной и свертывающей систем, позволила показать межсистемные связи, подтвержденные результатами корреляционного анализа. У детей младшей возрастной группы (дошкольный период) в активной стадии гломерулонефрита в состоянии напряжения симпатического отдела нервной системы (увеличение АМо и ИН при уменьшении Мо и  $\Delta X$ ) отмечалось угнетение показателей клеточного и гуморального иммунитета и выявлялись признаки гиперкоагуляции с угнетением фибринолиза; в состоянии перенапряжения и срыва регуляторных механизмов показатели иммунитета и свертывающей системы приближались к возрастным показателям. В период обратного развития симптомов угнетение клеточного иммунитета сохранялось в состоянии напряжения функции ВНС, но отмечалась активация гуморального звена; в состоянии напряжения сохранялись признаки гиперкоагуляции с угнетением фибринолиза; в состоянии срыва показатели иммунной и свертывающей систем приближались к возрастной норме. В стадии ремиссии все обследованные дети дошкольного возраста имели состояние резистентности, у них сохранялось угнетение клеточного и активация гуморального звена иммунитета и умеренное угнетение фибринолиза, особенно в состоянии перенапряжения.

По данным корреляционного анализа, в стадии резистентности связи между реакциями ВНС, иммунной и свертывающей системами ослабевали и терялись.

В связи с большой частотой выявленных нами пограничных и патологических состояний ВНС при ГН у детей дошкольного возраста [24] в комплексе базисной терапии в активной стадии был включен элеутерококк. На фоне терапии адаптогеном в стадии обратного развития симптомов и стадии ремиссии уменьшилось количество больных с дезадаптивными состояниями (с 73,2% — в активной стадии до 50% — в стадии ремиссии). У этих же пациентов в периоды обратного развития симптомов и ремиссии отмечена нормализация показателей гуморального иммунитета, свертывающей сис-

темы крови и приближение параметров клеточного иммунитета к возрастным нормативам. У больных хроническим гломерулонефритом школьного возраста достоверно чаще в разные периоды почечного процесса, независимо от клинической формы заболевания, выявлены дезадаптивные состояния ВНС. Наиболее часто указанные состояния наблюдались у пациентов с хроническим гломерулонефритом, протекавшим с частыми обострениями с выраженной активностью процесса и гипертензионным синдромом [24].

Установлены связи патогенетически значимых для развития гломерулонефрита систем иммунитета и гемостаза с адаптационными реакциями вегетативной нервной системы и у больных старшего возраста в различные стадии заболевания. Для пациентов с гломерулонефритом школьного возраста в активной стадии заболевания для стадии тревоги и резистентности стрессорной реакции характерно угнетение клеточного иммунитета и активации гуморального звена, умеренные признаки гиперкоагуляции с угнетением фибринолиза. Депрессия всех звеньев иммунитета, гиперкоагуляция с угнетением фибринолиза отмечены в стадии истощения, они сохранялись и при катamnестических исследованиях (в период обратного развития симптомов и стадии ремиссии).

У больных с ГН старшего возраста, имевших патологические реакции ВНС, на фоне терапии адаптогенами в период обратного развития симптомов уменьшилось количество больных с дезадаптивными состояниями, особенно с состоянием истощения (с 38,5 до 19,3%). На этом фоне нормализовались показатели периферической крови, гуморального иммунитета и свертывающей системы крови, приблизились к возрастным нормативам показатели клеточного иммунитета. В период ремиссии вновь возросло число детей с дезадаптивными состояниями (с 19,3 до 28,5%), на этом фоне ухудшились показатели иммунного статуса. Однако, по сравнению с большинством, не получавшим адаптогены, у больных, получавших эти препараты, дезадаптивные состояния встречались в 2 раза реже.

По результатам корреляционного анализа, независимо от возраста пациентов, глубина корреляционных связей между вегетативной нервной системой, сосудистой, иммунной и свертывающей системами в активной стадии ГН зависела от выраженности клинических признаков вегетососудистой дистонии (см. рис. 3, 5). У больных без клиники дистонии выявлен широкий спектр корреляционных связей. У пациентов с клиникой вегетососудистой дистонии, имевших больший процент дезадаптивных состояний (особенно реакции истощения), корреляционные связи между показателями вегета-



тивной нервной, иммунной и свертывающей системами ослабевали или исчезали.

Количество корреляционных связей в период обратного развития симптомов зависило от того, проводилась ли терапия адаптогенами (см. рис. 4, 6). У больных, получавших адаптогены, происходило межсистемное усиление корреляционных отношений. При этом у детей дошкольного возраста особенно широкий спектр корреляционных связей выявлен в период клинико-лабораторной ремиссии гломерулонефрита. Это, возможно, связано с незрелостью иммунной и свертывающей систем и нестабильностью взаимосвязей их с нервной системой, т. е. на фоне терапии у детей дошкольного возраста вначале было выявлено улучшение со стороны функциональных систем, а позднее и патогенетически значимых при гломерулонефрите систем. У школьников же на фоне терапии адаптогенами получен кратковременный эффект (в период обратного развития симптомов), а в период клинико-лабораторной ремиссии происходило вновь усугубление ряда показателей ВНС и иммунного статуса. Это, возможно, связано с большим количеством стрессорных факторов, как было установлено по результатам катamnестического наблюдения (физические нагрузки, школьные стрессы, влияние окружающей среды и др.). Последнее указывает на необходимость более длительной терапии адаптогенами с целью установления более стойких взаимосвязей и их стабильности между жизненно важными системами организма.

Следует отметить хороший эффект от терапии иммуномодуляторами, проведенной группе школьников в стадии ремиссии ГН. На фоне лечения Т-активинотом отмечена активизация Т-клеточного звена иммунитета, при этом выявлено улучшение состояния вегетативной нервной системы за счет исчезновения состояния истощения и увеличения пациентов с состояниями, соответствующими стадии тревоги стресс-реакции. Таким образом, от проведенной терапии иммуномодулирующими препаратами получен эффект в виде активации Т-клеточного звена иммунитета и опосредованного влияния на состояние ВНС, что еще раз подчеркивает глубокую взаимосвязь и взаимозависимость между этими системами.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установлены взаимосвязи патогенетически значимых для развития гломерулонефрита систем иммунитета и гемостаза с адаптационными реакциями вегетативной нервной системы у детей дошкольного и школьного возраста в различные стадии заболевания. У детей дошкольного возраста отмечены отклонения в виде

депрессии клеточного и гуморального иммунитета, признаки гиперкоагуляции с угнетением фибринолиза в состоянии напряжения, выявлены дискорреляции отношений вегетативной нервной системы, иммунной и свертывающей систем в состоянии срыва регуляторных механизмов. У детей школьного возраста констатированы изменения адаптационных реакций вегетативной нервной системы, характерные для всех трех стадий стресс-реакции, вплоть до истощения регуляции. На фоне стрессорных реакций выявлены отклонения со стороны иммунной и свертывающей систем в состоянии напряжения в виде депрессии клеточного и активации гуморального иммунитета; в состоянии истощения — депрессия с дискоординацией отношений вегетативной нервной и иммунной системы и признаки гиперкоагуляции с угнетением фибринолиза.

У больных гломерулонефритом, независимо от возраста, на состояние тонуса сосудов головного мозга оказывают влияние активность симпатического отдела вегетативной нервной системы и величина артериального давления.

У пациентов с ГН, независимо от возраста, степень корреляционных связей между реакциями ВНС, сосудистой, иммунной и свертывающей систем в активной стадии заболевания зависит от выраженности клинических признаков вегетососудистой дистонии. У больных с нормотонией достоверно чаще выявляется широкий спектр корреляционных отношений. В период обратного развития болезни глубина корреляционных связей зависит от проведенной терапии адаптогенами. У пациентов, получавших адаптогены, отмечено усиление корреляционных отношений между реакциями ВНС, иммунной, свертывающей и сосудистой систем. У больных с ГН дошкольного возраста на фоне терапии адаптогенами широкий спектр межсистемных связей, по данным корреляционного анализа, получен в период ремиссии. У больных школьного возраста на фоне терапии адаптогенами получен кратковременный эффект в период обратного развития симптомов; в период ремиссии вновь констатировано усугубление изменений ВНС и иммунного статуса, что указывает на необходимость более длительной терапии адаптогенами с учетом вегетососудистой дистонии для коррекции и восстановления межсистемных связей. При неэффективности лечения адаптогенами возможно использование иммуномодулирующей терапии с учетом показателей иммунной системы.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеев Г.И., Бобров Л.Л. Состояние кининовой, свертывающей и фибринолитической систем крови при гломерулонефрите // Клини. мед.—1979.—Т. 57, № 7.—С. 72—78.



2. Блюгер А.Ф., Терентьева Л.А. Адаптивные и компенсаторные процессы в патологии // Компенсаторно-приспособительные процессы в патологии.—Рига: Зинатне, 1986.—С. 7—13.
3. Вейн А.М., Соловьева А.Д. Лечение синдрома вегетативной дистонии // Сов. мед.—1984.—№ 4.—С. 70—74.
4. Вельтищев Ю.Е. Проблемы мембранной патологии в педиатрии // Вопр. охр. мат.—1981.—№ 6.—С. 3—9.
5. Горизонтов Т.Д. Механизмы развития стресс-реакции и адаптивное значение изменений в системе крови // Нервные и эндокринные механизмы стресса.—Кишинев: Штиинца, 1980.—С. 79—91.
6. Гринбаум Н.Б., Савельвольф Г.Б. Содержание компонента при некоторых нефропатиях у детей // Актуальные вопросы инфекционной патологии и иммунологии.—Л.: Медицина, 1967.—С. 109—112.
7. Дичев Г.Г., Тарасов К.Е. Проблема адаптации и здоровье человека.—М.: Медицина, 1976.—183 с.
8. Дранник Г.Н. Иммуноморфология.—Киев: Здоровье, 1989.—184 с.
9. Игнатова М.С., Вельтищев Ю.Е. Детская нефрология: Руководство для врачей. Изд. 2-е.—Л.: Медицина, 1989, гл. 10.—С. 205—214.
10. Кириллов В.И. Клинико-патогенетическое обоснование иммунокорригирующей терапии пиелонефрита у детей // Вопр. охр. мат.—1988.—№ 5.—С. 19—24.
11. Кириллов О.И. Опыт фармакологической регуляции стресса.—Владивосток, 1986.—106 с.
12. Козлов В.А., Шурлыгина А.В., Костерина Л.Г., Волкова Л.Г. Реакции иммунной системы на стрессорные воздействия в зависимости от биоритмов лимфо-эндокринных функций // Вестн. АМН СССР.—1985.—№ 8.—С. 34—38.
13. Калишевская Т.М., Голубева М.Г. Нервная регуляция жидкого состояния крови и ее свертывания // Успехи физиол. наук.—1982.—Т. 13, № 2.—С. 93—122.
14. Компоненты адаптационного процесса / Ред. В.И.Медведев.—Л.: Наука, 1984.—110 с.
15. Кузник Б.И., Васильев Н.В., Цыбиков Н.Н. Иммуногенез, гемостаз и неспецифическая резистентность организма.—М.: Медицина, 1989.—С. 126—151.
16. Мирошникова Л.В., Мельникова Г.С. ЭХО-энцефалоскопия при бронхиальной астме у детей // Актуальные вопросы экспериментальной и клинической медицины.—Волгоград, 1982.—С. 245—247.
17. Мухин Н.А., Полянцева Л.Р., Козловская Л.В. и др. Клиническое значение исследований гемостаза в нефрологии // Тер. арх.—1988.—Т. 60, № 6.—С. 7—13.
18. Прохорова Л.И. Адаптационные реакции нервной и иммунной систем при atopической бронхиальной астме у детей // Педиатрия.—1990.—№ 5.—С. 100.
19. Ракитянская И.А., Рябов С.И. Роль мононуклеаров в поражении нефрона у больных с хроническим гломерулонефритом. Сообщение II. Роль интерлейкинов (ИЛ-6 и ИЛ-10) и пролиферации гломерулярных и интерстициальных клеток нефрона в прогрессировании мезангиально-пролиферативного гломерулонефрита // Нефрология.—1998.—Т. 2, № 1.—С. 30—36.
20. Рыбаков В.К., Гуркова Е.Н. К вопросу об аппаратной коагулографии // Тер. арх.—1972.—Т. 44, вып. 9.—С. 63—67.
21. Рябов С.И., Ракитянская И.А., Шутко А.Н. Почка и система иммунитета.—Л.: Наука, 1989.—160 с.
22. Саркисов Д.С. Очерки по структурным основам гомеостаза.—М., 1977.—349 с.
23. Селье Г. Очерки об адаптационном синдроме.—М.: Медицина, 1960.—186 с.
24. Сергеева К.М., Шапошникова Н.Ф. Реакции вегетативной нервной системы при гломерулонефрите у детей. Сообщение I // Нефрология.—1998.—Т. 2, № 3.—С. 36—44.
25. Серебрянный В.Л., Баркаган Л.З. Нарушения гемостаза при нефротическом синдроме у детей // Педиатрия.—1987.—№ 2.—С. 91—94.
26. Скорунский И.А. Экспериментальное исследование некоторых отражающих ультразвук структур мозга для целей практической одномерной ЭХО-энцефалографии // Новости медицинской техники.—М., 1985.—Вып. 3.—С. 43—48.
27. Соломон Дж. Ф., Амкраут А.А. Эмоции, иммунитет и болезнь // Физиология человека.—1984.—Т. 10, № 2.—С. 242—251.
28. Тареев Е.М. Гломерулонефрит // Клиническая нефрология / Е.М.Тареев.—М.: Медицина, 1983.—Т. 2.—С. 5—99.
29. Тарнопольская Л.В., Никитина Н.В., Любарская А.А. Электрокоагулографический метод контроля за больными, находящимися на диспансерном учете по поводу ИБС // Лабораторная диагностика.—М., 1979.—С. 267.
30. Цыбиков Н.Н. Мононуклеарные фагоциты — связующее звено между иммуногенезом, гемостазом и фибринолизом // Успехи физиол. наук.—1983.—Т. 14, № 4.—С. 114—123.
31. Цыбиков Н.Н., Соколов И.М. Фактор, активирующий тромбоциты — новое звено сопряжения между иммуногенезом и гемостазом // Успехи соврем. биол.—1985.—№ 2.—С. 413—419.
32. Шилов Е.М. Иммунологические механизмы развития нефритов // Нефрология: Руководство для врачей / И.Е.Тареева.—М.: Медицина, 1989.—Т. 1, гл. 4.—С. 125—143.
33. Burkholder P.M. Immunopathology of renal disease // Clin. lab. med.—Vol. 6, № 1.—P. 55—83.
34. Cameron J.S. Platelets and glomerulonephritis // Nephron.—1977.—Vol. 18, № 3.—P. 253—258.
35. Haskova V., Kaslik J., Rina J. et al. Simple method of circulating immune complex detection in human sera by polyethylene glycol precipitation // J. Immunit. Forsch.—1978.—Bd. 154, № 4.—S. 399—406.
36. John Maddox. Psychoimmunology before its time // Nature.—1984.—Vol. 309, № 5907.—P. 400.
37. Jondal M., Holm G., Wigrell H. Surface markers on human T and B lymphocytes. A large population of lymphocytes forming non immune rosettes with sheep red blood cells // J. Exp. Med.—1972.—Vol. 136, № 2.—P. 207—215.
38. Kerman R.H., Smith R., Stefani S.S. et al. Active T-rosette-forming cells in the peripheral blood of cancer patients // Cancer Res.—1976.—Vol. 36, № 9.—P. 3274—3278.
39. Mancini G., Vaerman J.P., Carbonara A.O., Heremans J.F. A single-radial diffusion method for the immunological quantitation of proteins // 11-th Colloquium on Protides of the Biological Fluids Junder H.Peeters.—1964.—P. 370—373.
40. Schwartz B.S. Antigen-induced monocyte procoagulant activity // J. Clin. Invest.—1985.—Vol. 76, № 3.—P. 970—977.
41. Sthathopoulos G., Elliott E.V. Formation of mouse of sheep red blood cell rosettes by lymphocytes from normal and leukaemic individuals // Lancet.—1974.—Vol. 1, № 7858.—P. 600—601.
42. Tada T., Takemori T. Selective roles of thymus-derived lymphocytes in the antibody response: 1 Differential suppressive effect of carrierprimed T-cells on hapten-specific // J. Exper. Med.—1974.—Vol. 140.—P. 232—252.
43. Zanetti M., Wilson C.B. A role for antiidiotypic antibodies in immunologically mediated nephritis // Amer. J. Kidney Dis.—1986.—Vol. 7, № 6.—P. 445.

Поступила в редакцию 03.06.98 г.



© Коллектив авторов, 1998  
УДК 616.61-78:612.111

*Е.Д.Суглобова, В.Н.Спиридонов, Ю.А.Борисов, Э.Б.Лебедева, П.В.Гавриленков*

## БИОФИЗИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ МЕМБРАН ЭРИТРОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ, ПОЛУЧАЮЩИХ ЛЕЧЕНИЕ РЕГУЛЯРНЫМ ГЕМОДИАЛИЗОМ. I. РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К ДЕЙСТВИЮ ВНЕШНЕГО КАНАЛОФОРМЕРА

*E.D.Suglobova, V.N.Spiridonov, Yu.A.Borisov, E.B.Lebedeva, P.V.Gavrilencov*

## BIOPHYSICAL CHARACTERISTICS OF THE ERYTHROCYTE MEMBRANES IN PATIENTS TREATED BY REGULAR HEMODIALYSIS. I. RESISTANCE TO THE EFFECT OF EXTERNAL CHANNEL-FORMER

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

### РЕФЕРАТ

С помощью ионометрической методики с использованием калий-селективных электродов мы исследовали резистентность мембран эритроцитов по отношению к действию каналоформера нистатина в следующих группах: 1) 45 пациентов с терминальной ХПН (25 мужчин, 20 женщин, средний возраст  $42,4 \pm 11,9$  года), получающих лечение регулярным гемодиализом; 2) 17 здоровых доноров (7 мужчин, 10 женщин). Для оценки активности  $K^+$ -,  $Na^+$ -АТФазы мембраны эритроцита в часть проб добавляли убаин. Изучали резистентность мембран эритроцитов к действию нистатина в условиях ресуспендирования в плазме крови и в многокомпонентном солевом растворе, близком по ионному составу и pH к плазме. Анализ результатов, полученных в ходе экспериментов с эритроцитами здоровых доноров, показал, что у них только в 12% случаев имеет место менее интенсивный выход ионов  $K^+$  из эритроцитов в «убаиновых» пробах (с добавлением нистатина и убаина) по сравнению с пробами, содержащими только нистатин, что достоверно отличается от результатов исследования эритроцитов пациентов, получающих лечение регулярным гемодиализом, как до, так и после сеанса гемодиализа (соответственно, 55,6 и 64,4% случаев,  $p < 0,001$  во всех случаях). В группе пациентов, получающих лечение регулярным гемодиализом, средние значения суммарного выхода калия как до, так и после сеанса гемодиализа в пробах с плазмой были достоверно ниже, чем в пробах с модельным раствором ( $p < 0,001$ ). Таким образом, получена существенная разница в состоянии клеточных мембран эритроцитов у пациентов, получающих лечение регулярным гемодиализом, и здоровых доноров.

**Ключевые слова:** гемодиализ, эритроциты, калий, ионселективные электроды, нистатин.

### ABSTRACT

The resistance of erythrocyte membranes to the channel-former nystatin was studied ionometrically using K-selective electrodes in the following groups: (1) 45 patients with terminal chronic renal failure (25 men and 20 women; average age  $42.4 \pm 11.9$  years) under the regular hemodialysis treatment and (2) 17 healthy volunteers (7 men and 10 women).

To evaluate the activity of  $K^+$ ,  $Na^+$ -ATPase of red blood cells, ouabain was introduced into some of the samples. The resistance of erythrocyte membranes to nystatin was studied under conditions of resuspension in plasma and in a multicomponent salt solution having the composition and pH close to those of plasma. It was demonstrated that only in 12% of the cases with erythrocytes of healthy volunteers a less active carrying away of  $K^+$  ions from erythrocytes occurs in the experiments with ouabain and nystatin as compared to the experiments with nystatin only. This results differ reliably from those obtained with erythrocytes of the patients under regular hemodialysis treatment both before and after hemodialysis procedure (in 55.6 and 64.4% of the cases, respectively;  $p < 0.001$  in all cases). In patients under regular hemodialysis the mean values of the total  $K^+$  removal both before and after a hemodialysis procedure in the experiments with plasma were statistically lower than in model solutions. Therefore, a significant difference was observed in the status of erythrocyte cell membranes in patients under hemodialysis treatment and that in the control group, and also in the status of erythrocytes in the model solutions and plasma.

**Key words:** hemodialysis, erythrocytes, potassium, K-selective electrodes, nystatin.



## ВВЕДЕНИЕ

Нарастание объема сведений об обменных электролитических процессах и их механизмах привели в середине 80-х годов к резкому увеличению числа исследований, связанных с нарушениями метаболизма электролитов при различной патологии. По данным многочисленных авторов, активность ионотранспортирующих систем в значительной степени меняется у нефрологических больных по сравнению с нормой. Показано, что активность  $K^+$ ,  $Cl^-$ -котранспорта возрастает при уремической анемии у больных, получающих лечение перитонеальным диализом [13]. У больных, находящихся на хроническом гемодиализе, наблюдались увеличение входа в клетки и выхода из нее ионов  $K^+$  как в присутствии убаина, так и без него [10]. Установлены различия в активностях циркуляции  $Na^+$  и  $K^+$  между клетками и внеклеточной средой у пациентов, получающих лечение гемодиализом и перитонеальным диализом [10].

Как правило, в описанных работах в качестве объекта клеточного уровня использовались эритроциты, как наиболее доступный в клинико-лабораторных исследованиях объект для изучения состояния клеточных мембран [5]. Поэтому при изучении электролитного статуса организма человека как в норме, так и при патологии именно мембранные транспортные системы эритроцитов вызывают наибольший интерес исследователей. Уже в 60-х годах описано изменение активности  $Na^+$ ,  $K^+$ -АТФазы эритроцитов и увеличение внутриклеточной активности  $Na^+$  у больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН) [23]. Впоследствии был показан дефект  $Na^+$ ,  $K^+$ -насоса при уремии [12, 13, 16]. Зафиксировано также и снижение числа белков-транспортников в эритроцитах больных с уремией, что может являться следствием пониженного синтеза новых насосных единиц на стадии нормоцитов или ускоренного разрушения  $Na^+$ ,  $K^+$ -АТФазы в зрелых эритроцитах. По мнению других исследователей, одной из причин понижения активности ионного транспорта у больных с ХПН может служить присутствие в уремической плазме ингибиторов убаин-подобного типа [22]. Медленное устранение нарушений в электролитическом равновесии, их сохранение в течение длительного периода (несколько недель), несмотря на удаление уремической среды [16], подтверждает внутриклеточное происхождение таких дефектов. С другой стороны, имеются данные, подтверждающие усиление активного транспорта ионов при диализе, а также подавление уремической плазмой выхода  $Na^+$  из клеток [19], что говорит о связи нарушений активного

транспорта с влиянием плазменных ингибирующих факторов. Вероятно, изменения активности  $Na^+$ ,  $K^+$ -АТФазы эритроцитов человека определяются комплексом различных факторов.

Поскольку ионотранспортирующая способность эритроцитарной  $Na^+$ ,  $K^+$ -АТФазы достаточно низка, максимальную насосную функцию этого фермента можно определить, лишь предварительно активировав его. Например, этого можно достичь при повышении внеклеточной концентрации  $K^+$  и понижении внутриклеточной концентрации  $Na^+$ . В связи с этим, постоянно повышенная внутриклеточная концентрация  $Na^+$  в эритроцитах уремических больных, приводя к изменению адаптационных свойств мембраны, интенсифицирует работу  $Na^+$ ,  $K^+$ -насоса. Непременным условием увеличения транспортной функции  $Na^+$ ,  $K^+$ -АТФазы является сохранение нативности фермента и свойственного ему белково-липидного окружения. Для этого весьма перспективным оказывается использование специфических каналоформеров.

Большинство известных веществ, формирующих в стеринсодержащих бислоиных мембранах ионотранспортирующие каналы, принадлежат к классу антибиотиков. Подробно изучены механизмы действия пептидных антибиотиков грамицидиновой группы А, В, С, D и аламецитина, увеличивающих проницаемость мембран для катионов щелочных металлов. В этих исследованиях сначала на искусственных бислоиных мембранах D.C.Tosteson и соавт. [20], а также А.А.Львом, Л.В.Шагиной и соавт. был описан феномен «самоизлечения» мембран, сопровождающий воздействие каналоформеров, т. е. инактивация каналов при латеральной диффузии или реализации иных механизмов разрушения построенной из молекул антибиотика и холестерина поры [7, 8, 20, 21]. Для нативных эритроцитарных мембран такое же явление впервые описали А.А.Лев, Л.В.Шагина и соавт. [9, 17, 18].

В 1990—1994 гг. некоторые из авторов настоящей работы изучали воздействие каналоформера другой природы — полиенового антибиотика нистатина — на мембраны эритроцитов здоровых доноров. Показано, что и в случае применения нистатина при формировании каналов идет процесс «самоизлечения», причем, при ресуспендировании клеток в нативной среде — гомологичной плазме крови — он интенсифицируется. Более того, возрастает ионотранспортирующая способность  $Na^+$ ,  $K^+$ -АТФазы как фермента, ответственного за поддержание электролитного градиента — основного маркера целостности клетки [1].

Несколько позднее нами выдвинуто предположение, что критерием оценки функционального состояния клеточных мембран может слу-



жить некоторый общий показатель — «сопротивляемость» или «резистентность» мембраны по отношению к внешнему воздействию каналоформера. Отражением этой резистентности является изменение концентрации ионов  $K^+$  вне клеток при формировании в мембранах эритроцитов нистатиновых каналов, кинетику которого мы изучали у больных с терминальной стадией ХПН, получающих лечение хроническим гемодиализом.

#### ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Определение внеклеточной концентрации ионов  $K^+$  ( $K_e$ ) проводили ионометрическим методом с помощью установки, представленной на рис. 1.

В качестве датчиков использовали  $K^+$ -селективные пленочные электроды (рис. 2).

Их селективность обусловлена структурой мембраны, которая изготовлена из поливинилхлорида, пластификатора дибутилфталата и электродно-активного вещества — ионофора валиномицина. Последний, имея специфическую кольцевую структуру, образует комплексы с ионами  $K^+$  на

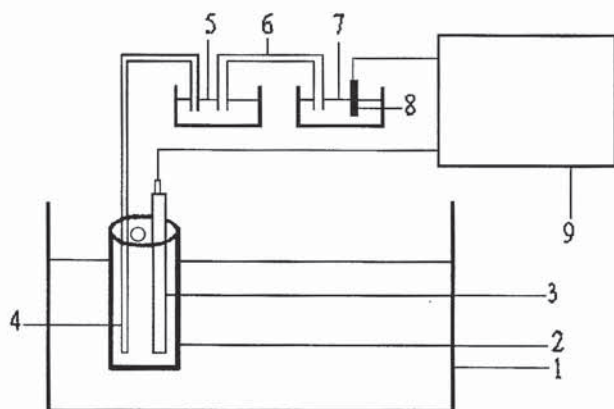


Рис. 1. Схема ионометрической установки для определения внеклеточной концентрации ионов  $K^+$ .

1 — рабочая камера жидкостного термостата; 2 — фторопластовая ячейка, содержащая суспензию эритроцитов; 3 —  $K^+$ -селективный пленочный электрод; 4 — электролитический мостик, заполненный 1M  $NH_4NO_3$ ; 5 — раствор 1M  $NH_4NO_3$ ; 6 — электролитический мостик, заполненный насыщенным раствором KCl; 7 — насыщенный раствор KCl; 8 — электрод сравнения; 9 — иономер.

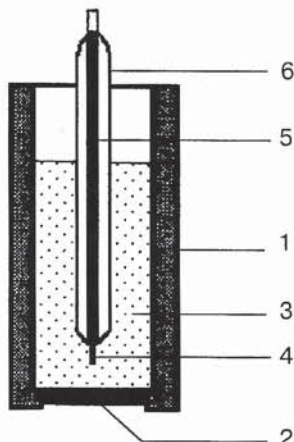


Рис. 2. Устройство  $K^+$ -селективного пленочного электрода.

1 — корпус; 2 — мембрана; 3 — 0,1 M раствор KCl; 4 — участок серебряной проволоки, покрытый слоем AgCl; 5 — серебряная проволока; 6 — стеклянная оболочка.

поверхности электродной мембраны. Если при этом концентрация (активность)  $K^+$  на разных поверхностях мембраны оказывается различной в правильно разомкнутом электрохимическом элементе:



в соответствии с уравнением Нернста, возникает разность потенциалов  $\Delta\phi$ :

$$\Delta\phi = \phi_0 + \frac{RT}{F} \cdot \ln \frac{C_1}{C_2},$$

где R, T, F — универсальные постоянные;  $\phi_0$  — стандартная разность потенциалов (определяется суммой всех стационарных скачков потенциала на границе раздела фаз);  $C_1$  — концентрация иона  $K^+$  во внешнем (по отношению к электроду) исследуемом растворе;  $C_2$  — концентрация иона  $K^+$  во внутреннем растворе ионоселективного электрода.

Если  $C_2$  постоянна, то разность потенциалов элемента (1) будет линейной функцией  $\ln C_1$ . Для определения  $C_1$  в исследуемой пробе предварительно необходимо откалибровать ионоселективные электроды для получения зависимости  $\Delta\phi$  (мВ) от  $\ln C_1$ . Электроды калибровали при 37 °C, используя четыре калибровочных раствора, составы которых приведены в табл. 1.

Из данных табл. 1 видно, что в каждом последующем калибровочном растворе концентрация ионов калия возрастала в 5 раз, что при переходе от предыдущего к последующему раствору приводило к возрастанию электродного потенциала примерно на 40 мВ. Концентрация остальных компонентов была неизменной («постоянный фон»).

При определении концентрации ионов  $K^+$  в исследуемой пробе решали обратную задачу определения  $\ln C_1$  по значению  $\Delta\phi$  (мВ) в соответствии с калибровочным графиком. Результирующую концентрацию ионов  $K^+$  в пробе определяли в гемолизате.

В ряде экспериментов в качестве внеклеточной среды применяли так называемый «раствор Моргана» [3] как аналог плазмы крови по ионному составу. Его использовали, чтобы устранить влияние на эритроциты плазменных белковых компонентов, уменьшающих действие нистатина на клеточные мембраны, в частности, путем частичной сорбции последнего (табл. 2).

Экспериментальные пробы (эритроциты, ресуспендированные в растворе Моргана или в плазме крови; калибровочный раствор) находились во фторопластовых бюксах с навинчивающимися крышками. В крышках имелись отверстия для калий-селективного электрода, электролитического моста и внесения препаратов (нистатин, убаин). Бюксы помещали в водяной термостат ( $t=37^\circ C$ ) и включали шейкер для перемешивания экспериментальной пробы.



Таблица 1  
Состав калибровочных растворов

| Компонент                                                    | Раствор № 1         | Раствор № 2 | Раствор № 3 | Раствор № 4 |
|--------------------------------------------------------------|---------------------|-------------|-------------|-------------|
| KCl, ммоль                                                   | 1                   | 5           | 25          | 125         |
| Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> · 12H <sub>2</sub> O, ммоль | Постоянный фон: 10  |             |             |             |
| NaCl, ммоль                                                  | Постоянный фон: 100 |             |             |             |
| NaHCO <sub>3</sub> , ммоль                                   | Постоянный фон: 20  |             |             |             |
| CaCl <sub>2</sub> , ммоль                                    | Постоянный фон: 1,5 |             |             |             |
| MgCl <sub>2</sub> , ммоль                                    | Постоянный фон: 1,5 |             |             |             |
| Глюкоза, ммоль                                               | Постоянный фон: 10  |             |             |             |
| Сахароза, ммоль                                              | Постоянный фон: 27  |             |             |             |

Таблица 2  
Состав модельного раствора Моргана (pH 7,4)

| Компонент                                             | Концентрация, ммоль |
|-------------------------------------------------------|---------------------|
| NaCl                                                  | 104                 |
| NaHCO <sub>3</sub>                                    | 25                  |
| NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>                      | 5                   |
| Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> · 12H <sub>2</sub> O | 3,5                 |
| KCl                                                   | 5                   |
| Глюкоза                                               | 10                  |
| Сахароза                                              | 27                  |
| CaCl <sub>2</sub>                                     | 1,5                 |
| MgCl <sub>2</sub>                                     | 1,5                 |

**Получение суспензии эритроцитов.** Свежую кровь (взятую до и после сеанса гемодиализа) центрифугировали при 3000 об/мин в течение 10 мин при 7–8 °С. Дважды отмывали эритроциты от плазмы раствором Моргана центрифугированием в тех же условиях. После отмывки отбирали четыре пробы эритроцитарной взвеси по 1 мл каждая. В три из них добавляли по 0,5 мл раствора Моргана, а в четвертую — 0,5 мл плазмы крови. В каждой пробе определяли гематокрит.

Эффе́ктором Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-АТФазы служил нистатин, а ее блокатором — убаин. Натриевую соль нистатина (Merck) растворяли в перегнанном диметилформамиде, а убаин (Fluka) — в бидистиллированной воде (2,5 мг/мл и 14,6 мг/мл растворителя, соответственно). При добавлении 0,04 мл полученных растворов в ячейку с эритроцитарной взвесью конечная концентрация нистатина во внеклеточной среде составляла 0,13 мМ, а убаина — 1,03 мМ. Целью добавления убаина являлось выяснение вклада этого фермента в «сопротивляемость» мембраны действию каналоформера и, таким образом, в поддержание электролитного баланса клетки.

Необходимо отметить, что при проведении экспериментов (и на протяжении более длительного времени) мы соблюдали стандартные условия применения ионоселективных датчиков, контактирующих с исследуемыми растворами и биологическими пробами. Это пред-

определялось высокой константой распределения ионофора и пластификатора, использованных для приготовления электродов, между фазой ионоселективной мембраны и материалом пробы ( $K_{распр.} > 10^{5.5}$ ).

Постоянно контролировалась неизменность следующих характеристик электродов:

1) коэффициента селективности K<sup>+</sup>-датчиков по отношению к Na<sup>+</sup>-основному «мешающему» иону (составлял примерно 4);

2) углового коэффициента, отражающего скачок потенциала при уменьшении концентрации K<sup>+</sup> в 10 раз (не менее 57 мВ при 37 °С);

3) изменений стандартного потенциала в ходе эксперимента (не превышавшего 4% от абсолютной величины потенциала).

Все использованные реактивы имели квалификацию не ниже «ХЧ».

**Контингент больных.** Исследуемую группу пациентов составили 45 человек (25 мужчин и 20 женщин), средний возраст 42,4±11,9 года, с диапазоном колебаний от 20 до 65 лет. Больные получали лечение регулярным гемодиализом по поводу хронической почечной недостаточности (ХПН), причиной которой послужили следующие заболевания: хронический гломерулонефрит — 32 случая, хронический пиелонефрит — 2, поликистоз почек — 5, аномалии развития — 4, прочие — 2 случая. Все больные получали стандартный бикарбонатный гемодиализ в режиме 3 в неделю с продолжительностью 4–4,5 ч каждый сеанс. Ионный состав диализирующего раствора: натрий — 130–135 ммоль/л, калий — 2 ммоль/л, хлор — 100–105 ммоль/л, кальций — 1,75 ммоль/л, магний — 0,5 ммоль/л, бикарбонат — 40 ммоль/л. Сеансы диализа проводились на индивидуальных аппаратах «Искусственная почка» производства фирм Althin, B.Broun, Fresenius, Nikissa. Средний срок гемодиализного лечения составил 44,2±7,4 мес с колебаниями от 6 до 200 мес.

Контрольная группа состояла из 17 здоровых доноров (7 мужчин, 10 женщин).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

При действии нистатина на мембраны эритроцитов человека, ресуспендированных в растворе Моргана, формируются неселективные гидрофильные каналы со сложным профилем потенциала, по которым перемещаются гидратированные ионы K<sup>+</sup> во внеклеточную среду, а ионы Na<sup>+</sup> — внутрь клеток.

В 1994 г. Ю.А.Борисовым и соавт. было доказано, что распределение нистатина в пробе происходит в течение 3 мин на 96% [3]. Таким образом, кинетическая кривая изменения концентрации ионов K<sup>+</sup> через 3 мин после добав-



ления каналоформера в пробу отражает только результат действия последнего на мембраны эритроцитов. Также было показано, что спонтанный выход ионов  $K^+$  из эритроцитов значительно меньше выхода  $K^+$ , индуцированного действием нистатина, и не превышает 5% от величины последнего [2].

Следует указать, что в связи с погрешностью, имеющей место в ходе приготовления экспериментальных проб (несмотря на определение гематокрита в каждой из них) и сказывающейся на абсолютном количестве эритроцитов в пробе и значит общей концентрации ионов  $K^+$ , мы использовали нормированные величины. Необходимость работы с относительными единицами предопределялась еще и тем, что внутриклеточная концентрация ионов  $K^+$  существенно отличалась у разных индивидуумов.

Анализ результатов, полученных в ходе экспериментов с эритроцитами здоровых доноров, показал, что в подавляющем большинстве случаев (88%) выход  $K^+$  из клеток был выше в присутствии убаина, чем без него (рис. 3, а), и только в 12% случаев наблюдался обратный эффект (рис. 3, б). Таким образом, для эритроцитов здоровых доноров мы выявили разницу в высоте подъема кривой между, с одной стороны, «убаиновыми» пробами (с добавлением нистатина и убаина) и пробами, содержащими только нистатин («безубаиновыми»), с дру-

гой (см. рис. 3, а, б). Следовательно, у большинства здоровых доноров мы наблюдали ожидаемую разницу между «убаиновыми» и «безубаиновыми» пробами в высоте подъема кинетических кривых, определявшуюся работой  $Na^+$ ,  $K^+$ -АТФазы. Результаты таких же опытов, но с эритроцитами больных, находящихся на лечении регулярным гемодиализом, существенно отличались от экспериментальных данных, полученных для клеток здоровых доноров. Прежде всего это выражалось в более интенсивном выходе  $K^+$  во внеклеточную среду в «безубаиновых» пробах, чем в присутствии убаина в 55,6% случаев до сеанса гемодиализа, и в 64,4% случаев — после сеанса. Кинетические кривые отличались и по форме. Вместо обычной «сглаженности», характерной для опытов с эритроцитами здоровых доноров, здесь мы наблюдали резкие скачкообразные колебания в течение первых 10–15 мин после добавления в пробу нистатина (рис. 3, в) и даже иногда обратный ход кривой («инверсию») (рис. 3, г).

Следует подчеркнуть, что в случаях, когда взаимное расположение «убаиновой» и «безубаиновой» кинетических кривых в координатах «нормированная концентрация  $K^+$  — время» перед сеансом гемодиализа совпадало с наблюдавшимся у здоровых доноров в присутствии убаина выход  $K^+$  из эритроцитов был интенсивнее, чем в «безубаиновой» пробе, то в 50% случаев

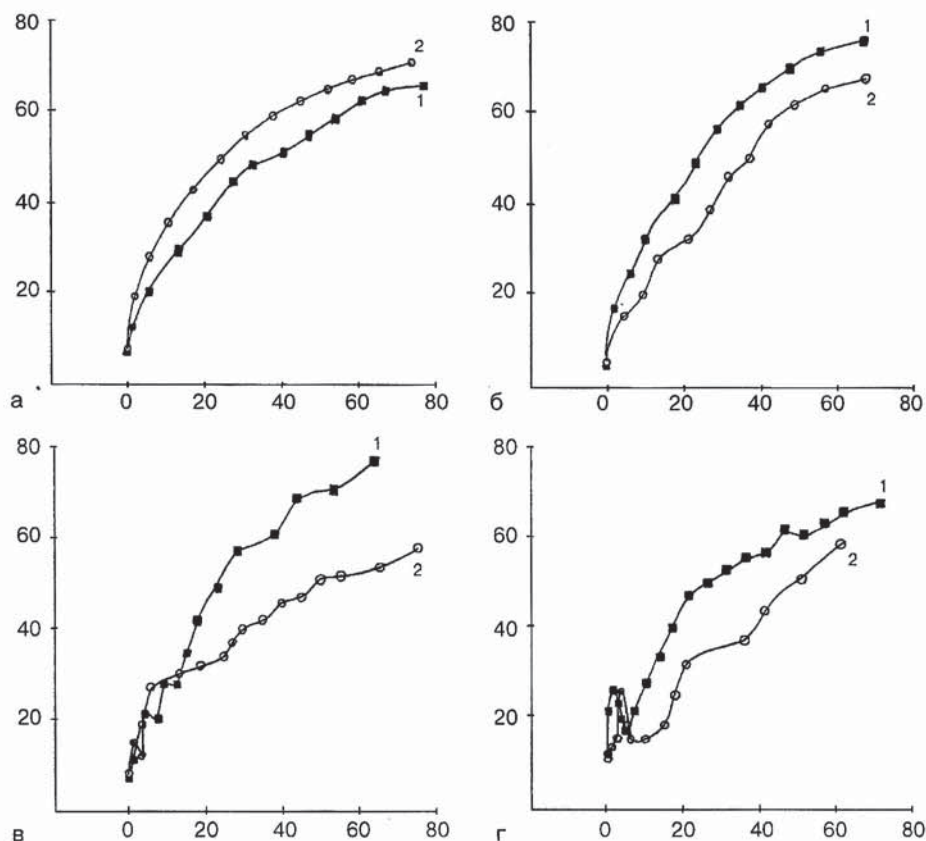


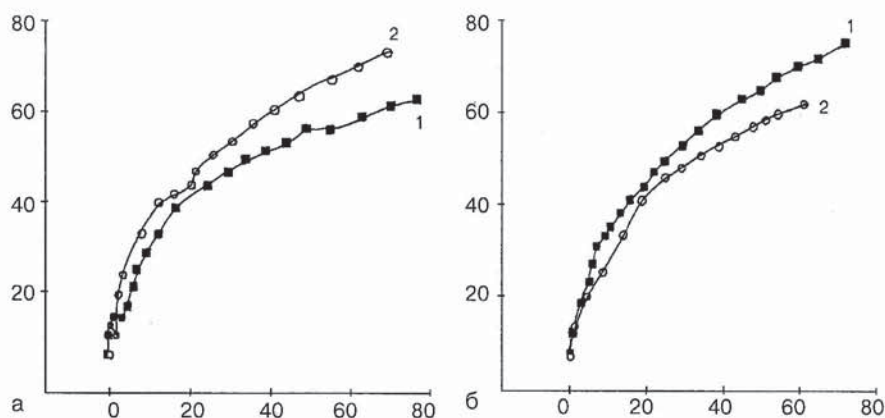
Рис. 3. Кинетические зависимости внеклеточной концентрации ионов  $K^+$  при действии нистатина и убаина на мембраны эритроцитов, ресуспендированных в растворе Морган.

1 — проба без убаина; 2 — проба с убаином. а — здоровый донор, П-в; б — здоровый донор, К-н; в — больной Ф-в; г — больной Х-к. По оси абсцисс — время (мин, отсчет времени — от момента добавления нистатина в среду); по оси ординат — нормированная концентрация  $K^+$ , (%).



Рис. 4. Кинетические зависимости внеклеточной концентрации ионов  $K^+$  при действии нистатина и убаина на мембраны эритроцитов, ресуспендированных в растворе Моргана, взятых перед сеансом гемодиализа, и после него (больная, Ф-ва).

а — до сеанса гемодиализа; б — после сеанса гемодиализа. 1 — проба без убаина; 2 — проба с убаином. Остальные обозначения те же, что на рис. 3.



(у 10 больных из 20, составлявших эту группу) после процедуры оно менялось на противоположное (рис. 4, а, б).

Для проведения статистической обработки полученных результатов был использован показатель, которому мы дали условное название — «суммарный выход калия». Его рассчитывали как интегральное изменение концентрации  $K^+$  во внеклеточной среде во временном промежутке 25—35 мин с момента добавления в пробу нистатина (рис. 5). Использование нами указанного временного интервала было обусловлено следующими причинами:

1) к 25-й минуте от момента добавления нистатина уже не происходило немонокотных колебаний внеклеточной концентрации ионов  $K^+$ ;

2) после 45 мин опыта скорость выхода ионов  $K^+$  из эритроцитов приближалась к спонтанной.

С нашей точки зрения, выбранный показатель наиболее четко отражает эффект сопротивления мембран эритроцита каналобразующей активности нистатина, т. е. характеризует их резистентность по отношению к действию внешнего каналоформера.

Особый интерес представляло сравнительное изучение резистентности мембран эритроцитов по отношению к действию каналоформера в условиях ресуспендирования эритроцитов в модельном растворе (раствор Моргана) и в плазме крови пациента, предпринятое для оценки влияния компонентов плазмы на резистентность эритроцитарной мембраны к действию нистатина. Как видно из рис. 6, в группе больных на хроническом гемодиализе изменения концентрации ионов  $K^+$  в пробах с плазмой были менее выраженными. Средние значения суммарного выхода калия как до, так и после сеанса гемодиализа в пробах с плазмой были достоверно ниже ( $3,07 \pm 0,23$  против  $4,97 \pm 0,34$ ), чем в пробах с модельным раствором ( $2,86 \pm 0,18$  против  $5,11 \pm 0,32$ ), соответственно ( $p < 0,001$ ).

Выявлено также, что в ходе сеанса гемодиализа в описанной группе больных, находящихся на хроническом гемодиализе, средняя разница суммарного выхода калия в пробах с модельным раствором и плазмой увеличилась на 106,1% ( $p < 0,001$ ), а средняя разница между суммарным выходом калия в пробах только с нистатином и «убаиновых» пробах возросла на 1226,7% ( $p < 0,001$ ).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Парадоксальный эффект убаина, наблюдавшийся в пробах, полученных от пациентов, лечившихся хроническим гемодиализом, предположительно обусловлен двумя причинами. Во-первых,

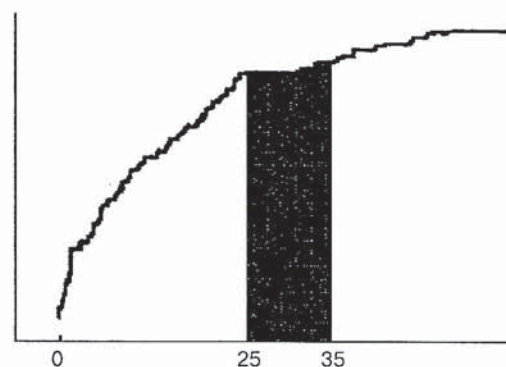


Рис. 5. Определение интегрального показателя выхода ионов  $K^+$  из эритроцитов в интервале 25—35 мин от момента добавления нистатина в пробу. Обозначения те же, что на рис. 3.

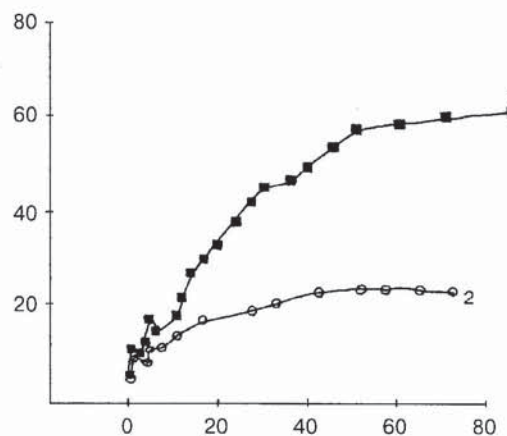


Рис. 6. Сравнительный анализ кинетических зависимостей внеклеточной концентрации ионов  $K^+$  при действии нистатина на мембраны эритроцитов, ресуспендированных в растворе Моргана (1) и в плазме крови (2) (больная Г-ва). Остальные обозначения те же, что на рис. 3.



мембраны эритроцитов, регулярно проходящих через капилляры диализатора, претерпевали существенные изменения, в ходе которых разрушались или терялись поверхностные мембранные структуры. Иными словами, при постоянном, интенсивном механическом воздействии мембраны «обдирались». Вследствие этого они становились более чувствительными к воздействию внешних факторов, в том числе различных химических (в частности, липофильных) агентов. Во-вторых, молекула убаина имеет холестеринподобную структуру агликаона. Известно, что при увеличении относительного содержания холестерина в мембранах эритроцитов повышается их текучесть [6] и, видимо, происходит интенсификация латеральных сдвигов. Облегчение доступа к билипидному слою позволяло убаину беспрепятственно встраиваться в гидрофобную часть мембраны и, таким образом, оказывать на мембрану упрочняющее действие, подобно холестерину. В результате холестеринподобный механизм воздействия убаина на мембрану оказывался превалирующим над его ролью как классического ингибитора  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -насоса. Гидрофильные же части молекул убаина оставались на внешней поверхности эритроцитарных мембран и участвовали в формировании гидрофильных участков, препятствующих внедрению каналоформера в билипидный слой, и, таким образом, предотвращали образование полупор, из которых строится неселективный канал.

Это объяснение ярко подтвердил сравнительный анализ ряда кинетических кривых, полученных непосредственно перед проведением сеанса гемодиализа и сразу после него (см. рис. 3, в, г; 4, а, б). Именно увеличение резистентности мембраны по отношению к действию нистатина при предварительной экспозиции с убаином, наблюдаемое здесь, может привести к изменению во взаимном расположении кинетических кривых, характерных для «убаиновых» и «безубаиновых» проб.

Что же касается изменения направления хода кривых в сторону уменьшения концентрации  $\text{K}^+$  во внеклеточной среде (см. рис. 3, в, г), то его можно отнести на счет дополнительной активации  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФазы при резком повышении внеклеточной концентрации ионов  $\text{K}^+$ . Для «убаиновых» проб единственным пока объяснением инверсии может являться включение транспортной функции тех молекул  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФазы, которые не проявляли участие в переносе ионов, пока не облегчался доступ убаина к гидрофобной части билипидного слоя и не становилось преобладающим его мембраностабилизирующее действие.

Обсуждая средние значения суммарного выхода калия из эритроцитов, ресуспендирован-

ных в растворе Моргана и в нативной плазме, следует предположить, что компоненты плазмы (по всей видимости, липидные) уменьшают каналоформерную активность антибиотика. Одновременно в нативной среде повышается ионотранспортирующая способность  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФазы. Несомненно, стабилизирующие функции плазмы по отношению к мембранам клеток и активирующие — по отношению к мембранным ферментативным системам — существенно улучшаются после проведения сеанса гемодиализа. Поскольку кинетика изменения внеклеточной концентрации  $\text{K}^+$  в пробах с плазмой крови характеризует прежде всего стабильность системы «клетка—плазма» в целом, возможно, что наряду с увеличением защитной функции плазмы по отношению к каналоформеру в ходе диализа возрастает также и непосредственно насосная функция систем активного транспорта. В свою очередь, интенсификация активного транспорта может определяться как уменьшением концентрации ингибирующих его компонентов плазмы, так и интенсификацией работы  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФазы.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты настоящей работы свидетельствуют о существенных изменениях биофизических характеристик мембран эритроцитов у больных, получающих лечение хроническим гемодиализом по сравнению с нормой. Выявлена значительная степень модификации мембран эритроцитов человека в ходе гемодиализа, что выражается в изменениях их барьерной и транспортной функции в отношении одновалентных катионов. Показана высокая степень влияния белково-липидного окружения на эритроцитарные мембраны и значительное улучшение мембранопротекторного эффекта плазмы крови в ходе сеанса гемодиализа.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Болдырев А.А. Ионные градиенты в жизни клетки // Природа.—1992.—№ 7.—С. 78—83.
2. Борисов Ю.А., Соболева О.Ю., Суглобова Е.Д., Щербак А.И. Ионметрическое изучение потоков  $\text{Na}^+$  и  $\text{K}^+$  через мембрану эритроцитов человека, модифицированную нистатином // Цитология.—1991.—Т. 33, № 1.—С. 24—31.
3. Борисов Ю.А., Соболева О.Ю., Суглобова Е.Д., Федорович Е.Е. Транспорт ионов  $\text{Na}^+$  и  $\text{K}^+$  через мембрану эритроцитов человека при формировании в ней нистатиновых каналов: некоторые особенности и анализ процессов // Цитология.—1994.—Т. 36, № 5.—С. 427—437.
4. Борисов Ю.А. Исследование транспорта  $\text{Na}^+$  и  $\text{K}^+$  через мембрану эритроцитов человека методом ионометрии: Автореф. дис.... канд. мед. наук.—СПб., 1995.
5. Кобаль А.М., Орлов С.Н., Покудин Н.И. и др. Модификация ионотранспортирующих систем эритроцитов человека при хранении // Бюл. экспер. биол.—1990.—Т. 110, № 8.—С. 151—153.



6. Смирнова Н.Н., Сергеева К.М., Маслова М.Н., Флеров М.А. Взаимосвязь структурно-функционального состояния биомембран с парциальными функциями почек при гломерулонефрите у детей и подростков // *Нефрология*.—1998.—Т. 2, № 1.—С. 47—52.
7. Шагина Л.В., Гринфельдт А.Э., Лев А.А. Сопоставление электрических и изотопных характеристик ионного транспорта через фосфолипидные мембраны // *Цитология*.—1976.—Т. 18, № 2.—С. 189—194.
8. Шагина Л.В., Гринфельдт А.Э., Лев А.А. Взаимодействие встречных потоков катионов в грамицидиновых каналах, пронизывающих бислойные липидные мембраны // *Докл. АН СССР*.—1978.—Т. 239, № 1.—С. 223—226.
9. Шагина Л.В. Взаимодействие ионных потоков при индуцированном транспорте катионов через модельные и клеточные мембраны: Автореф. дис....докт. биол. наук.—Л., 1989.
10. Brearley C.J., Aronson J.K., Boon N.A., Raine A.E. Effects of haemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis on abnormalities of ion transport in vivo in patients with chronic renal failure // *Clin. Sci.*—1993.—Vol. 85.—P. 725—731.
11. Cheng J.T., Kahn T., Kaji D. Mechanism of alteration of sodium-potassium pump of erythrocytes from patients with chronic renal failure // *J. Clin. Invest.*—1984.—Vol. 74.—P. 1811—1820.
12. Corry D.B., Tuck M.L., Brickman A.S. et al. Sodium transport in red blood cells from dialyzed uremic patients // *Kidney Int.*—1986.—Vol. 29.—P. 1197—1202.
13. De Franceschi L., Olivieri O., Girelli D. et al. Red blood cell cation transports in uraemic anaemia: evidence for an increased K/Cl co-transport activity. Effects of dialysis and erythropoietin treatment // *Europ. J. Clin. Invest.*—1995.—Vol. 25.—P. 762—768.
14. Furuya U., Tabei K., Asano Y. Enhanced volume-sensitive K<sup>+</sup> flux in patients on chronic hemodialysis // *Nephron* —1994.—Vol. 68.—P. 71—76.
15. Izumo U., Izumo S., De Luise M., Flier J.S. Erythrocyte Na<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-pump in uremia acute correction of a transport defect by hemodialysis // *J. Clin. Invest.*—1984.—Vol. 74.—P. 581—588.
16. Krezinski J.M., Rorive G. Sodium-lithium counter-transport in red cells // *New Engl. J. Med.*—1983.—Vol. 309.—P. 987—988.
17. Lev A.A., Schagina L.V., Grinfeldt A.E. Changes of the energy profile of gramicidin A ionic channel dependent on the ratio of cations of different species in the flux passing through the channel // *Gen. Physiol. and Biophys.*—1988.—Vol. 7.—P. 547—553.
18. Schagina L.V., Blasko K., Grinfeldt A.E. et al. Cholesterol dependent gramicidin A channel inactivation in red blood cell membranes and lipid bilayer membranes // *Biochim. Biophys. Acta* —1989.—Vol. 978.—P. 145—150.
19. Sohn H.J., Stokes G.S., Johnston H. An Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase inhibitor from ultrafiltrate obtained by haemodialysis of patients with uremia // *J. Lab. Clin. Med.*—1992.—Vol. 120.—P. 267—270.
20. Tosteson D.C., Adragna N., Bize I. et al. Membranes, ions and hypertension // *Clin. Sci.*—1981.—Vol. 61, № 7.—P. 5—10.
21. Tosteson M.T., Holmes S.J., Rasin M., Tosteson D.C. Melittin lysis of red cells // *J. Membr. Biol.*—1985.—Vol. 87.—P. 35—44.
22. Weiler E.W., Saldanha L.F., Khalil-Manesh F. et al. Relationship of Na<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATPase inhibitors to blood-pressure regulation on continuous ambulatory peritoneal dialysis and haemodialysis // *J. Amer. Soc. Nephrol.*—1996.—Vol. 7.—P. 454—463.
23. Welt L.G., Sachs J.R., McManus T.J. An ion transport defect in erythrocytes from uremic patients // *Trans. Assoc. Amer. Phys.*—1964.—Vol. 77.—P. 169—181.

Поступила в редакцию 10.09.98 г.



© В.А.Добронравов, 1998  
УДК 616.379-008.64-06:616.633.962.3

*В.А. Добронравов*

## РИСК РАЗВИТИЯ МИКРОАЛЬБУМИНУРИИ У БОЛЬНЫХ С ИНСУЛИННЕЗАВИСИМЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ: ЗНАЧЕНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ

*V.A. Dobronravov*

## RISK OF THE DEVELOPMENT OF MICROALBUMINURIA IN PATIENTS WITH NONINSULIN-DEPENDENT DIABETES MELLITUS: THE ROLE OF CLINICAL FACTORS

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

### РЕФЕРАТ

У 77 пациентов с сахарным диабетом II типа исследовали целый ряд клинических признаков с целью определения факторов, влияющих на сроки развития микроальбуминурии. У 21 больного впервые была зарегистрирована микроальбуминурия (суточная экскреция альбумина 30—200 мг), у 56 была нормоальбуминурия. Мультивариантный регрессионный анализ показал, что факторами, связанными с повышенным риском развития микроальбуминурической стадии диабетической нефропатии, являются наличие артериальной гипертензии у матерей больных сахарным диабетом, выраженность ретинопатии, индекс массы тела и возраст больных в дебюте заболевания.

**Ключевые слова:** сахарный диабет инсулиннезависимый, микроальбуминурия, прогноз.

### ABSTRACT

A great number of clinical signs were investigated in 77 patients with type II diabetes mellitus in order to find out the factors influencing the terms of the development of microalbuminuria. In 21 patients microalbuminuria was first registered (diurnal excretion of albumin 30—200 mg). Normoalbuminuria was diagnosed in 56 patients. The multivariant regression analysis has shown that the following factors are associated with high risk of the microalbuminuria stage of diabetic nephropathy: arterial hypertension in mothers of patients with diabetes mellitus, pronounced retinopathy, body mass index and age of the patient at the onset of the disease.

**Key words:** noninsulin-dependent diabetes mellitus, microalbuminuria, prognosis.

### ВВЕДЕНИЕ

В течение последнего десятилетия число пациентов с диабетической нефропатией (ДН) на фоне сахарного диабета (СД) II типа как причины терминальной хронической почечной недостаточности (ХПН) значительно возросло [9, 21]. Среди причин этого явления называют общее старение популяции на фоне увеличения частоты самого СД [14]. Замедление прогрессирования ДН и отдаление сроков развития ХПН требуют своевременной диагностики и контроля факторов, связанных с развитием ранних (микроальбуминурических) стадий ДН. Прогностическая значимость развития микроальбуминурической стадии ДН при СД I типа как в отношении дальнейшего прогрессирования почечной патологии, так и в отношении риска сердечно-сосудистой смерти, в настоящее время практически доказана [10]. По-видимому, у

больных с СД II типа микроальбуминурия (МАУ) также имеет важное значение как фактор, существенно снижающий выживаемость и закономерно сменяющийся возникновением явной протеинурии и ХПН [12]. Сведения о факторах, определяющих развитие МАУ при СД II типа, пока немногочисленны и разноречивы. Последнее может быть связано с различным вкладом определенных факторов на фоне особенностей исследуемых популяций. Таким образом, задачей представленного исследования было проведение анализа влияния различных клинических параметров на развитие МАУ у больных с СД II типа.

### ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Ретроспективно исследовали течение заболевания у 77 больных с СД II типа. У 56 пациентов уровень экскреции альбумина с мочой



был нормальным — до 30 мг/сут; у 21 — впервые установлено наличие МАУ (суточная экскреция альбумина 30—200 мг). Изучаемые параметры включали (табл. 1) определение пола, возраста больных в момент исследования и в дебюте СД, индекса массы тела (ИМТ), наличия и выраженности артериальной гипертензии (АГ) (транзиторная — при эпизодических повышении АД более 140 и 90 мм рт. ст., стабильная — стойкое повышение АД без терапии или необходимость регулярного приема антигипертензивных препаратов), продолжительности АГ, наличия АГ у родителей и СД у близких родственников больного, курения (более 3 лет после развития СД). Также фиксировали наличие других осложнений СД — нейропатии, ретинопатии (РП), катаракты, макроангиопатии нижних конечностей (МАНК), ИБС, сердечной недостаточности (СН). РП также классифицировали по выраженности — отсутствие специфических изменений глазного дна (0), непролиферативная (1), препролиферативная (2), пролиферативная (3). Анализируемые лабораторные показатели были представлены гликозилированным гемоглобином, уровнями общего белка, альбумина, мочевой кислоты, мочевины и параметрами липидного обмена — общего холестерина (ОХ), триглицеридов (ТГ), холестерина в липопротеидах высокой, низкой и очень низкой плотности (соответственно, ЛПВП, ЛПНП, ЛПОНП). Определяли влияние указанных признаков на частоту и сроки развития МАУ от момента начала СД.

Методы статистического анализа включали использование корреляционного анализа Пирсона и рангового корреляционного анализа Спирмена, по которому определяли зависимость наличия МАУ от других параметров. Также определяли различия между группами больных с отсутствием и наличием МАУ по Т-критерию и непараметрическим статистикам (Колмогорова—Смирнова, Манна—Уитни). В дальнейшем применяли построение модели на основе множественного регрессионного анализа, адаптированной к анализу влияния данных с цензурированными случаями [2] на развитие временных событий. В качестве зависимой переменной использовали время, прошедшее от начала СД до развития МАУ. Случаи с наличием МАУ считали полными наблюдениями, случаи с отсутствием ДН — цензурированными. Статистическую значимость определяли при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В группах больных с нормоальбуминурией и микроальбуминурией не было выявлено существенных различий по полу, возрасту, продол-

жительности СД, параметрам АГ, курению, частоте использования инсулинотерапии, ИМТ. Не отличались исследуемые группы и по частоте сосудистых осложнений СД, за исключением значительно большей выраженности РП в группе больных с МАУ. Также у родителей этих пациентов чаще регистрировали наличие АГ. Из лабораторных показателей обращали на себя внимание существенно более низкий уровень ЛПВП и более высокий показатель ОХ/ЛПВП у больных с МАУ. Качество метаболического контроля по уровню гликозилированного гемоглобина также существенно не отличалось в этих группах больных.

Корреляционный анализ показал наличие достоверных прямых связей между МАУ и наличием АГ у родителей больных, выраженно-

Таблица 1

Клинические данные у больных с СД I типа с отсутствием (n=56) и наличием МАУ (n = 21) ( $\bar{X} \pm m$ )

| Признак                         | Нормо-альбуминурия | МАУ         | p     |
|---------------------------------|--------------------|-------------|-------|
| Пол, м/ж, %                     | 25/75              | 5/95        | НД    |
| Индекс массы тела, кг           | 42,0±0,6           | 43,2±0,9    | НД    |
| Возраст, лет                    | 61,2±1,1           | 63,1±1,7    | НД    |
| Возраст в момент начала СД, лет | 45,8±1,9           | 46,7±1,8    | НД    |
| Продолжительность СД, лет       | 15,5±0,85          | 16,6±1,28   | НД    |
| Выраженность АГ, баллы          | 1,14±0,12          | 1,33±0,14   | НД    |
| Длительность АГ                 | 11,3±1,6           | 13,5±2,6    | НД    |
| АГ у родителей, %               | 46,15              | 83,33       | 0,025 |
| СД у родственников, %           | 36,17              | 52,90       | НД    |
| Инсулинотерапия, %              | 35,71              | 38,09       | НД    |
| Курение, %                      | 17,5               | 16,7        | НД    |
| Нейропатия, %                   | 66,7               | 84,2        | НД    |
| Выраженность ретинопатии, баллы | 0,64±0,1           | 1,28±0,21   | 0,004 |
| ИБС, %                          | 46,4               | 70,0        | НД    |
| СН, %                           | 48,2               | 80,0        | НД    |
| Катаракта, %                    | 76,8               | 80,0        | НД    |
| МАНК, %                         | 25,2               | 28,1        | НД    |
| Гликозилированный гемоглобин, % | 10,42±0,30         | 11,16±0,68  | НД    |
| Общий белок, г/л                | 75,00±0,69         | 76,47±0,99  | НД    |
| Альбумин, г/л                   | 43,70±0,37         | 43,54±0,50  | НД    |
| Мочевая кислота, ммоль/л        | 196,3±12,72        | 208,2±19,25 | НД    |
| Общий ХС, ммоль/л               | 6,29±0,18          | 6,45±0,30   | НД    |
| ТГ, ммоль/л                     | 1,99±0,14          | 2,32±0,22   | НД    |
| ЛПВП, ммоль/л                   | 1,48±0,06          | 1,21±0,07   | 0,018 |
| ЛПНП, ммоль/л                   | 4,01±0,17          | 4,40±0,34   | НД    |
| ЛПОНП, ммоль/л                  | 0,86±0,07          | 1,06±0,11   | НД    |
| Общий ХС/ЛПВП                   | 4,54±0,26          | 5,54±0,26   | 0,035 |

Примечание. НД — различия недостоверны.



стью ретинопатии и ОХ/ЛПВП. Зависимость между развитием МАУ и концентрацией ЛПВП была обратной (табл. 2). Кроме того, были обнаружены связи между сроками развития МАУ и возрастом больных в момент обнаружения СД ( $r = -0,504$ ,  $p < 0,0001$ ) и содержанием ЛПНП ( $r = -0,302$ ,  $p = 0,025$ ).

Чтобы определить относительное влияние определяемых параметров на риск развития МАУ во времени было использовано построение аналитической модели, основанной на множественном регрессионном анализе и позволяющей оценить влияние на сроки развития МАУ совокупности клинических данных. Кроме признаков, показавших наличие связи с развитием МАУ при одновариантном анализе, дополнительно были включены и другие признаки — ИМТ, выраженность и продолжительность АГ, а также уровень гликозилированного гемоглобина, курение, потенциально способные повлиять на прогноз. Это привело к построению модели с высоким уровнем достоверности ( $p < 0,0001$ ). В дальнейшем последовательное исключение большинства независимых переменных, кроме возраста в момент начала СД, наличия АГ у матерей больных с СД, ИМТ и выраженности РП, практически не сказывалось на общей достоверности модели (ее окончательный вид представлен в табл. 3), что позволяет определить указанную совокупность клинических признаков, имеющих значимые обратные связи со сроками развития МАУ, как предикторы возникновения ранних стадий ДН.

Таблица 2

## Корреляции между МАУ и другими параметрами

| Признак        | $r$   |
|----------------|-------|
| АГ у родителей | 0,008 |
| Ретинопатия    | 0,004 |
| ЛПВП           | 0,019 |
| Общий ХС/ЛПВ   | 0,035 |

Таблица 3

## Множественный регрессионный анализ влияния совокупности анализируемых признаков на сроки развития МАУ

| Признак                      | $\beta$ | $t$    |
|------------------------------|---------|--------|
| АГ у матери                  | -7,019  | -2,619 |
| ИМТ                          | -1,011  | -3,768 |
| Выраженность РП              | -3,923  | -3,096 |
| Возраст в момент развития СД | -0,579  | -4,790 |

$\log$  вероятности заключительной модели = -75,58

$\log$  вероятности нулевой модели = -91,26

$\chi^2 = 31,35$

$p < 0,0001$ .

## ОБСУЖДЕНИЕ

Наследственная предрасположенность к развитию ДН, определенно показанная для СД I типа, может рассматриваться как один из наиболее существенных факторов развития МАУ у больных с инсулинонезависимым СД [13]. При одном и другом типе диабета среди родственников пациентов с ДН чаще встречаются лица с патологией сердечно-сосудистой системы, и в частности, с АГ [7]. Эти данные нашли подтверждение в данном исследовании, где показана не только существенно большая частота встречаемости АГ у матерей пациентов с впервые обнаруженной МАУ, но и определено независимое прогностическое значение этого фактора в отношении более высокого риска быстрого присоединения ДН.

Также представляют интерес наблюдения, в которых установлена большая частота АГ у близких родственников больных с СД II типа, имевших в дебюте заболевания МАУ [18]. Этот факт позволяет предположить, что развитие ДН связано с генетической детерминированностью состояния сосудистой стенки, а именно, повышенной склонностью к нарушению ее проницаемости. Клинически этот контингент больных с СД может проявляться более быстрым развитием РП, выраженность которой, согласно представленным данным, является независимым прогностическим фактором развития МАУ.

Поиск же конкретных генетических маркеров развития ДН, по крайней мере, в отношении I/D-полиморфизма гена ангиотензинконвертазы (АК) результатов не дал [16], хотя с наличием DD-генотипа связывают более быстрое прогрессирование ДН [3].

В ряде работ у больных с ДН на фоне СД II типа определена более частая встречаемость АГ, что послужило основанием считать ее фактором риска почечных изменений [5, 8]. Повышенное систолическое АД было признано одним из значимых факторов, определяющих выраженность альбуминурии при инсулинонезависимом СД по данным мультивариантного анализа [15]. Однако среди параметров, тестируемых на наличие прогностической значимости, факторы, которые могли бы быть связаны с наследственной предрасположенностью, в это исследование включены не были. Наши данные показывают, что длительность и выраженность АГ не имеют значения для риска развития МАУ при совокупном анализе вместе с другими признаками, в частности, имеющими отношение к наследственности. Это позволяет предположить, что повышение АД реализует свое отрицательное действие на развитие ДН преимущественно в случаях с генетической предрасположенно-



стью. Подтверждением этому могут служить ранее полученные данные об АГ, возникшей до развития СД, как фактора, определяющего развитие ДН в дальнейшем, в популяции с высокой степенью генетической детерминированности развития СД II-типа и ДН [11].

С другой стороны, избыточная масса тела, определяемая через ИМТ, определена как независимый отрицательный прогностический фактор для развития МАУ, аналогичные данные были получены и ранее также с использованием множественного регрессионного анализа на представительном контингенте больных с СД II типа [15]. В другой работе было продемонстрировано, что избыточная масса тела и наследственный анамнез по АГ ассоциируются с большей частотой МАУ, при этом, как и в нашем исследовании, частота и выраженность АГ существенного влияния на развитие альбуминурии не оказывали [22]. Возможно, для развития ранних стадий ДН при СД II типа имеет значение не длительность персистирования АГ, а выраженность ее систолического компонента [15]. Между ожирением, резистентностью к инсулину и АГ существуют определенные связи [19], поэтому значение последней в патогенезе ДН, скорее всего, опосредовано другими факторами. В пользу этих предположений также свидетельствуют эпидемиологические данные, пока не опубликованные нами и показывающие, что АГ в дебюте СД II типа встречается в более чем половине случаев, в то время как явная ДН развивается только у небольшой их части.

В ранее опубликованных исследованиях доминирующую роль в развитии МАУ при СД II типа придавали персистирующей гипергликемии. Эти предположения базировались на достаточно определенной связи между уровнями гликозилированного гемоглобина и МАУ, однако при небольших сроках наблюдения [6, 20]. На представленном контингенте больных, со значительно более длительным течением СД, не выявлено значимых различий в качестве метаболического контроля, по крайней мере по уровню гликозилированного гемоглобина, в группах больных с наличием и отсутствием МАУ. Также этот показатель не подтвердил своего значения и как потенциальный прогностический фактор в отношении сроков развития МАУ, по данным мультивариантной статистики. Можно было бы предположить, что различные данные о влиянии гипергликемии на развитие различных стадий ДН при СД II типа [1, 8, 17] связаны с тем, что в группах сравнения больные различались по тяжести течения диабета и частоте использования инсулина. Так, по данным Savage и соавт., применение инсулина при одинаковом уровне гликозилированного гемоглобина являлось значимым фак-

тором, определявшим выраженность альбуминурии [15]. Представляемые группы больных существенно не отличались по частоте использования и дозам инсулина (см. табл. 1). Возможно, что использование инсулина связано с увеличением массы тела и усугублением инсулинорезистентности, являясь фактором, оказывающим опосредованное действие.

Полученные нами данные в отношении возраста больных в период дебюта СД, как независимого прогностического фактора, могут быть объяснены возрастным повышением постгломерулярного сосудистого сопротивления при снижении вазодилатации в ответ на введение ацетилхолина, что создает условия для раннего формирования как гломерулярной гипертензии, так и ишемического повреждения почек [4].

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, основными клиническими факторами, связанными с риском развития МАУ у больных инсулиннезависимым СД, являются наличие АГ у матерей больных, выраженность диабетической РП, ИМТ и возраст в период дебюта болезни.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Cooper M.E., Fraumann A., O'Brien R.C. et al. Progression of proteinuria in type I and type II diabetes // *Diabetic Med.*—1988.—Vol 5.—P. 361—368.
2. Cox D.R. Regression models and life-tables (with discussion) // *J. R. Statist. Soc.*—1972.—B. 34.—P. 187—220.
3. Dudley C.R.K., Keavney B., Stratton I. et al. UK Prospective Diabetic Study XV: Relationship of reninangiotensin gene polymorphisms with microalbuminuria in NIDDM // *Kidney Int.*—1995.—Vol. 48.—P. 1907—1911.
4. Fliser D., Ritz E. Renal haemodynamics in the elderly // *Nephrol. Dial. Transplant.*—1996.—Vol. 11 (Suppl. 9).—P. 2—8.
5. Gall M., Rossing P., Skott 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.
6. Hasslacher C., Bostedt-Kiesel A., Kempe H.P., Wahl P. Effect of metabolic factors and blood pressure on kidney function in proteinuric type 2 (noninsulin-dependent) diabetic patients // *Diabetologia.*—1993.—Vol. 36.—P. 1051—1056.
7. Keller C.K., Bergis K.N., Fliser D. et al. How frequent is microalbuminuria (MA) in type II diabetes of recent onset and is MA related to genetic factors? // *J. Amer. Soc. Nephrol.*—1994.—Vol. 5.—P. 378 (abstract).
8. Klein R., Klein B.E., Moss S.E. Prevalence of gross microalbuminuria in older-onset diabetes // *Diabetes Care.*—1993.—Vol. 16.—P. 1325—1330.
9. Mallick N.P., de Caestecker M.P. The changing population on renal replacement therapy: its clinical and economic impact in Europe // *Nephrol. Dial. Transplant.*—1996.—Vol. 11 (suppl. 2)—P. 2—5.
10. Morgensen C.E., Christensen C.K. Predicting diabetic nephropathy in insulin-dependent patients // *New Engl. J. Med.*—1984.—Vol. 311.—P. 89—93.



11. Nelson R.G., Pettitt D.J., Baird H.R. et al. Prediabetic blood pressure predicts urinary albumin secretion after the onset of type 2 diabetes mellitus in Pima Indians // *Diabetologia*.—1993.—Vol. 36.—P. 998—1001.
12. Parving H.H., Gall M.A., Skott P. et al. Prevalence and causes of albuminuria in non-insulin diabetic patients // *Kidney Int.*—1992.—Vol. 41.—P. 758—762.
13. Pettitt D.J., Saad M.F., Bennett P.H. et al. Familial predisposition to renal disease in two generations of Pima Indians with type II (non-insulin dependent) diabetes mellitus // *Diabetologia*.—1990.—Vol. 33.—P. 438—443.
14. Raine A.E.G. The rising tide of diabetic nephropathy — the warning before the flood? // *Nephrol. Dial. Transplant.*—1995.—Vol. 10.—P. 460—461.
15. 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.
16. Schmidt S., Ritz E. Angiotensin I converting enzyme gene polymorphism and diabetic nephropathy in type II diabetes // *Nephrol. Dial. Transplant.*—1997.—Vol. 12 (Suppl. 2).—P. 37—41.
17. 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.*—1987.—Vol. 5.—P. 126—134.
18. Strojek K., Grzeszczak W., Ritz E. Risk factors for development of diabetic nephropathy: a review // *Nephrol. Dial. Transplant.*—1997.—Vol. 12.(Suppl.2).—P. 24—26.
19. Tuck M. Glucose, insulin and insulin resistance as biochemical predictors of hypertension // *Amer. J. Hypertens.*—1991.—Vol. 4.—P. 638—641.
20. UK Prospective Diabetic Study X: Urinary albumin excretion over 3 years in diet-treated type 2 (noninsulin-dependent) diabetic patients, and association with hypertension, hyperglycemia and hypertriglyceridemia // *Diabetologia*.—1993.—Vol. 36.—P. 1021—1029.
21. Valderrabano F., Jones E., Mallick N. Report on management of renal failure in Europe XXIV, 1993 // *Nephrol. Dial. Transplant.*—1995.—Vol. 10, Suppl. 5.—P. 1—25.
22. Valensi P., Busby M., Combes M.E., Attali J.R. Microalbuminurie et hypertension arterielle chez les obeses // *Arch. Mal. Coeur. Vaiss.*—1992.—Vol. 85.—P. 1193—1195.

Поступила в редакцию 18.09.98 г.



© Коллектив авторов, 1998  
УДК 616.61-78:[616.89+616-008.9]

*А.Ш.Румянцев, Н.Н.Петрова, В.В.Козлов, Т.М.Бурова*

## ВЗАИМОСВЯЗЬ ОБМЕНА БЕЛКА И ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ У БОЛЬНЫХ, ПОЛУЧАЮЩИХ ЛЕЧЕНИЕ ГЕМОДИАЛИЗОМ

*A.Sh.Rumyantsev, N.N.Petrova, V.V.Kozlov, T.M.Burova*

## CORRELATION BETWEEN PROTEIN METABOLISM AND MENTAL DISORDERS IN PATIENTS RECEIVING HEMODIALYSIS TREATMENT

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

### РЕФЕРАТ

Обследованы 60 больных с хронической почечной недостаточностью, получающие лечение хроническим гемодиализом. Изучались показатели пищевого и психического статуса.

Психические расстройства выявлены у 76% больных, отмечалось превалирование депрессивных симптомов. Выявлена взаимосвязь между психическими расстройствами и нарушениями белкового обмена. Вычисление диализного и междиализного катаболизма белка позволяет давать оперативные рекомендации по изменению содержания белка в диете.

Сделан вывод о том, что коррекция психических расстройств может способствовать нормализации обмена белка у гемодиализных больных.

**Ключевые слова:** гемодиализ, психические расстройства, катаболизм белка.

### ABSTRACT

The investigation was performed in 60 patients with chronic renal failure treated by chronic dialysis. Under investigation were nutrition and mental status. Mental disorders were diagnosed in 76% of the patients, the depressive symptoms prevailing. A correlation was established between mental disorders and disturbances in protein metabolism. Calculation of the dialysis and interdialysis protein catabolism allows the operative recommendations to be given for changing the protein content in the diet. A conclusion is made that correction of mental disorders can facilitate normalization of protein metabolism in hemodialysis patients.

**Key words:** hemodialysis, mental disorders, protein catabolism.

### ВВЕДЕНИЕ

Развитие методов экстракорпоральной терапии привело к улучшению качества жизни больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН). Активное внедрение передовых технологий позволило добиться значительных успехов в области гемодиализа (ГД). Так, за последние 10 лет удалось сократить почти в 2 раза длительность процедуры ГД, найти надежные способы лечения анемии, гиперпаратиреоза. Однако ряд важных вопросов остаются нерешенными. Это относится, например, к поддержанию стабильности обмена белка и психического статуса пациентов, длительно находящихся на ГД.

В 60–80-е годы основным фактором, определяющим тяжесть состояния и отдаленный прогноз у больных, получающих лечение программным ГД, была уремическая интоксикация. Применение бикарбонатного диализа на капиллярных диализаторах в основном решило эту проблему. Высокая технологичность проце-

дуры ГД, применение новейших лекарственных препаратов приводят к мысли о том, что возможности современной медицины используются в максимальной мере. Это стимулирует поиски «скрытых резервов» самого больного. Так, включение лечебной физкультуры в комплекс применяемых процедур повышает физическую работоспособность и увеличивает так называемую тощую (мышечную, безжировую) массу тела у больных, получающих ГД.

Ранее был отмечен прямой параллелизм между степенью выраженности интоксикации и психическими расстройствами пациентов на ГД [1, 7]. В работах последних лет имеются указания на то, что подобную связь удастся проследить не всегда [15]. Так, отмечается возможность «оживления» психопатологической симптоматики при уменьшении выраженности интоксикации [4]. Отмечена значительная частота депрессивных расстройств у больных на ГД. Теоретически между выраженностью депрессии



и белковым обменом может существовать определенная связь, хотя бы в силу того, что депрессия часто приводит к снижению аппетита, а уменьшение потребления пищевого белка может обусловить потерю массы тела. В связи с этим представлялось интересным установить характер взаимоотношений между психическими расстройствами депрессивного круга и метаболизмом белка.

#### ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследовали 60 больных с ХПН, получающих низкопроточный бикарбонатный ГД на капиллярных диализаторах. Для характеристики адекватности ГД у всех обследованных определяли степень очищения крови от молекул малой (креатинин, мочевины) и средней молекулярной массы [2], а также вычисляли «дозу диализа» — показатель КТ/V по методике J.T.Daugirdas [11].

Для оценки степени протеолиза у больных с ХПН, получающих ГД, мы рассчитывали массо-ростовой индекс Кетле [16], скорость генерации мочевины (СГМ) в междиализный период по методике J.A.Sargent, F.A.Gotch [16], а во время сеанса ГД по следующей предложенной нами формуле:

$$\text{СГМ}_d = \frac{\sum [C_{01} \cdot \exp\left(\frac{\ln(C_{10}/C_{01} \cdot t)}{t_d}\right) \cdot \left(\frac{Q}{Q - k_d} - 1\right) \cdot V_1]}{t_d} - \frac{[(C_{01} \cdot W_{01} - C_{10} \cdot W_{10}) \cdot 0,6 + \frac{Ur \cdot t_d}{24}]}{t_d},$$

где  $C_{01}$ ,  $C_{10}$  — концентрация мочевины в венозной крови, соответственно, в начале и в конце сеанса ГД, ммоль/л;  $W_{01}$ ,  $W_{10}$  — масса тела, соответственно, в начале и в конце сеанса ГД, кг;  $t_d$  — длительность сеанса ГД, ч;  $t$  — порядковый номер очередного часа ГД;  $Q$  — объемная скорость кровотока через диализатор, мл/мин;  $k_d$  — клиренс диализатора по мочеине, мл/мин;  $V_1$  — объем крови, проходящий через диализатор за 1 ч, л;  $Ur$  — количество мочевины, экскретируемой с мочой за сутки, ммоль.

Зная скорость генерации мочевины, рассчитывали скорость катаболизма белка [16]. Для определения потребления белка с пищей использовали пищевые дневники. Определяли также концентрацию общего белка и альбумина в периферической крови [3].

Оценку психического состояния больных проводили с использованием комплекса экспериментально-психологических методик в сочетании с клинико-психопатологическим методом. Применяли шкалу самооценки депрессии Зунга и клиническую градуированную оценочную шкалу депрессии Гамильтона. Это позволило оценить выраженность аффективной патологии как субъективно, так и объективно.

Статистическую обработку данных проводили с использованием методов вариационного и корреляционного анализа.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

Клинически очерченная депрессия наблюдалась у 38% обследованных. Еще 40% больных имели пограничное психическое состояние в понимании Гамильтона. Наибольшей выраженности достигали симптомы депрессии в виде подавленности, тревоги, сужения круга интересов и социальной активности. Суицидные тенденции (15% больных) имели характер суицидальной настроенности. Отмечалась возможность наличия скрытых суицидных тенденций, пассивного суицида. Двигательные расстройства, такие как заторможенность и ажитация, не были выражены за счет патопластического влияния астении. Характерными оказались своеобразные депрессивные идеи самоуничтожения, вины (40% случаев), деперсонализационные расстройства.

Наиболее часто, согласно объективным данным, встречались депрессивные расстройства, соответствующие градации «мягкой депрессии» по шкале Гамильтона (табл. 1).

Показатель выраженности депрессии по шкале Гамильтона составлял, в среднем,  $15,9 \pm 8,2$  балла (табл. 2). Наибольшей выраженности достигли такие симптомы депрессии, как подавленность, сужение круга интересов, ангедония, снижение социальной активности (табл. 3).

Уровень депрессии по шкале Зунга составил  $59,1 \pm 2,5$  балла, что ближе к умеренно выраженной депрессии.

В клинической картине психических расстройств в условиях ГД доминируют депрессивно-деперсонализационный, астенодепрессивный, тревожно-депрессивный, депрессивно-ипохондрический и меланхолический синдромы.

Диагностические типы депрессивных расстройств, встречающихся в условиях лечения ГД, можно расценить как меланхолию или витальную депрессию без психотических симптомов, ажитированную депрессию и астеническую депрессию.

Из различных вариантов течения аффективных расстройств у диализных больных можно выделить как единичные эпизоды депрессии, так и рекуррентное депрессивное расстройство.

Выявленные расстройства относятся к разряду соматопсихических, которые можно подразделить на две категории, обусловленные собственно соматической патологией, т. е. непосредственно соматогенные расстройства, имеющие органическую основу — сосудистую, гипоксическую, метаболическую и расстройства личностного уровня — реакцию личности на болезнь, лечение и связанные с ними социальные последствия.



В структуре депрессии у больных, получающих лечение ГД, представляется возможным выделить четыре основных симптомокомплекса.

Ведущим является симптомокомплекс, состоящий из тесно сцепленных признаков подавленности, суицидных мыслей и своеобразной деперсонализации. Последняя выражалась у больных на ГД в ощущении себя «автоматом», измененности своего организма, вторжения в организм, искусственности своего существования. Таким образом, в деперсонализационных переживаниях диализных больных отражается психотравмирующее воздействие ГД. Данный синдром может быть обозначен как депрессивно-деперсонализационный.

Второй по значимости фактор, состоящий из психомоторной заторможенности, снижения аппетита и потери массы тела, свидетельствует о наличии соматического или витального, или меланхолического компонента депрессии у диализных больных. Эти эндогенноморфные симптомы наблюдались более чем у половины больных и сочетались с рекуррентным течением депрессивных расстройств. В случаях наличия депрессии в анамнезе клиническая картина расстройств отличалась синергизмом подавленности с чувством тоски и когнитивных расстройств в виде идей виновности (факторные нагрузки признаков, соответственно, 0,82 и 0,51). Эти данные, а также значительная выраженность анергии, утраты интересов и идей вины, свойственные обследованным больным, свидетельствуют в пользу участия эндогенных механизмов в развитии депрессии в условиях лечения ГД.

Существенное место в клинической картине занимают симптомы нарушения сна и суточные колебания настроения в сочетании с анергией, ведущие к снижению активности и повышению утомляемости больных.

К клиническим особенностям депрессивных расстройств при лечении ГД относится выраженный тревожный радикал. При этом демонстративной является динамика тревоги, которая нарастает параллельно увеличению интенсивности депрессии.

Значимость психопатологических симптомов как диагностических критериев тяжести депрессии у больных на ГД определена на основании объективных данных с использованием точного критерия Фишера. Выделяются симптомы подавленности, утраты интересов, снижения энергетического уровня и бессонница в середине ночи. Соматические симптомы, которые обычно используются для диагностики депрессии, являются существенно менее чувствительными.

Таблица 1

**Частота депрессивных расстройств у больных, получающих лечение гемодиализом, по данным шкалы Гамильтона**

| Показатель            | Выраженность, баллы | Частота встречаемости, % |
|-----------------------|---------------------|--------------------------|
| Депрессия отсутствует | До 9                | 0                        |
| Пограничные состояния | 9—17                | 38,9                     |
| Депрессия:            |                     |                          |
| мягкая                | 18—25               | 44,4                     |
| умеренная             | 26—38               | 13,9                     |
| тяжелая               | 39—50               | 2,8                      |

Таблица 2

**Выраженность депрессивных расстройств, по данным шкалы Гамильтона ( $\bar{X} \pm m$ )**

| Показатель            | Значение показателя, баллы |              |          |
|-----------------------|----------------------------|--------------|----------|
|                       | минимальное                | максимальное | среднее  |
| Пограничное состояние | 11                         | 14           | 12,3±1,5 |
| Депрессия:            |                            |              |          |
| слабая                | 20                         | 25           | 22,5±3,4 |
| умеренная             | 26                         | 33           | 29,5±2,2 |

Таблица 3

**Выраженность депрессивных симптомов у больных, получающих лечение постоянным гемодиализом, по данным шкалы Гамильтона в баллах ( $\bar{X} \pm m$ )**

| Симптомы депрессии                 | Баллы     |
|------------------------------------|-----------|
| Подавленность                      | 1,6±0,13  |
| Идеи вины                          | 0,84±0,14 |
| Суицидные тенденции                | 0,15±0,05 |
| Инсомния                           | 1,08±0,11 |
| Бессонница в середине ночи         | 1,05±0,11 |
| Ранние пробуждения                 | 0,34±0,08 |
| Ангедония                          | 1,88±0,19 |
| Идеаторно-моторная заторможенность | 0,63±0,10 |
| Ажитация                           | 0,67±0,08 |
| Тревога                            | 1,60±0,14 |
| Вегетативные симптомы              | 0,93±0,15 |
| Снижение аппетита                  | 0,38±0,08 |
| Потеря массы тела                  | 1,14±0,06 |
| Общесоматические симптомы          | 1,10±0,10 |
| Снижение либидо                    | 0,82±0,09 |
| Ипохондрия                         | 1,24±0,15 |
| Утрата критики к болезни           | 1,24±0,15 |

Обследованных распределили на 2 группы. В 1-ю вошли 31 человек с психическими нарушениями, во 2-ю — 29 человек без психических нарушений. Клинико-лабораторная характеристика представлена в табл. 4. Различия между группами касались только длительности пребывания на ГД, которая оказалась выше в 1-й группе. Показатели очищения крови от креатинина и мочевины были одинаковыми в обеих группах, тогда как доза диализа и относительное снижение уровня СМ в ходе ГД была дос-



Таблица 4

Клинико-лабораторная характеристика гемодиализных больных ( $\bar{X} \pm m$ )

| Показатель                               | Психические расстройства |             | p     |
|------------------------------------------|--------------------------|-------------|-------|
|                                          | есть, n = 31             | нет, n = 29 |       |
| Пол, м/ж                                 | 18/13                    | 17/12       | >0,1  |
| Возраст, годы                            | 40±10                    | 41±12       | >0,1  |
| Длительность гемодиализной терапии, годы | 5,3±0,6                  | 3,4±0,6     | <0,05 |
| Длительность сеанса ГД, ч                | 4,0±0,1                  | 4,2±0,1     | >0,1  |
| Креатинин крови, ммоль/л:                |                          |             |       |
| до ГД                                    | 0,93±0,07                | 1,07±0,04   | >0,1  |
| после ГД                                 | 0,42±0,04                | 0,48±0,12   | >0,1  |
| Мочевина крови, моль/л:                  |                          |             |       |
| до ГД                                    | 19,5±1,2                 | 19,8±0,9    | >0,1  |
| после ГД                                 | 8,9±0,7                  | 9,3±0,6     | >0,1  |
| «Доза диализа», КТ/В                     | 1,05±0,07                | 1,28±0,08   | <0,05 |
| Гемоглобин крови, г/л                    | 90,0±5,1                 | 94,8±5,6    | >0,1  |
| Средние молекулы, ммоль/л:               |                          |             |       |
| до ГД                                    | 2,46±0,27                | 2,82±0,33   | >0,1  |
| после ГД                                 | 1,97±0,11                | 1,61±0,34   | >0,1  |

товерно ниже у больных с психоэмоциональными расстройствами по сравнению с пациентами 2-й группы.

Таким образом, больных 1-й группы отличали большая длительность диализной терапии, а также меньшие значения «дозы диализа» и диализного клиренса СМ. Учитывая последнее обстоятельство, можно было бы ожидать повышения додиализного уровня СМ, но, по нашим данным, а также данным литературы, по мере увеличения длительности ГД додиализная концентрация продуктов белкового катаболизма в крови постепенно снижается в связи с постепенным снижением тканевого пула белка [6, 9, 17].

Параметры, характеризующие обмен белка, представлены в табл. 5.

Таблица 5

Показатели обмена белка ( $\bar{X} \pm m$ )

| Показатель                                                   | Депрессивные расстройства |             | p     |
|--------------------------------------------------------------|---------------------------|-------------|-------|
|                                                              | есть, n = 31              | нет, n = 29 |       |
| Индекс Кетле, кг/м <sup>2</sup>                              | 20,8±0,6                  | 23,6±1,0    | <0,05 |
| Тошная масса тела, кг                                        | 53,3±1,5                  | 58,7±1,7    | <0,05 |
| Общий белок, г/л                                             | 68,0±1,7                  | 66,2±1,5    | >0,10 |
| Альбумин крови, г/л                                          | 34,6±1,1                  | 34,2±0,8    | >0,10 |
| Скорость катаболизма белка на диализе, г/кг·сеанс            | 1,20±0,14                 | 0,78±0,08   | <0,05 |
| Скорость катаболизма белка в междиализный период, г/(кг·сут) | 0,92±0,04                 | 1,04±0,03   | <0,05 |
| Потребление белка с пищей, г/(кг·сут)                        | 0,85±0,09                 | 1,11±0,05   | <0,05 |

Индекс Кетле и величина тошей массы тела в группе больных с психоэмоциональными расстройствами были ниже, чем у больных без депрессии, хотя и в той, и в другой группе оставались в пределах колебаний нормальных значений. Концентрация общего белка и альбумина была нормальной в обеих группах.

Сеанс ГД стимулировал резкое увеличение скорости катаболизма белка в обеих группах больных. Вместе с тем, в 1-й группе этот показатель был на 35% выше, чем во 2-й. Напротив, в междиализный период скорость катаболизма белка была выше во 2-й группе.

Белковый гиперкатаболизм во время сеанса ГД обусловлен, как правило, двумя основными факторами: недостаточной биосовместимостью системы «человек—машина» и степенью уремической интоксикации. Данное положение подтверждается, в частности, наличием связи между диализным катаболизмом белка и степенью очищения от СМ (коэффициент ранговой корреляции Кендэла,  $\tau = -0,64$ ,  $p < 0,01$ ). В междиализный период скорость катаболизма белка при стабильном клиническом состоянии больных адекватна потреблению белка с пищей, т. е. характеризует соблюдение диеты пациентами. Это подтверждается достоверным коэффициентом корреляции между перечисленными двумя показателями:  $\tau = +0,89$ ,  $p < 0,01$ . Потребление белка с диетой рассчитывали по пищевым дневникам, в которых отражался количественный и качественный состав съеденных продуктов. Из табл. 5 видно, что больные 1-й группы, в целом, питались хуже, чем больные 2-й группы; у них же отмечались явления диализного гиперкатаболизма белков, которые компенсировались в междиализный период лишь на 80—85%. У больных без психоэмоциональных нарушений диализный катаболизм белков был умеренным и полностью восполнялся диетой. Расчеты белкового катаболизма в диализный и междиализный периоды технически несложны. Они позволяют оперативно корректировать потребление белка пациентами. Определенная погрешность, которая присуща любым вычисляемым (а не определяемым непосредственно) величинам, нивелируется при динамическом наблюдении за больными.

При корреляционном анализе с применением точечно-бисериального коэффициента Пирсона выявлена связь между выраженностью депрессии и длительностью ГД ( $r = 0,35$ ,  $p < 0,05$ ), индексом Кетле ( $r = -0,36$ ,  $p < 0,05$ ), «дозой диализа» ( $r = -0,44$ ,  $p < 0,01$ ). Использование точного метода Фишера для четырехпольных таблиц позволило выявить связь между наличием депрессивных расстройств и нестабильностью скорости катаболизма белка в междиализный



период ( $p < 0,01$ ). Это означает, что больные 1-й группы нерегулярно соблюдали диету.

Корреляционный анализ также подтвердил наличие зависимости между гастроинтестинальными расстройствами и симптомами депрессии в виде нарушения идеаторных процессов ( $r = -0,34$ ,  $p < 0,01$ ), заторможенности ( $r = 0,32$ ,  $p < 0,01$ ), а также общим уровнем депрессии ( $r = 0,28$ ,  $p < 0,05$ ). Потеря массы тела тесно связана со снижением аппетита ( $r = 0,63$ ,  $p < 0,01$ ), идеаторно-моторной заторможенностью ( $r = 0,46$ ,  $p < 0,01$ ) и обратно пропорциональна ажитации ( $r = -0,28$ ,  $p < 0,05$ ). Снижение массы тела у больных при длительном лечении диализом коррелировало с выраженностью депрессивных нарушений ( $r = 0,51$ ,  $p < 0,05$ ).

#### ОБСУЖДЕНИЕ

Стабильность белкового обмена может быть обеспечена лишь при условии равновесия между катаболизмом и синтезом белков. Известно, что при ХПН синтез белка снижен, а катаболизм усилен [8, 13]. Снижение синтеза белка у гемодиализных больных обусловлено недостаточным его поступлением с пищей, а также дистрофическими изменениями в протеинсинтезирующих тканях, в первую очередь в печени, за счет интоксикации, персистенции вируса гепатита. Усиление катаболизма белков при ГД вызвано увеличением проницаемости клеточных мембран с выходом в кровь лизосомальных ферментов. На примере моноцитов убедительно показана инициация этого процесса после контакта данных клеток с диализной мембраной [5]. Термин «биосовместимость» объединяет все процессы, вызванные взаимодействием системы «человек—машина». Понятно, что биосовместимость и адекватность ГД тесно связаны между собой.

Как отмечено выше, обследованные нами больные, в целом, были клинически стабильными. В подобной ситуации пищевой статус должен определяться соотношением диализного катаболизма белков и потреблением пищевого белка. Антропометрические и биохимические параметры, характеризующие обмен белка, находились в пределах нормальных значений. Тактика ГД в обеих группах не различалась: использовались одинаковые диализаторы, длительность сеансов ГД была одинаковой, однако у больных 1-й группы доза диализа была недостаточной. У этих больных с психическими расстройствами отмечались более низкие величины индекса Кетле и тощей массы тела. Можно предположить, что у больных 1-й группы более

длительный диализный «стаж» сопровождался и более значительным истощением системы антиоксидантной защиты, что привело к нестабильности диализного и междиализного катаболизма белков. Недостаточное восполнение диализных потерь белка в определенной мере было связано с наличием психических расстройств депрессивного спектра.

Генез подобных расстройств представляется многофакторным. Наиболее вероятно, что психические расстройства могут возникать или усиливаться под влиянием уремической интоксикации и метаболических нарушений, провоцируемых недостаточной гемодиализной терапией (низкая доза диализа). Возможно, однако, снижение аппетита из-за депрессивного состояния, несоблюдения диеты, вследствие суицидальных тенденций у больных (множественный коэффициент корреляции,  $R = 0,24$ ,  $p < 0,05$ ). Следовательно, коррекция психической сферы может явиться одной из дополнительных мер по профилактике расстройств питания у больных, получающих лечение ГД.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данные нашей работы свидетельствуют о том, что между психическим статусом и состоянием белкового обмена существует определенная связь. Недостаточная доза диализа приводит к усилению интрадиализного катаболизма белка и нарастанию выраженности психических расстройств. Последнее обстоятельство опосредованно за счет снижения потребления белка с пищей, уменьшает результативность синтеза протеинов.

При подборе диеты у клинически стабильных больных без депрессивных тенденций можно ориентироваться на соответствие расчетных скоростей катаболизма белка в диализном и междиализном периодах. В случае увеличения диализной скорости катаболизма белка или констатации психических расстройств следует увеличить в день проведения сеанса ГД количество белка в пище не менее чем до  $1,2 \text{ г}/(\text{кг} \cdot \text{сут})$ . Регулярное заполнение пищевых дневников позволит объективно оценить состояния аппетита пациента и соблюдение им диеты. Кроме того, медикаментозная и немедикаментозная коррекция психических расстройств может способствовать улучшению питания, а следовательно, положительно влиять на стабильность белкового обмена у диализных больных.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Зикеева Л.Д., Рыжков В.Е., Шульцев Г.П. Психотерапия при хроническом гломерулонефрите и пиелонефрите // Клин. мед.—1978.—№ 9.—С. 123—128.



2. Козлов В.В., Рябов С.И., Дорофеева Т.Б. и др. Влияние гемодиализа и гемосорбции на уровень среднемолекулярных компонентов сыворотки крови больных с хронической почечной недостаточностью // Тер. арх.—1984.—№ 7.—С. 77—81.
3. Лабораторные методы исследования в клинике / Ред. В.В.Меньшиков.—М.: Медицина, 1976.
4. Лебедев Б.А. Психиатрические и психологические аспекты лечения гемодиализом больных с хронической почечной недостаточностью // Хроническая почечная недостаточность / Ред. С.И.Рябов.—Л.: Медицина, 1976.—С. 402—408.
5. Стецюк Е.А., Осмоловская С.В., Ковальчук П.В. и др. Активация моноцитов во время гемодиализа // Тер. арх.—1988.—№ 6.—С. 57—60.
6. Тяги С. Течение хронической почечной недостаточности при активных методах лечения: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.—Л., 1989.
7. Цивилько М.А. Динамика психических нарушений у больных хронической почечной недостаточностью: Автореф. дис. ... докт. мед. наук.—Л., 1977.
8. Шостка Г.Д. Лечение хронической почечной недостаточности.—Вологда, 1989.
9. Шостка Г.Д., Тяги С., Румянцев А.Ш. и др. Влияние ацетатного и бикарбонатного гемодиализа на метаболизм белков и липидов у больных с хронической почечной недостаточностью // Тер. арх.—1990.—№ 6.—С. 88—92.
10. Bilbrey J.L., Cohen T.L. Identification and treatment of protein-caloric malnutrition in chronic hemodialysis patients // Dial. Transplant.—1989.—Vol. 1, № 12.—P. 669—677.
11. Daugirdas J.T. Second generation logarithmic estimates of single pool variable volume Kt/V: an analysis of error // J. Amer. Soc. Nephrology.—1993.—Vol. 4, № 5.—P. 1205—1213.
12. Handbook of Dialysis / Ed. J.T.Daugirdas, S.J.Todd.—Boston, 1988, 566 p.
13. Peterson R.A. Survival in hemodialysis: The role of depression // J. Amer. Soc. Nephrol.—1993.—Vol. 4, № 1.—P. 12—27.
14. Pierson W.R., Eagle E.L. Nomogram for estimating body fat, specific gravity and lean body weight from height and weight // Aerospace Med.—1969.—Vol. 40, № 2.—P. 161—164.
15. Sacke C.R., Peterson R.A., Kimmel P.L. // Amer. J. Kidney Dis.—1990.—Vol. 15, № 1, —P. 31—39.
16. Sargent J.A., Gotch F.A. Mathematic modeling of dialysis therapy // Kidney Int.—1980.—Vol. 18, Suppl. 10.—P. 2—10.
17. Valek A., Spustova V., Lopot F. Can plasma concentration of middle molecules contribute to assessment of adequate of dialysis treatment? // Artif. Organs.—1986.—Vol. 10, № 1.—P. 37—44.

Поступила в редакцию 22.05.98 г.





© А. Коэн, С. Наст, 1998  
УДК 616.61-007+616.61-056.7+616.61-005

*А. Коэн, С. Наст*

## ВРОЖДЕННЫЕ АНОМАЛИИ И НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПОЧЕК. СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПОЧЕК<sup>1</sup>

*A. H. Cohen, C. C. Nast*

## DEVELOPMENTAL AND HEREDITARY DISORDERS. VASCULAR DISORDERS

Медицинский факультет Калифорнийского университета, Лос-Анджелес, США

**Ключевые слова:** аутосомно-рецессивный поликистоз почек, аутосомно-доминантный поликистоз почек, наследственный юношеский нефронофтиз, медуллярная кистозная болезнь почек, дисплазия почек, синдром Альпорта, болезнь тонких мембран, болезнь Фабри, нефросклероз, атероматозная эмболия, злокачественная гипертензия, тромботические микроангиопатии, склеродермия, световая микроскопия, электронная микроскопия, иммунофлюоресцентная микроскопия.

**Key words:** autosomal recessive polycystic kidney disease, autosomal dominant polycystic kidney disease, familial juvenile nephronophthisis, medullary cystic disease, renal dysplasia, Alport's syndrome, thin basement membrane nephropathy, Fabry's disease, benign nephrosclerosis, atheromatous embolization, malignant hypertension, thrombotic microangiopathies, scleroderma, light microscopy, electron microscopy, immunofluorescence.

### ВРОЖДЕННЫЕ АНОМАЛИИ И НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПОЧЕК

#### АУТОСОМНО-РЕЦЕССИВНЫЙ ПОЛИКИСТОЗ ПОЧЕК

Аутосомно-рецессивный поликистоз почек — наследственная форма заболевания почек, проявляется преимущественно в детстве и всегда сопровождается изменениями со стороны печени. Ранее эта форма была известна как детский поликистоз почек, так как признаки заболевания могут быть видны сразу же после рождения ребенка или в раннем детском возрасте. Описаны две формы этого заболевания: одна проявляется в раннем детстве, другая — у детей более старшего возраста и у взрослых.

**Этиология и патогенез.** Заболевание наследуется по рецессивному типу, однако дефектный ген не идентифицирован. Сначала почки, по-видимому, развиваются нормально, но какой-то пока неизвестный стимул вызывает расширение собирательных трубок. Изменения со стороны печени, вероятно, вызваны нарушением формирования желчных протоков с вторичным развитием фиброза [16, 28].

**Морфологические изменения.** Почки увеличены, обычной формы, губчатые. У новорожденных при тяжелом поражении масса почек может достигать 300 г и более, что приводит к значительному увеличению живота. Мелкие продолговатые кисты идут радиально от кортико-медуллярного соединения до капсулы, выглядят как каналы длиной 5–10 мм и диаметром 1–2 мм и представляют собой расширенные собиратель-

ные трубки, выстланные кубическим эпителием. Клубочки и остальные отделы нефрона, расположенные проксимальнее собирательных трубок, не изменены или могут быть сдавлены кистами. У детей более старшего возраста количество кист обычно меньше, распределены они менее равномерно, более крупные и круглые. Постепенно нарастает сморщивание почек с полным склерозированием клубочков, атрофией канальцев и фиброзом интерстиция [51].

Изменения со стороны печени могут быть разными в зависимости от возраста больного. У новорожденных — увеличение числа желчных протоков, они извитые и расширенные, окружают портальные тракты и простираются в долики печени. С возрастом развивается портальный цирроз печени с образованием септ, узлов регенерации и портальной гипертензией. Если пороки развития желчных протоков встречаются как изолированная аномалия (без вовлечения почек), это называется болезнью Кароли (Caroli). Если же есть далеко зашедшие изменения со стороны печени, но нет изменений со стороны почек, то это называется врожденным фиброзом печени. У детей более старшего возраста ведущими в клинической картине могут быть симптомы поражения печени [51, 61].

**Дифференциальный диагноз.** У новорожденных аутосомно-рецессивный поликистоз почек имеет настолько характерную макро- и микроскопическую картину, что спутать его с другими заболеваниями практически невозможно. У детей более старшего возраста, если кисты большие и немногочисленные,

<sup>1</sup> Продолжение. См. ж. Нефрология, 1998, т. 2, № 1, с. 106–115; 1998, т. 2, № 2, с. 95–106; 1998, т. 2, № 3, с. 117–142.



необходимо дифференцировать это заболевание с аутосомно-доминантным поликистозом почек.

**Клинические проявления.** Аутосомно-рецессивный поликистоз почек встречается обычно у новорожденных и проявляется олигурией и большими размерами почек с выраженным увеличением живота. Типично маловодие при родах. Характерно «лицо Поттера» (Potter facies) у новорожденных (высоко расположенные уши, клювовидный нос, скошенный подбородок, морщины), высокая смертность от дыхательной недостаточности из-за сопутствующей гипоплазии легких. У детей более старшего возраста первые проявления бывают более разнообразными, и ведущими могут быть симптомы со стороны печени — гепатомегалия, портальная гипертензия, спленомегалия, варикозное расширение вен нижнего отдела пищевода. Степень увеличения почек и почечной недостаточности бывают разными. Большинство больных с аутосомно-рецессивным поликистозом почек умирают в детстве, но некоторые доживают с почечной недостаточностью до взрослого возраста [61].

#### АУТОСОМНО-ДОМИНАНТНЫЙ ПОЛИКИСТОЗ ПОЧЕК

Аутосомно-доминантный поликистоз почек — генетическое заболевание с системным поражением, характеризующееся множественными кистами в почках, что часто приводит к терминальной хронической почечной недостаточности, и кистами в других органах, в частности, в печени. Наследуется по аутосомно-доминантному типу с почти полной пенетрантностью. Хотя есть и другие формы наследственного кистозного поражения, это заболевание имеет специфический тип наследования, морфологические особенности и клинические проявления и не может быть спутано с другими болезнями [61].

**Этиология и патогенез.** Дефектный ген расположен у большинства больных на коротком плече 16-й хромосомы и называется ADPKD-1. Возможно, что в некоторых семьях заболевание связано с другим геном, который еще не идентифицирован. Среди белого населения более чем в 90% случаев заболевание связано с геном ADPKD-1. Аутосомно-доминантный поликистоз почек распространен повсеместно, не связан с расой и с полом [27].

Патогенез неизвестен, хотя существует несколько теорий. Согласно одной из них, первичной является пролиферация эпителиальных клеток, возможно, связанная с действием факторов роста, которая приводит к папиллярной гиперплазии, которая, в свою очередь, может стать причиной внутринефронной обструкции и проксимальной кистозной дилатации [23, 29]. Действительно, папиллярные образования часто встречаются в стенках кист. Согласно другой теории, основной дефект связан с выработкой экстрацеллюлярного матрикса, при этом возникают изменения в базальных мембранах канальцев, что приводит к образованию дивертикулов канальцев и появлению кист [11]. Внутречерепные аневризмы, изменения сердечных клапанов и артериальная гипертензия, которые встречаются при аутосомно-доминантном поликистозе почек, также могут быть

связаны с аномалиями экстрацеллюлярного матрикса сосудистой стенки. Не исключено, что рост кист обусловлен также нарушением транспорта воды и натрия в нефроне. Выявлено, что больше  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФазы расположено в апикальной, а не в базальной части клеток канальцевого эпителия, и с этим может быть связан ток натрия и воды внутрь кист [27]. Патогенетические механизмы образования кист желчных протоков также неизвестны.

**Морфологические изменения.** Вид почек при аутосомно-доминантном поликистозе впечатляет. Поражение — двустороннее, обе почки выглядят одинаково, сохраняют обычную форму и сильно увеличены — могут достигать массы более 2000 г каждая и длины 40 см. У больных с выраженной азотемией или уремией размеры почек, как правило, больше, чем у больных без азотемии. Величина кист может быть от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров. Обычно кисты содержат прозрачную жидкость, похожую по цвету и вязкости на мочу, некоторые — кровь (свежую или старую), другие — гной. В кистах описаны опухоли (карциномы, аденокарциномы), в основном до нескольких миллиметров в диаметре. Иногда опухоли достигают нескольких сантиметров и хорошо видны при макроскопическом исследовании [27, 61].

Кисты выстланы тонким «упрощенным» эпителием. Без применения специальных методов, например, связывания лектина, нельзя по выстилающим кисту клеткам определить, из какого сегмента нефрона она образовалась. Могут быть кистозно расширенные Боуменовы пространства или кисты Боуменовых капсул. Гиперпластические изменения выстилающего эпителия находят, по крайней мере, в 80% пораженных почек. Это может быть увеличение числа слоев выстилающих клеток либо один или несколько полипов с фиброваскулярной сердцевинкой, покрытой эпителием. Внутри кист встречаются также истинные папиллярные и солидные аденомы [30]. Паренхима почек между кистами может быть неизменной, но чаще она бывает сдавленной, с атрофией канальцев, фиброзом интерстиция и полным склерозом клубочков. В интерстиции — различные количества лимфоцитов. Кроме того, часто можно найти изменения артерий и артериол, характерные для артериальной гипертензии [27, 61].

**Клинические проявления.** У большинства больных симптомы заболевания появляются в третьей или четвертой декаде жизни. Это — боли в животе, связанные с увеличением почек, часто — гематурия, вероятно, обусловленная кровотоком в одну или несколько кист. Артериальная гипертензия — примерно у 50% больных. Снижение концентрационной способности почек можно выявить уже на ранних стадиях заболевания. Часто возникают бактериальные инфекции кист или паренхимы, которые плохо поддаются лечению, так как большинство антибиотиков не проникают в кисты. Приблизительно у 50% больных к 60-летнему возрасту развивается терминальная хроническая почечная недостаточность. Терапия выбора — трансплантация почек, результаты которой лучше, чем при других заболеваниях, приводящих к терминальной почечной недостаточности.



Кисты печени и других органов при этом заболевании часто не имеют значимых клинических проявлений. Проплап митрального клапана встречается примерно у 25% больных, внутричерепные мешотчатые аневризмы — у многих больных, истинная частота их неизвестна, но оценивается в 40% [27, 50].

**Дифференциальный диагноз.** Основные заболевания, от которых надо дифференцировать аутосомно-доминантный поликистоз почек, это приобретенные кисты почек и аутосомно-рецессивный поликистоз почек. В обоих случаях необходимо знать историю заболевания, включая семейный анамнез. При выявлении у взрослых увеличенных почек с множественными кистами бывает трудно определить, является ли это аутосомно-доминантным поликистозом почек или приобретенной кистозной болезнью почек. В этой ситуации может помочь микроскопическое исследование: при приобретенной кистозной болезни больше выражены гиперплазия выстилающего их эпителия и папиллярные образования. При аутосомно-рецессивном поликистозе почек на макропрепаратах кисты продолговатые и идут перпендикулярно поверхности капсулы, так как они представляют собой расширенные собирательные трубки, и почки, как правило, не так сильно увеличены, как при аутосомно-доминантном.

#### НАСЛЕДСТВЕННЫЙ ЮНОШЕСКИЙ НЕФРОНОФТИЗ — МЕДУЛЛЯРНЫЙ КИСТОЗ ПОЧЕК

Эта группа заболеваний обычно носит наследственный характер и проявляется на ранних стадиях солевым истощением, нарушением концентрирования мочи и другими канальцевыми дисфункциями, позднее — маленькими размерами почек, часто с медуллярными кистами. У части больных может быть поражение и других органов. Наследственный юношеский нефронофтиз обычно встречается у детей, а медуллярный кистоз почек с различным типом наследования — у молодых взрослых. Заболевание традиционно рассматривается либо как одна из форм поликистоза почек, либо, исходя из морфологической картины, как одна из форм хронического интерстициального нефрита [61].

**Этиология и патогенез.** Большинство случаев — наследственные, хотя встречаются и спорадические случаи заболевания. Аутосомно-рецессивная форма, известная как наследственный юношеский нефронофтиз, встречается преимущественно у детей, составляет приблизительно 67% от описанных случаев и проявляется обычно в первой декаде жизни. Аутосомно-доминантная форма, или медуллярный кистоз почек, — заболевание взрослых, начинается обычно в третьей декаде. Возможно, что спорадические случаи представляют собой новую доминантную мутацию. Ген или гены, с которыми связано заболевание, не идентифицированы [61].

Не установлено также, какой дефект является первичным, однако в нескольких исследованиях выявлены значительные изменения базальных мембран канальцев, которые можно рассматривать как причину клинических проявлений и морфологических изменений.

**Морфологические изменения.** Из названия заболевания ясно, что почки — маленькие и сморщенные (нефронофтиз, термин «фтиз» означает атрофию). Это особенно выражено при длительном течении заболевания. Кисты расположены, главным образом, в кортико-медуллярном соединении, хотя встречаются и более глубоко лежащие медуллярные кисты. Примерно в 25% случаев кист нет.

При микроскопии типичным традиционно считается фиброз интерстиция и атрофия канальцев коркового слоя со значительно утолщенными базальными мембранами канальцев. В фиброзированном интерстиции — лимфоцитарные инфильтраты разной степени выраженности [61]. Кисты выстланы уплощенным эпителием и имеют утолщенные базальные мембраны. Традиционно считается, что кисты возникают в дистальных извитых канальцах и собирательных трубках, однако в более современных работах это традиционное представление подвергается сомнению. И при световой, и при электронной микроскопии можно выявить существенные изменения также в выглядящих нормально канальцах. Базальные мембраны канальцев могут быть разной толщины — от чрезвычайно истонченных до сильно утолщенных. При электронно-микроскопическом исследовании видно, что утолщенные мембраны часто бывают многослойными, в одном и том же канальце встречаются одновременно и толстые, и тонкие участки, часто с резкими переходами [14, 32]. В большинстве случаев в интерстиции лежат скопления белка Тамма-Хорсфалла [14, 63]. Предполагается, что первичным дефектом является нарушение формирования базальной мембраны канальцев, и связанная с этим слабость стенок канальцев может способствовать образованию кист. Похоже, что эти тонкие базальные мембраны канальцев очень хрупкие, что приводит к разрывам канальцев с утечкой содержимого в окружающий интерстиций [14]. Многослойные базальные мембраны могут образовываться в результате напластования тонких базальных мембран. Следует отметить, что измененные базальные мембраны канальцев не всегда связываются с анти-сывороткой к базальной мембране, что указывает на отсутствие в них каких-то компонентов нормальной базальной мембраны [14, 32].

**Дифференциальный диагноз.** Морфолог должен дифференцировать нефронофтиз и медуллярный кистоз почек от нескольких заболеваний. Макроскопически, по признаку наличия кист в мозговом слое, от медуллярной губчатой почки (поликистозом пирамид), которая характеризуется расширением собирательных трубок пирамид в сочетании с множественными кистами, но при микроскопическом исследовании нет изменений базальных мембран канальцев и нет изменений в корковом слое. Наиболее трудно, особенно по биоптату почки, у больного с явными кистами отличить нефронофтиз от хронического интерстициального нефрита. Поставить правильный диагноз поможет выявление изменений базальных мембран канальцев при световой и электронной микроскопии.

**Клинические проявления.** Клинические проявления похожи у детей и взрослых. Первые симптомы — полиурия, полидипсия, анемия, слабость, азотемия,



Выявляются нарушение концентрирования мочи и натриевое истощение в результате канальцевых дисфункций. Изменения со стороны клубочков встречаются не во всех случаях. Поражению почек могут сопутствовать изменения других органов — глаз, скелета, печени и головного мозга в разных сочетаниях. Наиболее известный из этих редких синдромов — ретиноренальная дисплазия — представляет собой сочетание поражения почек и тапеторетинальной дегенерации (наследственное заболевание сетчатки с преимущественным поражением фоторецепторов и пигментного эпителия). Терминальная хроническая почечная недостаточность при нефронофтисе и медуллярном кистозе почек развивается приблизительно через 5 лет от манифестации заболевания [61].

### ДИСПЛАЗИЯ ПОЧЕК

Дисплазия почек — это заболевание, при котором нарушение дифференцировки метанефрогенной ткани приводит к порокам развития почек с полным или частичным отсутствием нормальных структур. Уродливо развитый орган состоит из примитивных протоков и гиалинового хряща.

Дисплазия почек — врожденный порок, который очень часто сочетается с другими аномалиями мочевыделительной системы, обычно с некоторой степенью обструкции. Хотя дисплазия может быть и компонентом некоторых наследственных синдромов, все же это заболевание в большинстве случаев не наследственное [8, 9].

**Этиология и патогенез.** Сочетание у большинства больных дисплазии почек с другими аномалиями мочевыделительной системы привело к представлению о том, что происходит нарушение нефрогенеза и последующего развития почек под действием каких-то факторов [55].

**Морфологические изменения.** Дисплазия почек бывает одно- или двусторонней, может быть кистозная дисплазия или аплазия. Кроме того, дисплазия может охватывать целую почку или часть ее (обычно верхний полюс в раздвоенных почках с эктопическим уретероцеле).

Типично, но ни в коем случае не обязательно, что макроскопически почка выглядит как большое бесформенное образование с множественными кистами (мультикистозная дисплазия). Кисты могут быть разного размера, от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров, и расположены по периферии вокруг более компактного центрального ядра. Практически всегда сопутствует атрезия мочеточника и чашечно-лоханочная окклюзия. Часто мочеточника нет вообще. При апластической дисплазии почки представляют собой маленькие, плотные, неправильной формы шишковидные образования с атрезией мочеточников.

Микроскопически критерием являются примитивные протоки, выстланные недифференцированным цилиндрическим эпителием и окруженные концентрическими слоями соединительнотканых волокон, среди которых встречаются и гладкомышечные клетки. При мультикистозном варианте эти протоки кистозно расширены. Характерны маленькие остров-

ки гиалинового хряща. Нормальные структуры нефрона встречаются редко [8, 9].

**Дифференциальный диагноз.** Макроскопические и особенно микроскопические признаки этого заболевания патогномоничны.

**Клинические проявления.** Двусторонняя дисплазия почек несовместима с жизнью, так как такие почки не функционируют. Односторонняя дисплазия может быть бессимптомной, но если это увеличенная мультикистозная почка, то при рутинном обследовании ребенка ее можно пальпировать на фланке живота. Как было сказано выше, большинство случаев дисплазии спорадические, а не наследственные. Однако кистозная дисплазия может встречаться и как один из компонентов многих наследственных синдромов, включая синдром Меккеля (Meckel), синонимы — синдром Грубера (Gruber), синдром Меккеля—Грубера с микроцефалией и задним энцефалоцеле; синдром Жена (Jeune) — затрудненное дыхание в связи с ограничением подвижности грудной клетки вследствие хондродистрофической дисплазии; церебropегаторенальный синдром Целльвегера (Zellweger) [9]. Злокачественные новообразования в диспластиче-ских почках описываются редко [35].

### СИНДРОМ АЛЬПОРТА

Синдром Альпорта, также известный как наследственный нефрит, был впервые описан L.G.Guthrie в 1902 г. [33]. Это наследственное заболевание с первичным дефектом коллагена IV типа в базальной мембране клубочковых капилляров, проявляющееся гематурией. Нарушение биохимического состава коллагена приводит к морфологическим изменениям базальной мембраны — истончению, утолщению и слоистости. Очень частый компонент синдрома Альпорта — снижение слуха, реже — аномалии глаз (сферофакция, врожденная катаракта), у мальчиков заболевание протекает тяжелее [3].

Единой классификации синдрома Альпорта нет, хотя создаются классификации, основанные на типах изменения коллагена и типах наследования, так как в последнее время стали более ясными генетика и биохимия синдрома.

**Этиология и патогенез.** Большинство случаев синдрома Альпорта связаны с X-хромосомой — это доминантный признак, возникающий в результате делеции или точечной мутации гена COL4A5 в области Xq22 длинного плеча X-хромосомы [5, 25]. Значительно реже синдром Альпорта наследуется по аутосомно-доминантному, еще реже — по аутосомно-рецессивному типу. При синдроме Альпорта, связанном с X-хромосомой, выявлены изменения альфа-5-цепи коллагена IV типа. Коллаген IV типа — основной составной элемент базальных мембран клубочковых капилляров, содержит две альфа-1- и одну альфа-2-цепи в тройной спирали. В базальных мембранах клубочковых капилляров представлены также тройные спирали коллагена IV типа, состоящие из альфа-3-, альфа-4-, альфа-5-цепей. Когда ген COL4A5 изменен, альфа-5-цепи нет или она не может сформировать спираль с другими цепями, что приводит к формированию измененных базальных



мембран с отсутствием альфа-3-, альфа-4-, альфа-5-цепей [39, 41]. Через несколько лет изменения базальной мембраны приводят к нарушению избирательной проницаемости гломерулярного фильтра и клубочковой фильтрации, появлению морфологических изменений. Не исключено, что вследствие биохимических дефектов происходит накопление также других коллагенов в необычных количествах или в необычной локализации, и нарастает сморщивание клубочков. Интересно, что при синдроме Альпорта нет альфа-3 (IV)-цепи, которая содержит антиген Гудпасчера (смотри анти-ГБМ-нефрит).

**Морфологические изменения.** Светооптические находки при синдроме Альпорта неспецифичны и бывают разными в зависимости от тяжести заболевания. В самом начале заболевания единственным признаком может быть наличие фетальных клубочков с маленькими незрелыми круглыми подоцитами [34]. Встречаются эритроциты в просветах канальцев и пенистые клетки в интерстиции. Со временем в клубочках происходит увеличение количества мезангиального матрикса, иногда со слабо выраженной сегментарной гиперклеточностью мезангия. Стенки капилляров становятся утолщенными, иногда с двойным контуром. В дальнейшем развивается фокальный и сегментарный гломерулосклероз (используется здесь как описательный термин) со спадением клубочковых капилляров, инсудативными изменениями и сращениями с Боуеновой капсулой, как бывает при идиопатических формах фокально-сегментарного гломерулосклероза. Полулуния возникают редко. По мере прогрессирования заболевания увеличивается число полностью склерозированных клубочков, в итоге развивается терминальная хроническая почечная недостаточность. Могут быть атрофия канальцев и фиброз интерстиция, выраженность которых нарастает по мере прогрессирования процесса в клубочках, часто встречаются пенистые клетки в интерстиции. Позже развивается нефросклероз.

Большинство изменений, выявляемых при иммунофлюоресцентной микроскопии, неспецифичны — это отложения IgM и компонентов комплемента в сегментах склероза, разбросанное слабое мезангиальное окрашивание IgM и IgG в стенках артериол. Диагностически значимо отсутствие окрашивания капиллярных петель клубочков сывороткой больных с анти-ГБМ-заболеванием (содержащей антитела к базальной мембране), так как при синдроме Альпорта в составе базальной мембраны нет антигена Гудпасчера, который является компонентом нормальной базальной мембраны.

Чтобы поставить диагноз синдрома Альпорта, необходимо электронно-микроскопическое исследование. Изменения гломерулярных базальных мембран (ГБМ) могут выявляться во всех клубочковых капиллярах или на отдельных участках [62]. Базальные мембраны могут быть и тонкими, и толстыми — от 60 до 1200 нм (нормальная толщина ГБМ у взрослых — от 340 до 360 нм). У разных больных толщина ГБМ может резко различаться. В утолщенных базальных мембранах видны электронно-плотные и электронно-прозрачные слои, что придает мембране слоистый вид: в электронно-прозрачных зонах встре-

чаются круглые образования разной электронной плотности размером от 20 до 90 нм. Субэпителиальная сторона стенок капилляров фестончатая и неровная, выявляется слияние ножковых отростков подоцитов. Для синдрома Альпорта не характерны электронно-плотные депозиты. С прогрессированием заболевания выявляется увеличение количества мезангиального матрикса и изменения по типу фокального и сегментарного гломерулосклероза.

**Дифференциальный диагноз.** Диагноз синдрома Альпорта не может быть поставлен при световой или иммунофлюоресцентной микроскопии, так как при этих исследованиях картина либо не отличается от нормальной, либо могут быть выявлены изменения по типу фокального и сегментарного гломерулосклероза. При световой микроскопии нормальная картина может быть и при ранней IgA-нефропатии, но есть характерные иммунофлюоресцентные признаки.

При ультраструктурном исследовании при далеко зашедших иммунокомплексных заболеваниях, например, при IgA-нефропатии, тоже могут быть изменения базальной мембраны, сходные с изменениями при синдроме Альпорта, но, кроме того, обязательно есть признаки основного заболевания. Если изменения при синдроме Альпорта представлены только тонкими базальными мембранами без слоистости и фестончатости, то его бывает невозможно отличить от болезни тонких мембран; провести дифференциальный диагноз в этой ситуации помогут клинкоморфологические сопоставления и тщательное изучение семейного анамнеза, а также окрашивание препаратов биоптата почки анти-ГБМ-антисывороткой.

**Клинические проявления.** Заболевание начинается раньше и протекает более тяжело у мальчиков, проявляется стойкой микрогематурией, иногда с эпизодами макрогематурии. У гетерозигот женского пола может быть непостоянная гематурия. Величина протеинурии связана со степенью слоистости базальной мембраны [6]. Протеинурия и артериальная гипертензия появляются с началом сегментарного склероза. Хроническая почечная недостаточность развивается у мужчин в период от третьей до четвертой декады жизни. У 15–30% больных с синдромом Альпорта встречаются глазные симптомы, в частности, передний лентиконус.

Единственное лечение при синдроме Альпорта — трансплантация почки. Заболевание не может рецидивировать в трансплантате, поскольку это генетически обусловленная аномалия базальных мембран. Но так как в нативной почке реципиента нет антигена Гудпасчера, у этих больных есть 5% риск развития анти-ГБМ антительного гломерулонефрита в донорской почке, которая содержит этот антиген [57]. Риск больше у больных с ранним началом хронической почечной недостаточности — до 30-летнего возраста. Анти-ГБМ антительный нефрит возникает в течение первого года после трансплантации и часто приводит к потере трансплантата.

#### БОЛЕЗНЬ ТОНКИХ МЕМБРАН

Единственное изменение при этом заболевании — истончение базальной мембраны клубочковых



капилляров, что проявляется гематурией или протеинурией. Заболевание может быть наследственным и ненаследственным. Оно выявляется у 20–25% больных с бессимптомной гематурией и у 5–9% людей в популяции [20].

Заболевание можно классифицировать на основании анамнеза на наследственную и спорадическую формы [21, 44, 56]. Наследственная форма была названа доброкачественной наследственной гематурией. Однако сходная морфологическая картина может встречаться и при ранних проявлениях синдрома Альпорта, кроме того, не всегда удается собрать подробно семейный анамнез. Таким образом, все случаи, где единственным изменением являются тонкие базальные мембраны клубочковых капилляров, следует считать болезнью тонких мембран. Определить в этой ситуации, как заболевание будет протекать дальше, можно только на основании клинического наблюдения в динамике.

**Этиология и патогенез.** Наследственная форма болезни тонких мембран обычно передается по ауто-сомно-доминантному типу, хотя описано несколько случаев аутосомно-рецессивного наследования [21, 44, 56]. Генетика спорадических случаев неизвестна, так как это заболевание изучено не так подробно, как синдром Альпорта. Патогенез также неясен. Базальные мембраны, видимо, состоят из нормальных компонентов, хотя есть данные, что коллаген IV типа встречается в необычной локализации [1].

**Морфологические изменения.** При световой микроскопии обычно нет изменений, кроме единичных эритроцитов в просветах канальцев. В редких случаях встречается незначительное расширение мезангия без значимого увеличения клеточности. Могут быть изменения, связанные с другими заболеваниями, например, ишемические изменения. Иммунофлюоресцентная микроскопия отрицательная. При обработке клубочков анти-ГБМ-антисывороткой происходит нормальное связывание в отличие от синдрома Альпорта, при котором во многих случаях нет связывания или оно снижено.

При электронной микроскопии выявляется истончение всех базальных мембран или базальных мембран некоторых капиллярных петель — до 60–80 нм по сравнению с обычной толщиной у взрослых, равной 340–360 нм. Чтобы поставить диагноз болезни тонких мембран, средняя толщина мембраны у взрослых должна быть менее 250 нм, у детей — менее 200 нм [48, 60]. Истончение связано в основном с уменьшением ширины lamina densa [7]. Плотность мембран обычная, нет слоистости, пластинчатости и субэпителиальной фестончатости. Ножковые отростки подоцитов не изменены, нет изменений и в мезангиальных областях, нет электронно-плотных депозитов.

**Дифференциальный диагноз.** Похожая светооптическая картина может быть при синдроме Альпорта и слабо выраженной IgA-нефропатии. Не надо проводить дифференциальный диагноз с гломерулонефритом с минимальными изменениями, при котором клубочки тоже выглядят при световой микроскопии нормальными, так как при болезни тонких мембран у больных не бывает нефротического синдрома. Дифференцирование с IgA-нефропатией — по данным

иммунофлюоресцентной микроскопии. Чтобы поставить диагноз болезни тонких мембран, необходима электронная микроскопия, однако изменения могут быть идентичны изменениям при ранних проявлениях синдрома Альпорта. В этом случае могут помочь семейный анамнез, окрашивание биоптата анти-ГБМ-антисывороткой и клиническое наблюдение в динамике, причем последнее может быть решающим.

**Клинические проявления.** Классические проявления болезни тонких мембран — стойкая или непостоянная микрогематурия с детства, но в некоторых случаях микрогематурия начинается во взрослом возрасте. Может быть протеинурия, которая иногда является ведущим признаком. У таких больных следует искать синдром Альпорта [2, 20]. Прогноз при истинной болезни тонких мембран хороший, с сохранением функции почек. Лечение этого заболевания нет.

### БОЛЕЗНЬ ФАБРИ

Болезнь Фабри — это наследственное заболевание, связанное с недостаточностью фермента альфа-А-галактозидазы, с преобладанием почечных, неврологических и кожных проявлений. Это один из сульфатидозов (сфинголипидозов) — болезней лизосомального накопления. К этой же группе заболеваний относятся болезнь Гоше (Gaucher) и болезнь Нимана—Пика (Niemann—Pick) [13].

**Этиология и патогенез.** Болезнь Фабри — это сцепленное с X-хромосомой заболевание. Дефектный ген расположен на длинном плече X-хромосомы, Xq22>q24. Чаше встречается у гомозигот мужского пола; у гетерозигот женского пола может проявляться в разной степени. Дефект фермента приводит к накоплению гликофинголипида тригексозилцерамида в плазме, а также в тканях в эпителиальных, мезенхимальных и нервных клетках. Преимущественно поражаются почки, вегетативная нервная система, кожа, сердце и глаза [13].

**Морфологические изменения.** В почках тригексозилцерамид накапливается в основном в подоцитах, в меньшей степени — в эпителии дистальных канальцев и петле Генле. На препаратах, сделанных из парафиновых срезов, пораженные клетки увеличены и содержат множественные однотипные вакуоли [13, 31]. По мере прогрессирования заболевания в клубочках развивается сегментарный, а затем полный склероз [15]. Вакуолизированные клетки встречаются также в артериях и артериолах, иногда в интерстиции. Клеточные включения имеют патогномоничные ультраструктурные признаки. Это так называемые миелиновые фигуры — множественные тельца с чередующимися электронно-плотными и прозрачными слоями, расположенными концентрически или в виде завитушек, напоминающие окраску зебры.

**Дифференциальный диагноз.** Ультраструктурные черты болезни Фабри практически патогномоничны, однако сходные, но не такие выраженные включения в подоцитах описаны при лечении хлорохином и у некоторых больных с легочным силикозом. Встретив в биоптате почки характерные изменения, морфолог может достаточно уверенно поставить диагноз и рекомендовать определение альфа-галактозидазы.



**Клинические проявления.** Почечные проявления болезни Фабри — это протеинурия, которая обычно начинается в третьей декаде жизни, и нарастание почечной недостаточности до терминальной, с артериальной гипертензией, за 10—20 лет. Лица мужского пола болеют более тяжело; у гетерозигот женского пола может быть бессимптомное течение или только протеинурия. Специфической терапии нет, эффективна трансплантация почки. Клеточные изменения могут рецидивировать в трансплантате, но без существенных клинических проявлений [13].

## СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

### НЕФРОСКЛЕРОЗ ПРИ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ, ЭМБОЛИЯ АТЕРОМАТОЗНЫМИ МАССАМИ

Нефросклероз при доброкачественном течении гипертензии (синонимы: «доброкачественный» нефросклероз, артериолосклеротический нефросклероз, первично-сморщенная почка) характеризуется изменениями сосудов почек — артериосклерозом и артериолосклерозом и связанными с ними ишемическими изменениями канальцев, интерстиция и клубочков [37]. Эмболия атероматозными массами — это закупорка сосудов почек принесенным и осевшим материалом атеросклеротических бляшек.

Нефросклероз при доброкачественном течении гипертензии (первично-сморщенная почка) морфологически и патогенетически отличается от нефросклероза при злокачественной гипертензии, который будет рассмотрен отдельно. Атероматозные эмболы могут встречаться в сосудах любого калибра.

**Этиология и патогенез.** Нефросклероз обычно тесно связан с артериальной гипертензией, хотя у многих больных с нефросклерозом артериальное давление может быть нормальным. Патогенетические механизмы развития нефросклероза принципиально те же, что и эссенциальной гипертензии, и здесь мы не будем подробно их рассматривать. Развитию системной гипертензии и изменений в почках могут способствовать генетические факторы, факторы окружающей среды, старение, реакция гладкой мускулатуры и эндотелия сосудов на вазоактивные факторы, а также неадекватные сосудистые реакции и структурные изменения в стенках сосудов [22, 53]. Видимо, действие и взаимодействие разных повреждающих факторов в конце концов приводит к утолщению стенок сосудов с гипертрофией или гиперплазией гладкомышечных клеток меди, их пролиферации и миграции в интиму, и избыточным отложением материала экстрацеллюлярного матрикса [54]. Гладкомышечные клетки могут реагировать непосредственно на растяжение стенки сосуда, возникающее при повышении давления, а также на циркулирующие или локальные митогенные факторы, такие как ренин, ангиотензин II и эндотелин. Гладкомышечные клетки могут осуществлять паракринную и аутокринную регуляцию через фактор роста TGF-бета тромбоцитарного происхождения и другие цитокины. Уровень гипертензии коррелирует с отложением материала экстрацеллюлярного матрикса, включая эластин, коллагены и гликозаминогликаны.

Атероматозные эмболы у больных с выраженным атеросклерозом отрываются от бляшек спонтанно, кроме того, они могут отрываться при небольшой травме, хирургическом вмешательстве или ангиографии [24, 26]. Обычно эмболы исходят из аорты или ее основных ветвей. Почки поражаются наиболее часто, в основном — междольковые артерии диаметром 150—200 мкм. После оседания эмбола в артерии или артериоле происходит активация комплемента, приводящая к притоку и активации лейкоцитов с освобождением радикалов кислорода и другого содержимого лизосом [17]. В результате возникает повреждение эндотелия, что стимулирует пролиферацию миоинтимальных клеток в ответ на эмболизацию. Выявлено, что атероматозный материал активирует тромбоциты *in vitro*, возможно, что это усугубляет повреждение сосуда, вызванное физической травмой и действием комплемента.

**Морфологические изменения.** При нефросклерозе обе почки поражены одинаково — маленькие, с приросшей капсулой и мелкозернистой поверхностью. На разрезе кора тонкая, видно много V-образных субкапсулярных рубцов по ходу междольковых артерий. Дуговые артерии четко видны, встречаются маленькие кортикальные кисты (приобретенная кистозная болезнь почек). При атероматозной эмболии могут быть кортикальные инфаркты.

Изменения есть в артериях всех калибров, но в разной степени, в зависимости от тяжести заболевания. В более крупных — междольковых и дуговых — утолщение интимы с увеличением экстрацеллюлярного матрикса и сужением просветов сосудов. Внутренняя эластическая мембрана многослойная, выглядит потрепанной. В более мелких междольковых артериях — раздвоение внутренней эластической мембраны, пролиферация гладкомышечных клеток, фиброз интимы разной степени выраженности, может быть аккумуляция IgM и компонентов комплемента (гиалиноз) в стенках. В афферентных артериолах выявляется гипертрофия мышечного слоя, гиалиноз, иногда — дегенеративные изменения базальной мембраны. В эфферентных артериолах такие изменения встречаются редко. Может быть расширение юкстагломерулярного аппарата разной степени [37].

Изменения канальцев, клубочков и интерстиция отражают степень ишемии почек [47]. Обычно выявляется фокальная атрофия канальцев, характеризующаяся утолщением базальных мембран канальцев и уменьшением диаметра. В более тяжелых случаях — «выпадение» (фокальная полная атрофия) канальцев и гипертрофия сохранившихся канальцев. Один из вариантов атрофии канальцев — «тиреоидизация» — представлена расширенными канальцами с истонченным эпителием и цилиндрами в просветах. Атрофии канальцев сопутствует фиброз интерстиция со слабо выраженной мононуклеарной воспалительной инфильтрацией. Ишемия клубочков характеризуется утолщением, сморщиванием и частичным спадением капиллярных петель, расширением мезангиального матрикса, часто встречается отложение коллагена в Боуменовом пространстве вблизи ворот клубочка. Может быть много полностью склерозированных клубочков.



При иммунофлюоресцентной микроскопии выявляются отложения IgM и компонентов комплемента в стенках артериол. При электронной микроскопии — признаки ишемии клубочков, включая утолщенные и сморщенные базальные мембраны капилляров, частичное слияние ножковых отростков подоцитов, субэндотелиальные прозрачные зоны в стенках капилляров и расширение мезангиального матрикса разной степени.

Изменения, вызванные эмболией атероматозными массами, накладываются на фон нефросклероза. Эмболы встречаются в сосудах любого калибра, но в клубочковых капиллярах — нечасто [24, 42, 43]. Число сосудов с эмболами может быть любым. Эмболы состоят из четких игольчатых кристаллов холестерина, окруженных (или не окруженных) белковым материалом и нагруженными липидами макрофагами, в более мелких сосудах эмболы представлены обычно только кристаллами. При острых повреждениях в просветах сосудов выявляется фибрин и много материала белков плазмы. По мере старения эмболов они поглощаются активированными макрофагами, появляются гигантские клетки инородного тела, происходит пролиферация фибробластов и эндотелиальных клеток, образуются периваскулярные инфильтраты из мононуклеарных клеток. В конце концов эмболы оказываются инкорпорированными в утолщенные и фибрированные стенки сосудов. Если кристаллы разрывают стенки клубочковых капилляров, могут возникать полулуния.

**Дифференциальный диагноз.** Изменения при нефросклерозе достаточно характерны и не вызывают затруднений при диагностике. Но эти изменения часто сопровождают другие заболевания почек и выявляются у больных, биопсированных по разным причинам, и тогда бывает невозможно определить, является нефросклероз первичным или вторичным процессом. Изменения, характерные для злокачественной гипертензии, включая мукоидный фиброз интимы артерий и артериол, утолщение мышечного слоя по типу «луковичной кожуры» и отложение фибрина в стенках и в просветах сосудов, могут накладываться на фон нефросклероза. У некоторых больных с тяжелой гиповолемией, связанной с нефротическим синдромом или другими причинами, могут быть ишемические изменения клубочков без сопутствующих изменений сосудов. Кроме того, при заболевании дуговых и более крупных артерий, которые не представлены в биоптате почки, находят ишемические изменения клубочков, канальцев и интерстиция как будто бы без сопровождающего сосудистого заболевания. Чтобы найти атероматозные эмболы, необходимы множественные срезы и адекватный образец артерий.

**Клинические проявления.** У большинства больных с длительно существующей артериальной гипертензией есть вовлечение почек, сначала бессимптомное. Кроме того, у многих людей старше 50 лет с нефросклерозом нет системной гипертензии. Со временем нефросклероз приводит к постепенному снижению функции почек, являясь причиной терминальной хронической почечной недостаточности (ХПН) у 15% из всех больных с терминальной ХПН. Уровень

ренина плазмы нормальный, в моче — гиалиновые и зернистые цилиндры, протеинурия разной степени, нечасто достигающая нефротического уровня.

Атероматозная эмболия обычно встречается у больных старше 60 лет, с тяжелым атеросклерозом и артериальной гипертензией. Клинически может проявляться «подострой» и хронической почечной недостаточностью, иногда гипертензия может принимать злокачественное течение. Эмболии часто предшествует сосудистое вмешательство или рентгенологическое исследование [24, 26, 42]. При обширной эмболии иногда бывает пальпируемая пурпура и другие симптомы, как при васкулите. У 5—10% больных — повышенное СОЭ, транзиторная гипокомплементемия и эозинофилия [12, 40, 59]. Анализ мочи, как и у больных с нефросклерозом, с немногочисленными эритроцитами и лейкоцитами. При эмболии других органов возникают «системные» осложнения.

#### ИЗМЕНЕНИЯ ПОЧЕК ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ, ТРОМБОТИЧЕСКИХ МИКРОАНГИОПАТИЯХ И ПРОГРЕССИРУЮЩЕМ СИСТЕМНОМ СКЛЕРОЗЕ (СКЛЕРОДЕРМИИ)

Структурные изменения почек при злокачественной гипертензии, тромботических микроангиопатиях и прогрессирующем системном склерозе (склеродермии) практически идентичны во всем — это тяжелое повреждение артерий, артериол и клубочков плюс острая ишемия с геморрагиями и инфарктами в паренхиме. Более того, схожи механизмы патогенеза этих заболеваний. Поэтому они будут рассмотрены нами как одна группа.

Злокачественная гипертензия, характеризующаяся повышением диастолического давления более 130 мм рт. ст., и связанные с этим морфологические изменения в почках известны как злокачественный нефросклероз [36]. Тромботические микроангиопатии — группа заболеваний, характеризующаяся микроангиопатической гемолитической анемией, тромбоцитопенией и почечной недостаточностью, иногда с поражением и других органов [52]. Основные заболевания из этой группы — гемолитико-уремический синдром (ГУС) и тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП). Термин «склеродермическая почка» включает в себя все изменения почек, которые встречаются у больных склеродермией [19]. Все эти заболевания относятся к тяжелым сосудистым поражениям почек.

**Этиология и патогенез.** Считается, что сосудистые повреждения при всех этих заболеваниях связаны с первичной аккумуляцией фибрина в стенках сосудов. Тромбы в просветах сосудов не являются первым звеном в патогенезе, они могут появляться в ответ на повреждение эндотелия, вызванное отложением фибрина в стенке сосуда. Стимул, приводящий к отложению фибрина, неизвестен, при разных заболеваниях могут быть разные причины. Предполагается, что при тромботических микроангиопатиях исходным является повреждение эндотелия. Оно может быть механическим, токсическим при инфекции или приеме лекарств или связано с локальными иммунологическими реакциями (антитела к эндотелию,



отложение иммунных комплексов), действием простагландинов, особенно простаглицлина. Патогенез склеродермии, видимо, связан с нарушением свертываемости крови, иммунными механизмами или другими неизвестными факторами. При злокачественной гипертензии представляется правдоподобной следующая схема: активация ренин-ангиотензиновой системы с выраженной вазоконстрикцией, резкое повышение артериального давления и сопутствующее повреждение эндотелия с повышением сосудистой проницаемости, отложение фибрина в стенках и тромбы в просветах сосудов, некроз стенок сосудов. Это может относиться и к склеродермической почке; однако, следует отметить, что изменения, характерные для склеродермической почки, бывают и при отсутствии гипертензии [19, 36, 52].

**Морфологические изменения.** Основные изменения — в артериях, при склеродермии — в междольковых, при микроангиопатиях и злокачественной гипертензии — в междольковых и дуговых. Эндотелиальные клетки разбухшие, субэндотелиальное пространство значительно расширено за счет нескольких факторов — отложения фибрина и, возможно, других белков плазмы, эритроцитов (которые обычно деформированы), концентрически расположенных миоинтимальных клеток на фоне мукоидной субстанции. Изменений в подлежащей эластической мембране нет.

В артериолах выявляются сходные изменения, причем только в афферентных и не во всех одновременно. Эндотелиальные клетки разбухшие, имеются отложения больших количеств фибрина и других белков плазмы между эндотелием и мышечным слоем. «Фибриноидный некроз» с тромбозом просветов (тромбонекротические изменения), который был когда-то достаточно обычным при тяжелой гипертензии, сейчас встречается редко, главным образом потому, что есть эффективная гипотензивная терапия. Тромбированные артериолы могут быть аневризматически расширены, с пролиферацией эндотелия и организацией тромбов — эти редко встречающиеся изменения называются «гломерулоидными структурами», потому что по виду напоминают клубочки. Наиболее часто они встречаются при ГУС и ТТП. Гипертрофия юктагломерулярного аппарата и увеличение числа гранул в юктагломерулярных клетках более характерны для злокачественной гипертензии и склеродермии, но встречаются и при тромботических микроангиопатиях при наличии гипертензии.

Изменения в клубочках есть всегда, хотя тип и степень вовлечения меняются в зависимости от тяжести и длительности заболевания. Бывают два типа изменений: связанные с отложением фибрина и с ишемией. Стенки капилляров утолщены за счет разбухания эндотелиальных клеток и расширения субэндотелиального пространства, иногда бывает двойной контур. В просветах капилляров могут быть тромбы. Мезангиальные зоны расширены. Мезангиолизис (растворение матрикса) наиболее характерен для тромботических микроангиопатий и связан с развитием микроаневризм клубочковых капилляров. Расширенный мезангиальный матрикс в дальнейшем склерозизируется, клубочки часто имеют лобу-

лярный вид. Поздние стадии этого процесса при световой микроскопии иногда трудно отличить от мембранозно-пролиферативного гломерулонефрита I типа. При выраженной ишемии возникает спадение петель капилляров, и эти изменения присоединяются к описанным выше.

При всех этих заболеваниях тромбы в сосудах могут в конце концов привести к инфаркту, при большом количестве тромбов — к кортикальному некрозу.

Ультраструктурные изменения артерий и артериол — те же, что выявляемые светооптически. Что касается изменений клубочков, то при электронной микроскопии их можно лучше рассмотреть и понять. Субэндотелиальные зоны значительно расширены и заполнены хлопьевидным прозрачным материалом, иногда с хорошо различимыми волокнами фибрина. Тонкая субэндотелиальная базальная мембрана сохранена, может быть интерпозиция мезангия. Эндотелиальные клетки разбухшие [18, 19, 36, 38, 46, 52]. Мезангиальный матрикс может быть заполнен хлопьевидным прозрачным материалом, как и субэндотелиальные пространства — это ранняя стадия мезангиолизиса [58].

Иммунофлюоресцентная картина при всех заболеваниях этой группы однотипна. В стенках клубочковых капилляров, а также артерий и артериол выявляются линейные отложения фибрина. Во всех этих структурах отложения фибрина соответствуют субэндотелиальным прозрачным и хлопьевидным зонам при электронной микроскопии. Могут быть отложения IgM и C3, расположенные так же, как и отложения фибрина [4].

**Дифференциальный диагноз.** Морфологические изменения при описываемых заболеваниях настолько похожи, что дифференциальный диагноз в ряде случаев может провести только клиницист. Но иногда бывает трудно ориентироваться и по клиническим данным, так как часто бывают перекрывающиеся клинические признаки.

**Клинические проявления.** Клинические проявления со стороны почек при всех этих заболеваниях похожи, но при каждом из них можно выделить преобладающие признаки. Для тромботических микроангиопатий характерно снижение функции почек с олигурией, редко — с анурией, протеинурия — от умеренной до выраженной, гематурия, гипертензия — приблизительно у 50% больных и может быть довольно тяжелой. Для склеродермии характерны олигоанурия, выраженная почечная недостаточность и тяжелая гипертензия, в некоторых случаях изменения в почках могут предшествовать развитию гипертензии: гематологические проявления (микроангиопатическая гемолитическая анемия, тромбоцитопения) нетипичны. Для злокачественной гипертензии характерно снижение функции почек, часто с олигурией, гематурией и протеинурией и связанными с микроангиопатией изменениями периферической крови с тромбоцитопенией [10, 49].

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Aarons I., Smith P.S., Davies R.A. et al. Thin membrane nephropathy: a clinico-pathologic study // Clin. Nephrol.— 1989.—Vol. 32.—P. 151.



2. Abe S., Amagasaki Y., Iyori S. et al. Thin basement membrane syndrome in adults // *J. Clin. Pathol.*—1987.—Vol. 40.—P. 318.
3. Alport A.C. Hereditary familial congenital haemorrhagic nephritis // *Brit. Med. J.*—1927.—Vol. 1.—P. 504.
4. Barba L., Pawlowski I., Brentjens J.R. et al. Diagnostic immunopathology of the kidney biopsy in rheumatic diseases // *Hum. Pathol.*—1983.—Vol. 14.—P. 290.
5. Barker F.D., Hostikka S.L., Zhou J. et al. Identification of mutations in the COL4A5 collagen gene in Alport syndrome // *Science*.—1990.—Vol. 248.—P. 1224.
6. Basta-Jovanovic G., Venkateshan V.S., Churg J. Correlation of glomerular basement membrane alterations with clinical data in progressive hereditary nephritis (Alport's syndrome) // *Amer. J. Kidney Dis.*—1990.—Vol. 16.—P. 51.
7. Basta-Jovanovic G., Venkateshan V.S., Gill J. et al. Morphometric analysis of glomerular basement membranes in thin basement membrane disease // *Clin. Nephrol.*—1990.—Vol. 33.—P. 110.
8. Bernstein J. Developmental abnormalities of the renal parenchyma: hypoplasia and dysplasia // *Pathol. Annu.*—1968.—Vol. 3.—P. 213.
9. Bernstein J., Gilbert Barnes E. Congenital malformations of the kidney // In Tisher C.C., Brenner B.M., editors. *Renal pathology with clinical and functional correlations*.—Ed. 2.—1994.—Philadelphia.—Lippincott.
10. Cannon P.J., Hassar M., Case D.B. et al. The relationship of hypertension and renal failure in scleroderma (progressive systemic sclerosis) to structural and functional abnormalities of the renal cortical circulation // *Medicine*.—1974.—Vol. 53.—P. 1.
11. Carone F.A., Nakamura S., Punyarit P. et al. Sequential tubular cell and basement membrane changes in polycystic kidney disease // *J. Amer. Soc. Nephrol.*—1992.—Vol. 3.—P. 244.
12. Case Records of the Massachusetts General Hospital (case 38-1993) // *New Engl. J. Med.*—1993.—Vol. 329.—P. 948.
13. Cohen A.H., Adler S.G. Nail-patella syndrome (osteonychodysplasia), lipodystrophy, Fabry disease (angiokeratoma corporis diffusum universale), and familial lecithin-cholesterol acyltransferase deficiency // In Tisher C.C., Brenner B.M., editors. *Renal pathology with clinical and functional correlations*.—Ed. 2.—1994.—Philadelphia.—Lippincott.
14. Cohen A.H., Hoyer J.R. Nephronophthisis: a primary tubular basement membrane defect // *Lab. Invest.*—1986.—Vol. 55.—P. 564.
15. Cohen A.H. Renal pathology forum // *Amer. J. Nephrol.*—1985.—Vol. 5.—P. 305.
16. Cole B.R. Autosomal recessive polycystic kidney disease / In Gardner K.D.Jr., Bernstein J., editors. *The cystic kidney*.—1990.—Boston.—Kluwer Academic.
17. Cosio F.G., Zager R.A., Sharma H.M. Atheroembolic renal disease causes hypocomplementaemia // *Lancet*.—1985.—Vol. 2.—P. 118.
18. Churg J., Strauss L. Renal involvement in thrombotic microangiopathies // *Semin. Nephrol.*—1985.—Vol. 5.—P. 46.
19. D'Agati V.D., Cannon P.J. Scleroderma (systemic sclerosis) / In Tisher C.C., Brenner B.M., editors. *Renal pathology with clinical and functional correlations*.—Ed. 2.—1994.—Philadelphia.—Lippincott.
20. Dische F.F., Anderson V.E.R., Keane S.J. et al. Incidence of thin membrane nephropathy: morphometric investigation of a population sample // *J. Clin. Pathol.*—1990.—Vol. 43.—P. 457.
21. Einstein B., Stark H., Goodman R.M. Benign familial hematuria in children from the Jewish communities // *J. Med. Genet.*—1979.—Vol. 16.—P. 369.
22. Epstein F.H. The emerging concept of vascular remodeling // *New Engl. J. Med.*—1994.—Vol. 330.—P. 1431.
23. Evan A.P., Gardner K.D.Jr., Bernstein J. Polypoid and papillary epithelial hyperplasia: a potential cause of ductal obstruction in adult polycystic disease // *Kidney Int.*—1987.—Vol. 31.—P. 1145.
24. Fine M.J., Kapoor W., Falanga V. Cholesterol crystal embolization: a review of 221 cases in the English literature // *Angiology*.—1987.—Vol. 38.—P. 769.
25. Flinter F.A., Cameron J.S., Chantler C. et al. Genetics of classic Alport's syndrome // *Lancet*.—1988.—Vol. 2.—P. 1005.
26. Flory C.M. Arterial occlusions produced by emboli from eroded atheromatous plaques // *Amer. J. Pathol.*—1945.—Vol. 21.—P. 549.
27. Gabow P.A. Autosomal dominant polycystic kidney disease // *New Engl. J. Med.*—1993.—Vol. 329.—P. 332.
28. Gagnadoux M.F., Habib R., Levy M. et al. Cystic renal disease in children // *Adv. Nephrol.*—1989.—Vol. 18.—P. 33.
29. Grantham J.J., Geiser J.L., Evan A.P. Cyst formation and growth in autosomal dominant polycystic kidney disease // *Kidney Int.*—1987.—Vol. 31.—P. 1145.
30. Gregoire J.R., Torres V.E., Holley K.E. et al. Renal epithelial hyperplastic and neoplastic proliferation in autosomal dominant polycystic kidney disease // *Amer. J. Kidney Dis.*—1987.—Vol. 9.—P. 27.
31. Gubler M.C., Lenoir G., Grunfeld J.P. et al. Early renal changes in hemizygous and heterozygous patients with Fabry's disease // *Kidney Int.*—1978.—Vol. 13.—P. 223.
32. Gubler M.C., Mounier F., Foidart J.M. et al. Ultrastructural and immunohistochemical study of RBM in familial juvenile nephronophthisis // In Price R.G., Hudson B.G., editors. *Renal basement membranes in health and disease*.—1987.—London.—Academic Press.
33. Guthrie L.G. «Idiopathic» or congenital, hereditary and hematuria // *Lancet*.—1902.—Vol. 1.—P. 1243.
34. Habib R., Gubler M.C., Highlains N. et al. Alport's syndrome: experience at Hospital Necker // *Kidney Int.*—1982.—Vol. 11.—P. 520.
35. Hartman G.E., Smolik L.M., Shochat S.J. The dilemma of the multicystic kidney // *Urology*.—1980.—Vol. 15.—P. 152.
36. Helmchen U., Wenzel U.O. Benign and malignant nephrosclerosis and renovascular disease // In Tisher C.C., Brenner B.M., editors. *Renal pathology with clinical and functional correlations*.—Ed. 2.—1994.—Philadelphia.—Lippincott.
37. Heptinstall R.H. Renal biopsies in hypertension // *Brit. Heart. J.*—1954.—Vol. 16.—P. 133.
38. Hsu H.C., Churg J. The ultrastructure of mucoid «onion-skin» intimal lesions in malignant nephrosclerosis // *Amer. J. Pathol.*—1980.—Vol. 99.—P. 67.
39. Kashtan C.E., Michael A.F. Alport's syndrome: from bedside to genome to bedside // *Amer. J. Kidney. Dis.*—1993.—Vol. 22.—P. 627.
40. Kasinath B.S., Corwin H.L., Bidani A.K. et al. Eosinophilia in the diagnosis of atheroembolic renal disease // *Amer. J. Nephrol.*—1987.—Vol. 7.—P. 173.
41. Kleppel M.M., Kashtan C.E., Butkowski R.J. et al. Alport familial nephritis: absence of 28 kilodalton non-collagenous monomers of type IV collagen in glomerular basement membrane // *J. Clin. Invest.*—1987.—Vol. 80.—P. 263.
42. Lie J.T. Cholesterol atheromatous embolism // *Pathol. Annu.*—1991.—Vol. 27.—P. 17.
43. Manesse C.K., Blankestijn P.J., Man in't Veld A.J., Shalekamp M.A. Renal failure and cholesterol crystal embolization: a report of 4 surviving cases and a review of the literature // *Clin. Nephrol.*—1991.—Vol. 36.—P. 240.



44. McConville J.M., West C.D., McAdams A.J. Familial and nonfamilial benign hematuria // *J. Pediatr.*—1966.—Vol. 69.—P. 207.
45. McCoy R.C., Tisher C.C., Pepe P.F. et al. The kidney in progressive systemic sclerosis: immunohistochemical and antibody elution studies // *Lab. Invest.*—1976.—Vol. 35.—P. 124.
46. McLaren K.M., MacDonald M.K. Histological and ultrastructural studies of the human juxtaglomerular apparatus in benign and malignant hypertension // *J. Pathol.*—1983.—Vol. 139.—P. 41.
47. McManus J.F.A., Lipton C.H.Jr. Ischemic obsolescence of renal glomeruli: the natural history of the lesions and their relation to hypertension // *Lab. Invest.*—1960.—Vol. 9.—P. 413.
48. Milanese C., Rizzoni G., Braggion F. et al. Electron microscopy for measurement of glomerular basement membrane width in children with benign familial hematuria // *Appl. Pathol.*—1984.—Vol. 2.—P. 199.
49. Morel-Maroger L., Kaufer A., Solez K. et al. Prognostic importance of vascular lesions in acute renal failure with microangiopathic hemolytic anemia (hemolytic-uremic syndrome): clinicopathological study in 20 adults // *Kidney Int.*—1979.—Vol. 15.—P. 548.
50. Parfey P.S., Bear J.S., Morgan J. et al. The diagnosis and prognosis of autosomal dominant polycystic kidney disease // *New Engl. J. Med.*—1990.—Vol. 323.—P. 1085.
51. Rapola J., Kaariainen H. Polycystic kidney disease: morphologic diagnosis of recessive and dominant polycystic disease in infancy and childhood // *APMIS.*—1988.—Vol. 96.—P. 68.
52. Remuzzi G., Ruggenti P., Bertani T. Thrombotic microangiopathy // In Tisher C.C., Brenner B.M., editors. *Renal pathology with clinical and functional correlations.*—Ed. 2.—1994.—Philadelphia.—Lippincott.
53. Rimmer J.M., Gennari F.J. Atherosclerotic renovascular disease and progressive renal failure // *Ann. Intern. Med.*—1993.—Vol. 118.—P. 712.
54. Ross R. The pathogenesis of arteriosclerosis: a perspective for the 1990s // *Nature.*—1993.—Vol. 362.—P. 801.
55. Rubinstein M., Meyer R., Bernstein J. Congenital abnormalities of the urinary system: I. A postmortem survey of developmental abnormalities and acquired congenital lesions in a children's hospital // *J. Pediatr.*—1961.—Vol. 58.—P. 356.
56. Shroder C.H., Bontemps C.M., Assman K.J.M. et al. Renal biopsy and family studies in 65 children with isolated hematuria // *Acta Paediatr. Scand.*—1990.—Vol. 79.—P. 630.
57. Shah B., First M.R., Mendoza N.C. et al. Alport's syndrome: a risk of glomerulonephritis induced by anti-glomerular basement-membrane antibody after renal transplantation // *Nephron.*—1988.—Vol. 50.—P. 34.
58. Shigematsu H., Dikman S.H., Churg J. et al. Mesangial involvement in hemolytic-uremic syndrome // *Amer. J. Pathol.*—1976.—Vol. 85.—P. 349.
59. Smith M.C., Chose M.K., Henry A.R. The clinical spectrum of renal cholesterol embolization // *Amer. J. Med.*—1981.—Vol. 71.—P. 174.
60. Tiebosch A.T.M.G., Frederik P.M., Van Breda Vriesman P.J.C. et al. Thin-basement membrane nephropathy in adults with persistent hematuria // *New Engl. J. Med.*—1989.—Vol. 320.—P. 14.
61. Welling L.W., Grantham J.J. Cystic disease of the kidney // In Tisher C.C., Brenner B.M., editors. *Renal pathology with clinical and functional correlations.*—Ed. 2.—1994.—Philadelphia.—Lippincott.
62. Yoshikawa N., Cameron A.H., White R.H.R. The glomerular basal lamina in hereditary nephritis // *J. Pathol.*—1981.—Vol. 135.—P. 199.
63. Zager R.A., Cotran R.S., Hoyer J.R. Pathologic localization of Tamm-Horsfall protein interstitial deposits in renal disease // *Lab. Invest.*—1978.—Vol. 38.—P. 52.
64. Zollinger H.U., Mihatch M.J., Edefonti A. et al. Nephronophthisis (medullary cystic disease of the kidney): a study using electron microscopy, immunofluorescence, and a review of the morphologic findings // *Helv. Paediatr. Acta.*—1990.—Vol. 35.—P. 509.

Поступила в редакцию 11.06.98 г.

Перевод с английского И.Б.Варшавской

Публикация с любезного разрешения авторов и издательства.  
*Anderson's Pathology, 10<sup>th</sup> Edition.*  
 Ed. by I. Damjanov and J. Linder, 1996.  
 Chapter 65. *The Kidney, pages 2073–2137.*  
*A. Nonneoplastic Conditions.*  
 Arthur H. Cohen, Cynthia C. Nast.



*Б.Г.Лукичев, О.А.Дегтерева, О.В.Астафьева,  
Ю.А.Воробьев, Е.А.Гуторова*

### РОЛЬ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ПОЧЕК В ВЫБОРЕ ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

*B.G.Lukichev, O.A.Degtereva, O.V.Astafieva,  
Yu.A.Vorobiev, E.A.Gutorova*

### THE ROLE OF THE ULTRASONIC INVESTIGATION OF THE KIDNEYS IN CHOICE OF THE METHOD OF TREATMENT OF ACUTE RENAL FAILURE

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

**Ключевые слова:** острая почечная недостаточность, сонография, тактика лечения.

**Key words:** acute renal failure, sonography, strategy of treatment.

До настоящего времени остается открытым вопрос о прогнозировании исходов острой почечной недостаточности (ОПН). Далеко не всегда динамика показателей азотистого обмена, результаты общепринятых методик клиренса различных веществ соответствуют прогнозируемому исходу. Первый опыт применения нефросонографии у пациентов с ОПН в нашем институте позволил выявить следующие характерные черты ультразвуковой картины ОПН: симметричное увеличение почек со значительным утолщением паренхимы, увеличением размеров почечных пирамид и медулло-паренхиматозного индекса (МПИ), нарастанием эхогенности кортикального слоя и разной степенью компрессии чашечно-лоханочного комплекса [2]. Методика ультразвукового исследования (УЗИ) почек достаточно подробно изложена в одной из работ наших сотрудников [1] и дополнена общепринятым вычислением объема почек (ОП) [3].

Для определения места УЗИ почек среди общепринятых клинико-лабораторных методов мониторинга больных с ОПН нам представляется целесообразным продемонстрировать динамику ультразвуковой картины почек у двух больных с различными исходами ОПН.

Больной П-в, переведен в реанимационное отделение (РО) из урологического стационара, где длительно лечился по поводу хронического пиелонефрита на фоне мочекаменной болезни. Функция почек была нормальной. За неделю до перевода в РО больному начато внутримышечное введение антибиотика цефалоспоринового ряда в сочетании с

гентамицином. Спустя 1 сут после начала введения указанных антибиотиков у больного появилась гематурия, диурез прогрессивно уменьшился до анурии. Нарастал отечный синдром. Во время УЗИ креатинин крови составил 0,88 ммоль/л, мочевины крови 35,9 ммоль/л, калий и натрий сыворотки крови, соответственно, 4,9 и 137 ммоль/л. Экскреция названных веществ с мочой не определялась ввиду анурии. Центральное венозное давление (ЦВД) составило +5 см вод. ст.

При УЗИ установлено: правая почка — 11×3,6×5,0 см, паренхима — 1,2—1,0 см, контуры неровные, эхогенность повышена (II ст.). Чашечно-лоханочный комплекс умеренно неоднороден. Левая почка — 12,4×5,5×5,0 см, паренхима — 1,7×1,4 см, контуры выражено неровные, чашечки расширены до 1,3—1,5 см, в нижней чашечке два конкремента диаметром 0,8 и 0,9 см. ОП составлял 144,5 см<sup>3</sup>. Пирамиды отчетливо не определялись.

Учитывая наличие гипергидратации, гиперкалиемии больному начата гемодиализная терапия. Спустя 2 нед после начала лечения, за счет регулярных сеансов гемодиализа, достигнута стабилизация азотистых показателей крови и концентрации электролитов плазмы. Появился диурез в объеме до 300 мл/сут. Спустя 1 мес непрерывной терапии возможность разрешения ОПН стала вызывать сомнения. Было выполнено УЗИ почек, при котором выявлено снижение линейных размеров почек, соответственно: правая почка — 10×2,7×4,6 см, левая — 11,0×4,0×4,5 см, ОП составил 85 см<sup>3</sup>. Уменьшение размеров почек сопровождалось дальнейшим истончением паренхимы, неровность контуров стала более выраженной, эхогенность оставалась высокой. МПИ не вычисляли, так как пирамиды отчетливо не лоцировались. Таким образом, ультразвуковая картина свидетельствовала о нарастании склеротических изменений в почках, что подтвердило предположение о необратимом поражении почечной паренхимы и переходе ОПН в хроническую почечную недостаточность (ХПН). Исходя из этого, больному сформирована артериовенозная фистула, и программа гемодиализа переведена в хронический вариант.



Больной Ф-в, 44 лет, госпитализирован в РО на 2-е сутки после развития полной анурии. Из анамнеза известно, что ранее заболеваний почек не было, регулярно проходил профосмотры, сдавал анализы мочи. Накануне развития анурии злоупотреблял алкоголем сомнительного происхождения. При поступлении в РО состояние средней тяжести, отеки на лице и нижних конечностях. АД 160/90 мм рт. ст. В анализе крови нейтрофильный лейкоцитоз до  $13,8 \times 10^9$  кл/л без сдвига в формуле крови влево. СОЭ 32 мм/ч. В анализе мочи белок 0,18 г/л, мочевого осадок без особенностей. Креатинин крови 0,93 ммоль/л, мочевины крови 26,5 ммоль/л, калий сыворотки крови 5,7 ммоль/л, натрий сыворотки крови 143 ммоль/л. рН крови 7,32, ВЕ (-7 ммоль/л). ЦВД отрицательное. При УЗИ почек выявлено: правая почка  $11,2 \times 5,8 \times 6,0$  см, паренхима 1,9–1,4 см, левая почка  $11,2 \times 5,4 \times 5,9$  см, паренхима 2,3–1,6 см, эхогенность обеих почек была умеренно повышена (I ст.), с обеих сторон определялись треугольные пирамиды размерами 1,2 см, МПИ увеличен до 65%, ОП — до  $184,7 \text{ см}^3$ . Больному начата инфузионная терапия, скорректировано до нормальных цифр ЦВД. Спустя 12 ч после начала лечения появился диурез, величина которого за 1-е сутки лечения составила 4,2 л. В дальнейшем проводили терапию, направленную на коррекцию водно-электролитного баланса. Спустя 21 день состояние почечного гомеостаза не отличалось от нормальных значений. На повторном УЗИ выявлены умеренное уменьшение линейных размеров почек и, соответственно, нормализация ОП ( $152 \text{ см}^3$ ), уменьшение размеров пирамид и существенное снижение МПИ (43%).

Таким образом, демонстрируемый случай подтверждает ранее полученные нами данные [2], что при наличии обратимой ОПН имеются ультразвуковые признаки в виде транзиторного увеличения размеров почек, пирамид и МПИ.

В заключение следует отметить, что метод УЗИ почек в состоянии существенно дополнить клинико-биохимические данные, необходимые для прогнозирования обратимости ОПН.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Дегтерева О.А., Строкова Л.А. Клиническое значение сочетанного применения ультразвукового и радионуклидного методов исследования почек при хроническом гломерулонефрите // Нефрология.—1997.—Т. 1, № 2.—С. 24—31.
2. Строкова Л.А., Лукичев Б.Г. Опыт использования сонографии у больных с острой почечной недостаточностью // Материалы V конф. нефрологов Северо-Запада России. Диагностика и лечение нефропатии в стадии ХПН.— СПб., 1997.—С. 82.
3. Baumgartl H.-J., Sigl G., Banholzer P. et al. On the prognosis of IDDM patients with large kidneys // Nephrol. Dial. Transplant.—1998.—Vol. 13, № 3.—P. 630—634.

Поступила в редакцию 16.10.98 г.



## XXXV КОНГРЕСС ЕВРОПЕЙСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ АССОЦИАЦИИ — ЕВРОПЕЙСКОЙ АССОЦИАЦИИ ДИАЛИЗА И ТРАНСПЛАНТАЦИИ (ERA—EDTA)

XXXV Конгресс Европейской почечной ассоциации — Европейской ассоциации диализа и трансплантации (ERA—EDTA) проходил 6—9 июня в г. Римини (Италия). Президентом конгресса был проф. P.Zucchelli (Италия).

При открытии конгресса с докладом о роли нефрологии в современном обществе выступил J.Gaerger (Франция).

Отчет по регистру EDTA был представлен несколькими сообщениями. F.Berthoux (Франция), приводя эпидемиологические данные, подчеркнул, что имеются некоторые различия в выживаемости больных на заместительной почечной терапии (ЗПТ) внутри Европы — выживаемость на перитонеальном диализе (ПД) в Северной Европе выше, чем на гемодиализе (ГД), в остальных же странах ЕС наоборот. S.Rigden (Великобритания) сообщила, что среди методов ЗПТ у детей основное место занимает ГД — 60—70 %, значительно реже используется ПД, а выживаемость при ЗПТ очень зависит от применения трансплантации почек — 20-летняя выживаемость только на диализе 13%, при совмещении диализа и трансплантации — 62%. Наиболее часто применялась трупная аллотрансплантация, при этом выживаемость трансплантата за 1, 5, 10 и 20 лет составила, соответственно, 70, 51, 37, 24%. Были также проанализированы причины смертности больных на ЗПТ в течение первых 3 мес от начала лечения (4% от общего числа больных, 1,8—11,4% по разным странам) (D.Tsakiris, Греция). В основном это были пациенты старших возрастных групп (более 55 лет), получавших лечение ГД с сердечно-сосудистыми проблемами. Особый интерес представлял доклад C.-G.Elinder (Швеция) — сравнение выживаемости на ЗПТ в 70-х и 80-х годах. Повышение риска смерти на 25% было отмечено у больных, начинающих ЗПТ с ПД, на 5% — у женщин и пациентов старших возрастных групп. Каждый год за анализируемый период с 1975 по 1992 г. общий риск смерти больных снижается на 4%, по-видимому, за счет совершенствования технологий проведения методов ЗПТ.

В обзоре механизмов повреждения клубочков (D.Schlondorff, Германия) особое внимание было уделено хемокинам, молекулам, привлекающим иммунные клетки в очаг воспаления. Экспериментальные работы по блокаде некоторых хемокинов или их рецепторов показали значительное уменьшение фиброзных изменений. С этим сообщением перекликались доклады на симпозиуме, посвященном молекулярным механизмам развития гломерулонефрита (ГН), под председательством F.Schena (Италия). Блокада MCP-1 (белка, ответственного за хемоаттракцию моноцитов) приводит к существенному уменьшению моноцитарной инфильтрации клубочка, значительному снижению TGF- $\beta$  и, как следствие, уменьшению содержания IV типа коллагена (R.Stahl, Германия). S.Saks из Великобритании в докладе, касающемся роли локальной активации комплемента в пределах нефрона и образования тромбина, подчеркнул, что блокада тканевого каскада активации компле-

мента приводит к уменьшению протеинурии, улучшению функции почек и морфологической картины при экспериментальном ГН. Основная идея симпозиума — биопсия почки с последующим определением тканевого содержания факторов роста, цитокинов и других молекул, участвующих в иммунопатологическом процессе, в 3-м тысячелетии будет иметь не только диагностическое значение, но и позволит более точно определять прогноз, а главное, выбирать подходы к терапии (т.е. блокированию факторов, которые имеют значение для развития иммунопатологического процесса у конкретного больного).

Среди сообщений, касавшихся прогрессирования почечных заболеваний, следует выделить доклад C.Derprele и соавт., показавшим, что больные с IgA-нефропатией могут быть разделены на две группы по толщине базальной мембраны (БМ). Лица с тонкими БМ имеют большую склонность к изолированной микрогематурии, меньшей выраженности протеинурии и артериальной гипертензии и более высокую выживаемость.

На симпозиуме, посвященном ишемическим нефропатиям, были отмечены значительная вариабельность морфологических изменений — от сосудистых до воспалительных изменений в клубочках и канальцах и даже случаев с развитием ФСГС. Механизмы повреждения в основном опосредованы влиянием ангиотензина II (АТII), вызывающим, с одной стороны, гипертрофию гладких мышц, с другой, — стимулируя продукцию пластинчатого фактора роста. Последний вызывает изменения не только в клубочках (через эффекты других цитокинов), но и в канальцах, благодаря стимуляции обмена натрия и водорода, пролиферации клеток дистального канальца, увеличению продукции коллагена IV типа и пр. (A.Meugnier, Франция).

В докладах о диабетической нефропатии (ДН) была представлена информация о наличии ранних нарушений БМ и матрикса, которые могут быть обратимы по данным контрольных биопсий почки, благодаря нормализации уровня гликемии в течение 10 лет после трансплантации поджелудочной железы (Fioretto, Италия). Более раннее взятие на диализ больных ДН в стадии ХПН (креатинин, 0,5—0,6 ммоль/л) позволяет добиться снижения частоты сердечно-сосудистых осложнений (C.Romagnoli, Италия). Среди группы больных сахарным диабетом II типа с почечной вовлеченностью в 74% были определены типичные признаки диабетического гломерулосклероза (ДГ), в 26% — иная почечная патология изолированно либо в сочетании с ДГ (J.Bonet, Испания).

Тезисы докладов на конгрессе будут опубликованы в 6-м номере NDT за 1998 г.

В.А.Добронравов, Санкт-Петербург, Россия

Поступила в редакцию 22.09.98 г.

### КНИГИ ПО НЕФРОЛОГИИ ЗА 1997—1998 гг.

1. Вельтишев Ю.Е., Игнатова М.С. Профилактическая и превентивная нефрология (генетические и экопатогенетические факторы риска развития нефропатии). Лекция № 34: Пособие для врачей.—М.: Московск. НИИ педиатрии и детской хирургии, 1996.
2. Лазинский Е.Ю. Диагностика и лечение гломерулонефрита.—Владивосток: Изд-во Дальневосточн. ун-та, 1995.
3. Леонтьева Н.В., Дубикайтис А.Ю. Патопизиология кислотно-основного состояния.—СПб.: Изд-во СПбГМУ, 1997.

4. Наточин Ю.В. Почка: Справочник врача.—СПб.: Изд-во СПбГУ, 1997.
5. Соловьев А.А. и др. Нефроптоз у детей.—Иркутск: Изд-во Иркутск. ун-та, 1997.
6. Фролов Б.А. Система комплемента и антитела в патогенезе болезней иммунных комплексов. Экстракорпоральные методы лечения иммунокомплексной патологии.—Оренбург, 1997.
7. Шейман Д.А. Патопизиология почки: Пер. с англ.—М.: БИНОМ, 1997.



## СПИСОК ДИССЕРТАЦИОННЫХ РАБОТ ПО НЕФРОЛОГИИ И СМЕЖНЫМ ОБЛАСТЯМ ЗА 1997—1998 гг.

*Али-Ахья Абдула Аль-Шауш.* Изменения некоторых клинико-лабораторных показателей у больных с ХПН в процессе лечения гемодиализом и рекомбинантным человеческим эритропоэтином. СПб., 1997 (канд.).

*Арьев А.Л.* Прогноз и медико-социальная экспертиза у молодых мужчин с первичным гломерулонефритом. СПб., 1998 (докт.).

*Баклаева А.Р.* Простагландин Е2 у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом и обоснование клинического применения вазопростана. Уфа, 1997 (канд.).

*Борисов И.В.* Динамические и лечебные инвазивные вмешательства под ультразвуковым контролем при заболеваниях почек. СПб., 1997 (канд.).

*Волкова С.Ю.* Аспекты артериальной гипертензии при патологии почек и позвоночника. Тюмень, 1998 (канд.).

*Герман Е.И.* Клиническое течение и патогенетическая терапия тяжелой формы геморрагической лихорадки с почечным синдромом. Уфа, 1998 (канд.).

*Дударев М.В.* Клинико-функциональная характеристика нефропатии у реконвалесцентов геморрагической лихорадки с почечным синдромом. Ижевск, 1997 (канд.).

*Дятлова С.В.* Динамика основных показателей функции почек при лечении ингибиторами АПФ больных гломерулонефритом с артериальной гипертензией и эссенциальной гипертензией. СПб., 1998 (канд.).

*Команденко М.С.* Нозологические, патогенетические и клинические аспекты тубулоинтерстициальных поражений почек. СПб., 1997 (докт.).

*Крылова М.Ю.* Тромбоцитарные нарушения у больных хроническим гломерулонефритом во время беременности. М., 1997 (канд.).

*Матвеев С.А.* Состояние почечной гемодинамики и натрийуретической функции почек у больных с артериальной гипертензией при наличии сахарного диабета. СПб., 1997 (канд.).

*Мучкаева Э.В.* Центральная, легочная и почечная гемодинамика при ХПН. Владивосток, 1998 (канд.).

*Насибович О.А.* Клинические аспекты диабетической нефропатии у больных с инсулинозависимым сахарным диабетом. СПб., 1998 (канд.).

*Никифорова О.В.* Течение хронического гломерулонефрита у беременных. М., 1997 (канд.).

*Панферов И.В.* Эффективность применения минеральной воды ниренского источника Иркутской области при МКБ, солевых диатезах и хроническом пиелонефрите. СПб., 1997 (канд.).

*Пугачев А.И.* Нейрогуморальная регуляция натриемии при различных типах центральной гемодинамики у здоровых и больных пограничной артериальной гипертензией. СПб., 1998 (канд.).

*Смирнов А.В.* Клиническое и прогностическое значение дислиппротеидемии у больных гломерулонефритом. СПб., 1997 (докт.).

*Сошина Л.Ф.* Диагностика и лечение легочной гипертензии и гормонального дисбаланса у больных с ХПН в процессе гемодиализа. Воронеж, 1997 (канд.).

*Титова О.М.* Вещества низкой и средней молекулярной массы и олигопептиды в крови и моче у больных с заболеваниями почек. СПб., 1997 (канд.).

*Тишко В.В.* Экстракорпоральная реокоррекция в комплексном лечении больных хроническим гломерулонефритом. СПб., 1998 (канд.).

*Шевцов М.Ю.* Особенности синдрома артериальной гипертензии у больных волчаночным нефритом. М., 1998 (канд.).

*Шутов А.М.* Острая почечная недостаточность при геморрагической лихорадке с почечным синдромом. М., 1997 (докт.).

*Яковенко И.А.* Значение аллотрансплантации почки в медико-социальной реабилитации больных с ХПН. СПб., 1998 (канд.).

*Ямбаев Б.Ш.* Комплексная клинко-иммунологическая характеристика больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом. Уфа, 1997 (канд.).

## ПЛАНИРУЕМЫЕ КОНГРЕССЫ, КОНФЕРЕНЦИИ, СИМПОЗИУМЫ ПО НЕФРОЛОГИИ

### XVth International Congress of Nephrology and Xlth Latin American Congress of Nephrology

2—6 May 1999, Buenos Aires, Argentina

Deadline for abstract submission is September 22, 1998. For further information and abstract forms contact the XVth International Congress of Nephrology Secretariat, Ayacucho 937, Ig-1111, Buenos Aires, Argentina.

Tel/Fax: 54-1-8121021. E-mail: bayfem@ibm.net.

### Angioaccess for haemodialysis, 2nd International Multidisciplinary Symposium

31 May, 1—2 June 1999, Tours, Val de Loire, France

Technical organization for both events: CR2 Conseil, 60 rue du Dessous des Berges, F-75013 Paris, France.

Tel: +33-1-53 79 05 05. Fax: +33-1-53 79 26 88.

E-mail: caro@cr2conseil.com.

### II съезд Научного общества нефрологов России

Москва, октябрь, 1999 г.

Темы и проблемы, которые будут обсуждаться на съезде:

1. Иммунные и неиммунные механизмы прогрессирования заболеваний почек, проблема быстропрогрессирующих нефритов.

2. Иммуносупрессивные методы лечения гломерулонефритов и поражения почек при системных заболеваниях.

3. Современные неиммунные нефропротективные воздействия — диета, антигипертензивные, антигиперлипиде-

мические препараты, низкомолекулярные гепарины.

4. Генетические аспекты болезней почек, возрастная нефрология.

5. Эконефрология.

6. Инфекция и почки (роль вирусов, инфекция мочевых путей, геморрагическая лихорадка с почечным синдромом).

7. Хроническая и терминальная почечная недостаточность и состояние помощи больным в России (почечная анемия и ее лечение, поражение костной системы, лечение диетой и кетостерилем, гемодиализ, перитонеальный диализ, гемофильтрация, гемодиализация, трансплантация почки, роль медицинской сестры отделения гемодиализа).

Планируются пленарные лекции ведущих нефрологов, симпозиумы.

Более подробная информация будет помещена в следующих номерах журнала.

Просим Вас прислать тезисы по предложенной тематике по адресу: 119021, Москва, ул. Рассолимо 11а, кафедра терапии и профболезней. ВНОН России. Янушкевич Т.Н., тел. (095) 248-56-08 или Красновой Т.Н., тел. (095) 248-53-11, факс (095) 248-41-66.

Для напечатания тезисов бланк, приведенный на с. 102, может быть Вами ксерокопирован в масштабе 1:1. Тезисы редактироваться не будут. Убедительно просим Вас печатать текст тезисов четким шрифтом, без ошибок и опечаток. Текст не должен выходить за пределы отведенной рамки. Несоответствующие тематике, а также неправильно оформленные тезисы опубликованы не будут. Размер ориентировочного организационного взноса — 50 долларов (эквивалентная сумма в рублях). Срок приема тезисов — до 15 января 1999 г.



**Образец оформления тезисов II съезда Научного общества нефрологов России** (информацию о съезде см. на с. 101)Сведения о первом авторе

ФИО:

Адрес домашний (обязательно индекс):

Адрес места работы:

Телефон домашний:

Телефон (факс) рабочий:

Состоите ли членом общества нефрологов России? да нет

ОБРАЗЕЦ ЗАПОЛНЕНИЯ РАМКИ: ФИО авторов, тема — шрифт 16, текст — шрифт 12.

Тареева И.Е., Шилов Е.М.,  
Краснова Т.Н.  
СРАВНЕНИЕ ДВУХ МЕТОДОВ  
ЛЕЧЕНИЯ ЦИКЛОФОСФАНOM  
БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ  
ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ  
Москва

**ФИО  
авторов**  
(шрифт 16)

**Тема**  
(шрифт 16)

**Город**  
(шрифт 16)

**Текст  
тезиса**  
(шрифт 12)



## ПРОТОКОЛЫ ЗАСЕДАНИЙ САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКОГО НАУЧНОГО ОБЩЕСТВА НЕФРОЛОГОВ

### Заседание от 26 ноября 1997 г.

Председатель: засл. деят. науки РФ проф. С.И.Рябов  
Секретарь: В.А.Рабухина

#### Доклад

**А.Г.Кучер, Н.Д.Григорьева, А.Ш.Румянцев. Лечебное питание при хронической почечной недостаточности.**

Применение малобелковой диеты (МБД) может существенно замедлить скорость прогрессирования хронической почечной недостаточности (ХПН) у больных с различными заболеваниями почек. Однако длительное назначение МБД не может не способствовать развитию белково-энергетической недостаточности (БЭН), проявления которой усиливаются на фоне лечения хроническим гемодиализом (ГД). Поэтому назначение МБД в додиализном периоде стараются подкреплять введением аминокислотных добавок (кетостерил). Тем не менее дополнительное введение кетокислот или аминокислот нередко плохо переносится или дает побочные эффекты. Существенно и то, что препараты аминокислот и кетокислот отличаются высокой стоимостью. Опыт работы Научно-исследовательского института нефрологии свидетельствует о возможности успешной замены синтетических аминокислотных добавок применением белковых изолятов из соевых бобов (СУПРО 760). Изоляты, не снижая эффективности МБД, не обладают многими недостатками синтетических препаратов. У пациентов в додиализном периоде ХПН за счет соевых пищевых добавок рекомендуется покрывать половину суточной потребности белка (0,6 г/кг массы тела). У больных, получающих терапию ГД, потребность в белке возрастает и часть ее также целесообразно покрывать за счет пищевых добавок. У таких пациентов применение синтетических аминокислот и кетокислот имеет те же недостатки, что и в додиализном периоде ХПН. Выходом может быть назначение соевых изолятов, существенно улучшающих показатели состояния питания и уменьшающих проявления БЭН.

#### Прения

Проф. В.М.Луфт. Представленные данные убедительно демонстрируют целесообразность применения соевых изолятов в лечебном питании больных с заболеваниями почек. При оценке их влияния на состояние питания больных с ХПН желательно использовать более современные варианты расчета идеальной массы тела.

#### Заключительное слово председателя

Представленные данные очень интересны. Они ярко показывают большие возможности диетотерапии больных с разными стадиями ХПН. В отделениях гемодиализа необходимо четко контролировать питание больных, привлекая к этой работе профессиональных диетологов.

Поступил в редакцию 09.06.98 г.

### Заседание от 28 декабря 1997 г.

Председатель: проф. Г.Д. Шостка  
Секретарь: В.А. Рабухина

#### Доклад

**А.В.Смирнов. Уремическая дислипидотеидемия.**

Нарушения липидного обмена выявляются практически у 100% больных с терминальной хронической почечной недостаточностью, получающих лечение гемодиализом. Изменения липидограммы обычно представлены гипертриглицери-

демией, обусловленной высокой концентрацией в плазме крови липопротеидов очень низкой и промежуточной плотности (ЛПОНП, ЛППП); гипобетапохлестеринемией, обусловленной низким уровнем липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). У ряда больных (не более 15%) отмечается гиперхолестеринемия, как результат повышенной концентрации липопротеидов низкой плотности (ЛПНП). Указанные сдвиги в липопротеидном составе крови приводят к формированию атерогенных типов гиперлипидотемий (IIb и IV). Формирование коронарного атеросклероза резко ускоряется в течение первого года гемодиализной терапии. Препаратами выбора являются фибраты (гемфибразил, фенофибрат), которые используются в уменьшенных дозировках под постоянным контролем за активностью креатинфосфокиназы (опасность рабдомиолиза). Дополнительными средствами являются эссенциале, липостабил, полиненасыщенные жирные кислоты.

#### Вопросы

Канд. мед. наук В.Н.Спиридонов. Есть сведения, что высокий уровень холестерина у больных с ХПН, получающих лечение гемодиализом, является хорошим прогностическим признаком. С чем это может быть связано?

*Ответ.* Такие данные действительно есть. Скорее всего это может быть связано с тем, что липиды могут покрывать повышенные энергетические потребности у этих пациентов.

#### Заключительное слово председателя

Представленные данные весьма интересны, поскольку объясняют одну из причин большей вероятности сосудистых осложнений у гемодиализных больных. Внимание к коррекции нарушений липидного метаболизма у этой категории пациентов должно быть усилено.

Поступил в редакцию 08.09.98 г.

### Заседание от 27 февраля 1998 г.

Председатель: засл. деят. науки РФ проф. С.И.Рябов  
Секретарь: В.А.Рабухина

#### Доклад

**М.М.Волков. Влияние течения заболевания почек до диализа на результаты гемодиализной терапии.**

Целью работы являлось выявление особенностей течения заболевания почек до диализа, влияющих на результаты гемодиализной терапии.

Объект исследования — 138 больных, которые наблюдались ретроспективно в динамике от начала заболевания почек до окончания наблюдения на гемодиализе. Методика исследования заключалась в определении основных общепринятых клинических, лабораторных, а также расчетных показателей течения заболевания в додиализный период и во время лечения гемодиализом, всего использовано более 300 показателей.

Нами показано, что на выживаемость больных в период гемодиализа сильно влияют следующие показатели (перечисляемые в порядке уменьшения их значимости): тип гемодиализа (ацетатный или бикарбонатный), темп снижения массы тела больного, содержание общего белка крови, абсолютная концентрация альбумина крови, выраженность артериальной гипертензии, уровень холестерина крови, тяжесть анемии, выраженность сердечной недостаточности, оцениваемой клинически, а также возраст больных и наличие сопутствующей патологии (ИБС).



Особенности течения заболевания почек до диализа оказывают существенное влияние на результаты последующей гемодиализной терапии. Выявлено, что наиболее сильно влияют тяжесть артериальной гипертензии, несколько меньше — уровни общего белка, альбумина, холестерина крови (в свою очередь, тесно связанные с протеинурией, наличием нефротического синдрома), еще меньше — клинические проявления сердечной недостаточности, тяжесть анемии, состояние фосфорно-кальциевого обмена и выраженность азотемии в момент начала диализа.

После начала ГД показатели течения заболевания изменяются закономерно, причем часть показателей улучшается (снижается уровень гипертензии, повышаются значения общего белка и альбумина крови, снижается уровень холестерина, улучшаются показатели фосфорно-кальциевого обмена). Вместе с тем, нарастают проявления сердечной недостаточности (чаще отмечается одышка, эпизоды удушья), несколько нарастает выраженность анемии.

#### Вопросы

Д-р мед. наук И.Г.Каюков. Влиял ли характер самого заболевания (хронический гломерулонефрит или хронический пиелонефрит) на исход гемодиализа?

*Ответ.* Диагноз почечного заболевания оказывает определенное влияние на результаты гемодиализного лечения: в частности, у больных хроническим гломерулонефритом уровень гипертензии был выше, чем у пациентов с хроническим пиелонефритом и поликистозом почек, что прогностически неблагоприятно.

Канд. мед. наук Ю.А.Ермаков. Как длительность различных периодов заболевания до гемодиализа (доазотемического и азотемического) влияет на результаты диализа?

*Ответ.* Не выявлено непосредственного влияния продолжительности доазотемического периода и периода азотемии на результаты диализного лечения. Однако быстрое прогрессирование азотемии неблагоприятно отражалось на показателях белкового обмена в додиализном периоде, что оказывало негативное влияние на течение начального периода гемодиализа.

#### Заключительное слово председателя

Практическая значимость работы состоит в том, что определены показатели в додиализный период ХПН, которые следует корректировать для улучшения результатов последующей диализной терапии и учитывать при отборе больных для лечения гемодиализом. Поэтому надо тщательно проводить коррекцию гипертензии, удерживая ее на уровне до 180/105 мм рт. ст., показателей общего белка крови не ниже 65 г/л, альбумина крови не менее 35 г/л, холестерина не более 6,0 ммоль/л, гемоглобина не ниже 70 г/л. Больным при наличии показаний можно без опасений назначать малобелковую диету и проводить терапию глюкокортикостероидами и цитостатиками. Целесообразно проводить энтеросорбцию. Показано, что начинать диализ необходимо в период хронической почечной недостаточности IIIA ст., а при наличии одышки, приступов удушья — немедленно, независимо от уровня азотемии. Целесообразно использовать бикарбонатный гемодиализ вместо ацетатного.

Поступил в редакцию 11.09.98 г.



# СИСТЕМАТИЗИРОВАННЫЙ ПОРЯДКОВЫЙ УКАЗАТЕЛЬ СТАТЕЙ, ОПУБЛИКОВАННЫХ В Т. 2 ЖУРНАЛА «НЕФРОЛОГИЯ» В 1998 г.

## I. ПЕРЕДОВЫЕ СТАТЬИ

1. Каюков И.Г., Есаян А.М., Кучер А.Г., Ермаков Ю.А. Роль функционально-гемодинамических механизмов в прогрессировании хронического гломерулонефрита. № 1, с. 7.
2. Ракитянская И.А. Чувствительность и резистентность лимфоцитов периферической крови у больных хроническим гломерулонефритом к стероидам и иммунодепрессантам. № 2, с. 7.
3. Савенкова Н.Д., Папаян А.В. Нефротический синдром в детском возрасте. № 3, с. 7.
4. Тареева И.Е., Андросова С.О. Анальгетическая нефропатия. № 4, с. 7.

## II. ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

5. Ватазин А.В., Пасов С.А., Шкурин О.Ю. Терминальная стадия почечной недостаточности при диабетической нефропатии. № 2, с. 12.
6. Зверев Я.Ф., Брюханов В.М. Нефротоксическое действие современных диуретиков. № 3, с. 31.
7. Исмаилов Р.З., Юсумбаева А.С. Лечение анемий у больных с терминальной почечной недостаточностью при подготовке к трансплантации почки. № 3, с. 14.
8. Лещенко Н.А., Москвичев О.К., Смирнова Н.Н. Ночной энурез — проблема детей и родителей. Сообщение I. № 4, с. 12.
9. Петрова Н.Н. Психотерапия больных с хронической почечной недостаточностью, получающих лечение методом гемодиализа. № 2, с. 43.
10. Сергеева К.М. Распространенность и факторы риска болезней почек у детей. № 1, с. 25.
11. Смирнов А.В. Лечение нефротической и уремической дислиппротеидемий. № 3, с. 22.
12. Смирнов А.В. Нефротическая дислиппротеидемия. № 2, с. 20.
13. Смирнов А.В. Уремическая дислиппротеидемия. № 1, с. 15.
14. Шишкин А.Н., Янченко Д.Е. Амилоидоз. № 2, с. 30.

## III. ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

### A. Клинические исследования

15. Аль-Шукри С.Х., Ткачук В.Н., Голощапов Е.Т. Система гемостаза и фибринолиз при поликистозе почек, осложненном хронической почечной недостаточностью. № 4, с. 50.
16. Гадаев А.Г., Рахимова М.Э., Елисеева М.Р. Артериальная гипертензия и беременность. № 1, с. 42.
17. Добронравов В.А. Клинические факторы, связанные с развитием микроальбуминурии у больных сахарным диабетом I типа. № 3, с. 63.
18. Добронравов В.А. Риск развития микроальбуминурии у больных инсулиннезависимым сахарным диабетом: значение клинических факторов. № 4, с. 76.
19. Добронравов В.А., Карпова И.А. Частота протеинурии и артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом I типа в Санкт-Петербурге. № 2, с. 78.

20. Ермаков Ю.А., Варшавская И.Б., Каюков И.Г., Есаян А.М., Клемина И.К., Гадилия К.Д., Титова В.А. Сезонная динамика частоты хронического гломерулонефрита, подтвержденного с помощью прижизненной нефробиопсии (опыт 1237 биопсий за 16 лет). № 1, с. 89.

21. Жук В.А. Роль гиперfiltrации и функционального почечного резерва в диагностике ранних стадий диабетической нефропатии. № 3, с. 67.

22. Кодра С., Барбуллуши М., Короши А., Тасе М. Мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит (клинико-биологические особенности и характер прогрессирования по данным наблюдения 40 больных). № 2, с. 63.

23. Команденко М.С., Скупский И.М. Механизмы увеличения клубочковой фильтрации при хроническом гломерулонефрите с начальной почечной недостаточностью под действием партусистена. № 3, с. 92.

24. Куликова А.И., Митрофанова О.В., Козлов В.В. Изучение структурной организации фосфолипидов крови больных хроническим гломерулонефритом. № 4, с. 43.

25. Куликова А.И., Митрофанова О.В., Козлов В.В., Барановская С.В. Изменение фракционного состава фосфолипидов эритроцитов и плазмы крови у больных с хроническим гломерулонефритом. № 1, с. 37.

26. Куликова А.И., Тугушева Ф.А., Зубина И.М., Барановская С.В., Козлов В.В. Взаимосвязь параметров липопероксидации и антиоксидантного статуса крови с уровнем триглицеридов сыворотки больных с заболеваниями почек. № 3, с. 71.

27. Кучер А.Г., Есаян А.М., Никогосян Ю.А., Ермаков Ю.А., Каюков И.Г. Воздействие однократных нагрузок умеренными дозами соевого и мясного белка на деятельность почек у здоровых добровольцев. № 2, с. 52.

28. Миронов Л.Л. Гомеостаз и особенности клинического течения ренальной острой почечной недостаточности. № 4, с. 25.

29. Мирсаева Г.Х., Фазлыева Р.М., Камилов Ф.Х. О роли перекисного окисления липидов в патогенезе геморрагической лихорадки с почечным синдромом. № 4, с. 32.

30. Петрова Н.Н., Ванчакова Н.П. Леривон в терапии больных с хронической почечной недостаточностью, получающих лечение методом перманентного гемодиализа. № 1, с. 59.

31. Петрова Н.Н., Васильева И.А. Психологический портрет больных, находящихся на лечении методом перманентного гемодиализа. № 3, с. 84.

32. Петрова Н.Н., Дмитриева Г.Ю. Внутренняя картина болезни у пациентов, получающих лечение методом перманентного гемодиализа. № 1, с. 84.

33. Ракитянская И.А., Рябов С.И. Роль мононуклеаров в поражении нефрона у больных с хроническим гломерулонефритом. Сообщение II. Роль интерлейкинов (ИЛ-6 и ИЛ-10) и пролиферации гломерулярных и интерстициальных клеток нефрона в прогрессировании мезангиально-пролиферативного гломерулонефрита. № 1, с. 30.



34. Румянцев А.Ш., Есаян А.М., Бузова Т.М., Художилова Т.П., Абдыдилова Л.В. Концентрация миоглобина в сыворотке крови и моче при хроническом гломерулонефрите. № 2, с. 48.

35. Румянцев А.Ш., Коростелева Н.Ю. Влияние физических тренировок на белковый катаболизм при терапии гемодиализом. № 1, с. 80.

36. Румянцев А.Ш., Петрова Н.Н., Козлов В.В., Бузова Т.М. Взаимосвязь обмена белка и психических расстройств у больных, получающих лечение гемодиализом. № 4, с. 81.

37. Рябов С.И., Ракитянская И.А., Трофименко И.И., Каюков И.Г., Ермаков Ю.А. Прогностическая значимость содержания TdT<sup>+</sup>-клеток в периферической крови в прогрессировании хронического гломерулонефрита. Сообщение I. № 4, с. 18.

38. Сергеева К.М., Шапошникова Н.Ф. Реакция вегетативной нервной системы при гломерулонефрите у детей. Сообщение I. № 3, с. 36.

39. Сергеева К.М., Шапошникова Н.Ф. Взаимосвязи и коррекция реакций вегетативной нервной системы с показателями иммунитета и свертывающей системы крови при гломерулонефрите у детей. Сообщение II. № 4, с. 55.

40. Смирнов А.В. Характеристика дислипидотемий у больных гломерулонефритом. № 3, с. 76.

41. Смирнов А.В., Козлов В.В. Клинические проявления атеросклероза у больных на гемодиализе. № 2, с. 68.

42. Смирнов А.В., Козлов В.В. Прогностическая значимость клинико-биохимических факторов в оценке морфологических признаков прогрессирования мезангиально-пролиферативного гломерулонефрита. № 1, с. 72.

43. Смирнова Н.Н., Сергеева К.М., Маслова М.Н., Флеров М.А. Взаимосвязь структурно-функционального состояния биомембран с парциальными функциями почек при гломерулонефрите у детей и подростков. № 1, с. 47.

44. Ставская В.В., Никогосян Ю.А., Титова В.А., Варшавская И.Б. Клинико-морфологические особенности обострений хронического гломерулонефрита с транзиторными нарушениями функций почек. № 1, с. 64.

45. Столяревич Е.С., Ильинский И.М., Варшавский В.А., Стенина И.И., Томилина Н.А. Факторы прогрессирования хронической нефропатии отторжения: клинико-морфологический анализ. № 3, с. 45.

46. Суглобова Е.Д., Спиридонов В.Н., Борисов Ю.А., Лебедева Э.Б., Гавриленков П.В. Биофизические характеристики мембран эритроцитов у больных, получающих лечение регулярным гемодиализом. I. Резистентность к действию внешнего каналоформера. № 4, с. 68.

47. Сучков С.В., Ватазин А.В., Щербакова Е.О., Перлин Д.В., Иванова И.П., Прокопенко Е.И., Барышников А.Ю., Иванов П.К., Полосухина Е.В. Лечение острого отторжения почечного трансплантата поли- и моноклональными антилимфоцитарными антителами. № 3, с. 52.

48. Тугушева Ф.А., Зубина И.М., Куликова А.И., Козлов В.В., Бондаренко И.Б. Использование флюориметрического метода определения общей и эффективной концентрации альбумина в сыворотке крови больных с заболеваниями почек. № 4, с. 37.

49. Тугушева Ф.А., Козлов В.В., Зубина И.М. Взаимосвязь между отдельными водорастворимыми компонентами системы антиоксидантной защиты крови больных с заболеваниями почек. № 2, с. 57.

50. Шевелев А.П. Оценка мониторингирования параметров центральной гемодинамики во время сеанса гемодиализа. № 3, с. 58.

51. Шишкин А.Н., Янченко Д.Е., Варягина Т.Н. Ранняя диагностика и прогноз у больных амилоидозом почек. № 1, с. 53.

#### Б. Экспериментальные исследования

52. Бабаханян Р.В., Сафрай А.Е., Шевчук М.К., Ягмуров О.Д. Морфологические аспекты нефротоксического действия крепких алкогольных напитков. № 3, с. 99.

53. Бабаханян Р.В., Скрижинский С.Ф., Ягмуров О.Д. Гистохимические изменения проксимальных и дистальных канальцев почек при отравлении дихлорэтаном. № 2, с. 85.

54. Барабанова В.В., Береснева О.Н. Является ли паратиреоидный гормон основным повреждающим фактором сосудов печени при экспериментальной хронической почечной недостаточности? № 1, с. 99.

55. Барабанова Т.А., Пенчул Н.А. Миокард, паратиреоидный гормон и хроническая почечная недостаточность. № 2, с. 88.

56. Барабанова Т.А., Пенчул Н.А. Экспериментальная хроническая почечная недостаточность, фуросемид и сократимость миокарда. Сообщение I. № 3, с. 104.

57. Брюханов В.М., Талалаев С.В. Морфология межтканевых реакций и микроциркуляторного русла в почках беременных крыс после введения диуретиков. № 3, с. 95.

58. Оглуздина М.В., Барабанова В.В., Парастаева М.М. Уремический токсин — паратиреоидный гормон и фенибут. № 1, с. 93.

59. Смирнова Н.Н., Козлов В.В., Флеров М.А. Фосфолипидный состав плазмы крови как показатель организации фосфолипидного матрикса мембран почек и печени. № 2, с. 81.

#### IV. НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ

60. Жукова Л.Г., Федорова Т.А., Желнин Д.Г., Полушин В.И. Клинический случай применения гемодиализа при острой почечной недостаточности у пациента с геморрагическим инсультом. № 3, с. 115.

61. Кожевников А.Д., Сегада Г.А., Измайлова В.А. Ложная гиперкалиемия. Описание клинического случая. № 3, с. 112.

62. Лукичев Б.Г., Легтерева О.А., Астафьева О.В., Воробьев Ю.А., Гуторова Е.А. Роль ультразвукового исследования почек в выборе тактики лечения острой почечной недостаточности. № 4, с. 98.

63. Рябов С.И., Кучер А.Г., Григорьева Н.Д., Васильев А.Н., Спиридонов В.Н. Опыт использования гемодиализа с частотой один раз в неделю в сочетании с малобелковой диетой у больного с хронической почечной недостаточностью. № 3, с. 110.

#### V. ПРОГРАММА РОССИЙСКО-АМЕРИКАНСКОГО НЕПРЕРЫВНОГО ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ПО НЕФРОЛОГИИ

64. Гальперин М.Л., Ох М.С. Гипонатриемия: особенности терапии. № 2, с. 107.



65. Козн А., Наст С. Иммуноопосредованные гломерулопатии. № 1, с. 106.

66. Козн А., Наст С. Иммуноопосредованные гломерулопатии (продолжение). № 2, с. 95.

67. Козн А., Наст С. Иммуноопосредованные гломерулопатии. Воспалительные, метаболические и другие заболевания почек, токсическое поражение почек. № 3, с. 117.

68. Козн А., Наст С. Врожденные аномалии и наследственные заболевания почек. Сосудистые заболевания почек. № 4, с. 87.

69. III семинар. Санкт-Петербург, 26—28 мая, 1998 г. № 1, с. 105.

## VI. ДИСКУССИЯ И ИНФОРМАЦИЯ

70. Добронравов В.А. XXXV Конгресс Европейской почечной ассоциации — Европейской ассоциации диализа и трансплантации (ERA—EDTA). № 4, с. 100.

71. Петрова Н.Н. IV Конференция Международного общества исследования качества жизни. Улучшение качества жизни: цель здравоохранения. № 3, с. 145.

72. Книги по нефрологии за 1997—1998 гг. № 4, с. 100.

73. Планируемые конгрессы, конференции, симпозиумы по нефрологии. № 4, с. 101.

74. Список диссертационных работ по нефрологии и смежным областям за 1997—1998 гг. № 4, с. 101.

75. Темы заседаний нефрологической секции Московского городского научного общества терапевтов в 1997 г. № 3, с. 143.

## VII. НЕКРОЛОГ

76. Памяти В.В.Ставской. № 2, с. 114.

## VIII. ПРОТОКОЛЫ ЗАСЕДАНИЙ САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКОГО НАУЧНОГО ОБЩЕСТВА НЕФРОЛОГОВ

77. Заседание от 26.11.97 г. № 4, с. 103.

78. Заседание от 28.12.97 г. № 4, с. 103.

79. Заседание от 27.02.98 г. № 4, с. 103.

## СИСТЕМАТИЗИРОВАННЫЙ УКАЗАТЕЛЬ ЗАСЕДАНИЙ САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКОГО НАУЧНОГО ОБЩЕСТВА НЕФРОЛОГОВ

### Доклады

80. Волков М.М. Влияние течения заболевания почек до диализа на результаты гемодиализной терапии (заседание от 27.02.98 г.). № 4, с. 103.

81. Кучер А.Г., Григорьева Н.Д., Румянцев А.Ш. Лечебное питание при хронической почечной недостаточности (заседание от 26.11.97 г.). № 4, с. 103.

82. Смирнов А.В. Уремическая дислипотеидемия (заседание от 28.12.97 г.). № 4, с. 103.

## ИМЕННОЙ УКАЗАТЕЛЬ

(ссылки даны на систематизированный порядковый указатель)

Аблядилова Л.В. 34  
Аль-Шукри С.Х. 15  
Андросова С.О. 4  
Астафьева О.В. 62

Бабаханян Р.В. 52, 53  
Барабанова В.В. 54, 58  
Барабанова Т.А. 55, 56  
Барановская С.В. 25, 26  
Барбулдуши М. 22  
Барышников А.Ю. 47  
Береснева О.Н. 54  
Бондаренко И.Б. 48  
Борисов Ю.А. 46  
Брюханов В.М. 6, 57  
Бурова Т.М. 34, 36

Ванчакова Н.П. 30  
Варшавская И.Б. 20, 44  
Варшавский В.А. 45  
Варякина Т.Н. 51  
Васильев А.Н. 63  
Васильева И.А. 31  
Ватазин А.В. 5, 47  
Волков М.М. 80  
Воробьев Ю.А. 62

Гавриленков П.В. 46  
Гадаев А.Г. 16  
Гадилля К.Д. 20  
Гальперин М.Л. 64  
Голощапов Е.Т. 15  
Григорьева Н.Д. 63, 81  
Гуторова Е.А. 62

Дегтерева О.А. 62  
Дмитриева Г.Ю. 32  
Добронравов В.А. 17—19, 70

Елисеева М.Р. 16  
Ермаков Ю.А. 1, 20, 27, 37  
Есаян А.М. 1, 20, 27, 34

Желнин Д.Г. 60  
Жук В.А. 21  
Жукова Л.Г. 60

Зверев Я.Ф. 6  
Зубина И.М. 26, 48, 49

Иванов П.К. 47  
Иванова И.П. 47  
Измайлова В.А. 61  
Ильинский И.М. 45  
Исмагилов Р.З. 7

Камилов Ф.Х. 29  
Карпова И.А. 19  
Каюков И.Г. 1, 20, 27, 37  
Клемина И.К. 20  
Кодра С. 22  
Кожевников А.Д. 61  
Козлов В.В. 24—26, 36, 41, 42, 48, 49, 59

Команденко М.С. 23  
Коростелева Н.Ю. 35  
Короши А. 22  
Козн А. 65—68  
Куликова А.И. 24—26, 48  
Кучер А.Г. 1, 27, 63, 81

Лебедева Э.Б. 46  
Лешенко Н.А. 8  
Лукичев Б.Г. 62

Маслова М.Н. 43  
Миронов Л.Л. 28  
Мирсаева Г.Х. 29  
Митрофанова О.В. 24, 25  
Москвичев О.К. 8

Наст С. 65—68  
Никогосян Ю.А. 27, 44

Оглуздина М.В. 58  
Ох М.С. 64

Папаян А.В. 3  
Парастаева М.М. 58

Пасов С.А. 5  
Пенчул Н.А. 55, 56  
Перлин Д.В. 47  
Петрова Н.Н. 9, 30—32, 36, 71

Полосухина Е.В. 47  
Полушин В.И. 60  
Прокопенко Е.И. 47

Ракитянская И.А. 2, 33, 37  
Рахимова М.Э. 16  
Румянцев А.Ш. 34—36, 81  
Рябов С.И. 33, 37, 63

Савенкова Н.Д. 3  
Сафрай А.Е. 52  
Сегеда Г.А. 112  
Сергеева К.М. 10, 38, 39, 43  
Скипский И.М. 23

Скрижинский С.Ф. 53  
Смирнов А.В. 11—13, 40—42, 82  
Смирнова Н.Н. 8, 43, 59  
Спиридонов В.Н. 46, 63  
Ставская В.В. 44  
Стенина И.И. 45  
Столяревский Е.С. 45  
Суглобова Е.Д. 46  
Сучков С.В. 47

Талалаев С.В. 57  
Тареева И.Е. 4  
Тасе М. 22  
Титова В.А. 20, 44  
Ткачук В.Н. 15  
Томилина Н.А. 45  
Трофименко И.И. 37  
Тугушева Ф.А. 26, 48, 49

Фазлыева Р.М. 29  
Федорова Т.А. 60  
Флеров М.А. 43, 59

Художилова Т.П. 34

Шапошникова Н.Ф. 38, 39  
Шевелев А.П. 50  
Шевчук М.К. 52  
Шишкин А.Н. 14, 51  
Шкурин О.Ю. 5

Шербакова Е.О. 47

Юсумбаева А.С. 7

Ягмуров О.Д. 52, 53  
Янченко Д.Е. 14, 51



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. **Список литературы** (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.

Список литературы 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 импрегнация.

В материалах, направляемых в журнал, должна быть использована система СИ, за исключением размерности величин, традиционно измеряемых в других мерах.

Все сокращения, используемые в статье, должны быть расшифрованы, кроме символов химических элементов, сокращенных названий метрических единиц.



