

НЕФРОЛОГИЯ



NEPHROLOGY

СЕВЕРО-ЗАПАДНАЯ АССОЦИАЦИЯ НЕФРОЛОГОВ И ВРАЧЕЙ ДИАЛИЗА

НЕФРОТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ У ДЕТЕЙ
Nephrotic syndrome in children

ПРОБЛЕМЫ ТРАСПЛАНТАЦИИ ПОЧЕК
Problems of kidney transplantation

ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ И ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ
АСПЕКТЫ ДИАЛИЗА
*Hemodynamic and psychological aspects
of dialysis*

МЕТАБОЛИЗМ ЛИПИДОВ ПРИ НЕФРОПАТИЯХ
Lipid metabolism in nephropathies

РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА ДИАБЕТИЧЕСКОЙ
НЕФРОПАТИИ
Early diagnosis of diabetic nephropathy

МЕХАНИЗМЫ НЕФРОТОКСИЧНОСТИ
Mechanisms of nephrotoxicity

НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ
Observations from practice

ДРУГИЕ МАТЕРИАЛЫ. ИНФОРМАЦИЯ
Other materials. Information

3

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 • № 3 • 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 • № 3 • 1998

КУРС НЕФРОЛОГИИ И ДИАЛИЗА

факультета последипломного обучения СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова

Плановые циклы на 1998 г.

Клиническая нефрология и диализ — с 7 сентября по 31 октября (07.09—30.09 заочно) для нефрологов и терапевтов.

Клиническая нефрология и диализ — с 2 ноября по 26 декабря (02.11—28.11 заочно) для нефрологов и терапевтов.

Плановые циклы на 1999 г.

Клиническая нефрология и диализ — с 11.01 по 06.03 (11.01—07.02 заочно)

Клиническая нефрология и диализ — с 01.03 по 24.04 (01.03—28.03 заочно)

Клиническая нефрология и диализ — с 03.05 по 26.06 (03.05—30.05 заочно)

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

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

По окончании цикла в случае успешной сдачи сертификационного экзамена выдается **сертификат нефролога**.

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

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

Наш адрес: 197022, филиал 1, Санкт-Петербург, ул. Л.Толстого, 17
НИИ нефрологии СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова,
д-ру мед. наук Есаяну Ашоту Мовсесовичу.

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

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

E-mail: Esaian@nephro.cor.neva.ru

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

Журнал зарегистрирован Комитетом Российской Федерации по печати.
Свидетельство № 016290 от 30.06.97.
Сдан в набор 06.07.98. Подписан в печать 26.08.98.
Формат бумаги 60×90¹/₈. Бумага офсетная. Печать офсетная. Печ. л. 9. Заказ № 99.

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 ООО «Интерпринт» 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, 3.

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

САВЕНКОВА Н.Д., ПАПАЯН А.В.

Нефротический синдром в детском возрасте

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

ИСМАГИЛОВ Р.З., ЮСУМБАЕВА А.С.

Лечение анемий у больных с терминальной почечной недостаточностью при подготовке к трансплантации почки

СМИРНОВ А.В.

Лечение нефротической и уремической дислиппротеидемий

ЗВЕРЕВ Я.Ф., БРЮХАНОВ В.М.

Нефротоксическое действие современных диуретиков

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ**Клинические исследования**

СЕРГЕЕВА К.М., ШАПОШНИКОВА Н.Ф.

Реакция вегетативной нервной системы при гломерулонефрите у детей. Сообщение I

СТОЛЯРЕВИЧ Е.С., ИЛЬИНСКИЙ И.М.,
ВАРШАВСКИЙ В.А., СТЕНИНА И.И., ТОМИЛИНА Н.А.

Факторы прогрессирования хронической нефропатии отторжения: клиничко-морфологический анализ

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

ШЕВЕЛЕВ А.П.

Оценка мониторингирования параметров центральной гемодинамики во время сеанса гемодиализа

ДОБРОНРАВОВ В.А.

Клинические факторы, связанные с развитием микроальбуминурии у больных сахарным диабетом I типа

ЖУК В.А.

Роль гиперfiltrации и функционального почечного резерва в диагностике ранних стадий диабетической нефропатии

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

LEADING ARTICLE

7 SAVENKOVA N.D., PAPAYAN A.V.

Nephrotic syndrome in children

REVIEWS AND LECTURES

14 ISMAGILOV R.Z., YUSUMBAEVA A.S.

Treatment of anemias in patients with terminal renal failure in preparing them to kidney transplantation

22 SMIRNOV A.V.

Treatment of nephrotic and uremic dyslipoproteidemia

31 ZVEREV YA.F., BRYUKHANOV V.M.

Nephrotoxic effects of modern diuretics

ORIGINAL ARTICLES**Clinical Investigations**

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

Reaction of the vegetative nervous system in glomerulonephritis in children. Communication 1

45 STOLYAREVICH E.S., ILYINSKY I.M., VARSHAVSKY V.A.,
STENINA I.I., TOMILINA N.A.

Factors of progressing chronic rejection nephropathy: clinico-morphological analysis

52 SUCHKOV S.V., VATAZIN A.V. SHCHERBAKOVA E.O.,
PERLIN D.V. IVANOVA I.P., PROKOPENKO E.I.,
BARYSHNIKOV A.YU., IVANOV P.K., POLOSUKHINA E.V.

Treatment of acute rejection of renal transplant with poly- and monoclonal antilymphocyte antibodies

58 SHEVELEV A.P.

Assessment of monitoring of central hemodynamic parameters during hemodialysis

63 DOBRONRAVOV V.A.

Clinical factors associated with appearance of microalbuminuria in patients with type I diabetes mellitus

67 ZHUK V.A.

The role of hyperfiltration and renal functional reserve in diagnostics of early stages of diabetic nephropathy

71 KULIKOVA A.I., TUGUSHEVA F.A. ZUBINA I.M.,
BARANOVSKAYA S.V., KOZLOV V.V.

The interrelation between the indices of lipoperoxidation and antioxidant status of blood and the level of serum triglycerides in patient with renal diseases

СМИРНОВ А.В.

Характеристика дислиппротеидемий у больных гломерулонефритом

ПЕТРОВА Н.Н., ВАСИЛЬЕВА И.А.

Психологический портрет больных, находящихся на лечении методом перманентного гемодиализа

КОМАНДЕНКО М.С., СКИПСКИЙ И.М.

Механизмы увеличения клубочковой фильтрации при хроническом гломерулонефрите с начальной почечной недостаточностью под действием партусистена

Экспериментальные исследования

БРЮХАНОВ В.М., ТАЛАЛАЕВ С.В.

Морфология межтканевых реакций и микроциркуляторного русла в почках беременных крыс после введения диуретиков

БАБАХАНЫАН Р.В., САФРАЙ А.Е., ШЕВЧУК М.К., ЯГМУРОВ О.Д.

Морфологические аспекты нефротоксического действия крепких алкогольных напитков

БАРАБАНОВА Т.А., ПЕНЧУЛ Н.А.

Экспериментальная хроническая почечная недостаточность, фуросемид и сократимость миокарда. Сообщение I

НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ

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

КОЖЕВНИКОВ А.Д., СЕГЕДА Г.А., ИЗМАЙЛОВА В.А.

Ложная гиперкалиемия. Описание клинического случая

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

**ПРОГРАММА
РОССИЙСКО-АМЕРИКАНСКОГО
НЕПРЕРЫВНОГО ПОСЛЕДИПЛОМНОГО
ОБРАЗОВАНИЯ ПО НЕФРОЛОГИИ**

КОЭН А., НАСТ С.

Иммуноопосредованные гломерулопатии. Воспалительные, метаболические и другие заболевания почек, токсическое поражение почек

ДИСКУССИЯ И ИНФОРМАЦИЯ

Темы заседаний нефрологической секции Московского городского научного общества терапевтов в 1997 г.

ПЕТРОВА Н.Н.

IV Конференция Международного общества исследования качества жизни. Улучшение качества жизни: цель здравоохранения

76 SMIRNOV A.V.

Characterization of dislipoproteidemia in patients with glomerulonephritis

84 PETROVA N.N., VASILIEVA I.A.

Psychological portrait of patients under chronic haemodialysis

92 KOMANDENKO M.S., SKIPSKY I.M.

Mechanisms of increasing the glomerular filtration in chronic glomerulonephritis with the initial renal failure under the influence of Partusiten

Experimental Investigations

95 BRYUKHANOV V.M., TALALAEV S.V.

The morphology of tissue reactions and microcirculation in kidneys of pregnant rats after diuretics administration

99 BABAKHANYAN R.V., SAFRAJ A.E., SHEVCHUK M.K., YAGMOUROV O.D.

Morphological aspects of nephrotoxic effects of strong alcoholic drinks

104 BARABANOVA T.A., PENCHUL N.A.

Experimental chronic renal failure, furosemide and myocardial contractility. Communication I

OBSERVATIONS FROM PRACTICE

110 RYABOV S.I., KUCHER A.G., GRIGORIEVA N.D., VASILIEV A.N., SPIRIDONOV V.N.

An experience with using once-weekly frequency hemodialysis in combination with the low-protein diet in a patient with chronic renal failure

112 KOZHEVNIKOV A.D., SEGEDA G.A., IZMAJLOVA V.A.

Pseudohyperkalemia. Case report

115 ZHUKOVA L.G., FEDOROVA T.A., ZHELNIN D.G., POLUSHIN V.I.

Haemodialysis treatment of a patient with acute renal failure and hemorrhagic insult

**RUSSIAN-AMERICAN PROGRAMME
OF CONTINUOUS POSTGRADUATE
EDUCATION IN NEPHROLOGY**

117 COHEN A.H., NAST C.C.

Immunologic glomerulopathies (continuation). Inflammatory, metabolic, toxic and other renal disorders

DISCUSSION AND INFORMATION

143 Topics of sessions of section of the Moscow city scientific society of therapists in 1997

145 PETROVA N.N.

The IV Conference of the international society of investigations of life quality. Improvement of life quality: the purpose of health service

Н.Д.Савенкова, А.В.Папаян

НЕФРОТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

N.D.Savenkova, A.V.Papayan

NEPHROTIC SYNDROME IN CHILDREN

Кафедра детских болезней № 2 с курсом нефрологии Санкт-Петербургской государственной медицинской академии, Россия

Ключевые слова: нефротический синдром, первичный, вторичный, врожденный, наследственный, приобретенный, семейный.

Key words: nephrotic syndrome, primary, secondary, congenital, hereditary, acquired, familial.

Проблема нефротического синдрома (НС) в детском возрасте остается актуальной в связи с особенностями развития его клинико-лабораторного и морфологического симптомокомплекса, характера течения, исхода при врожденных, наследственных, приобретенных заболеваниях.

В 1968 г. нефротический синдром включен в номенклатуру болезней, травм и причин смерти ВОЗ. В статистической классификации болезней, травм и причин смерти ВОЗ (1980) нефротический синдром рассматривается в рубрике 581, в специальном перечне ВОЗ (1990) — в классе XIV, подклассе N04 [12].

Клинико-лабораторный симптомокомплекс нефротического синдрома характеризуется протеинурией с диагностической значимостью у детей $1 \text{ г/м}^2 \cdot \text{сут}$ или $40 \text{ мг/м}^2 \cdot \text{ч}$, гипоальбуминемией $\leq 25 \text{ г/л}$, гиперлипотеинемией IIa и б, реже IV типов, липидурией, различной степени, отеками периферическими, полостными,ходящими до анасарки [3, 7, 9, 10, 34].

Морфологические изменения при нефротическом синдроме у детей классифицируют как минимальные изменения (МИ), фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС) и гиалиноз, мембранозный, мезангиопролиферативный, мезангиокапиллярный (мембранозно-пролиферативный), фибропластический, экстракапиллярный с полулуниями гломерулонефрит, кистозная и бескистозная дисплазия, гипопластическая дисплазия, амилоидоз AA, AL, диффузный мезангиальный склероз [1—3, 5—7, 9, 10, 15—18, 34, 43].

Традиционно нефротический синдром у детей разделяют на первичный, связанный с первичным заболеванием собственно клубочков почек (65—70%), и вторичный (30—35%), обусловленный многочисленной группой вро-

жденных, наследственных и приобретенных заболеваний. Нефротический синдром может проявляться полным и неполным, чистым и смешанным (с гематурией и артериальной гипертензией) симптомокомплексом.

К первичному нефротическому синдрому относят врожденный нефротический синдром и нефротический синдром при первичном гломерулонефрите (ГН). Нефротический синдром при первичном гломерулонефрите протекает как чистый и смешанный (с гематурией, артериальной гипертензией), полный и неполный.

Морфологические варианты первичного гломерулонефрита: минимальные изменения, мембранозный, фокально-сегментарный гломерулосклероз, мезангиопролиферативный, мезангиокапиллярный (мембранозно-пролиферативный), экстракапиллярный с полулуниями, фибропластический [3, 5, 6, 9, 10, 15, 16, 18, 43].

В структуре первичного нефротического синдрома у детей в возрасте 1—7 лет преобладает (более 85—90%) гломерулонефрит с минимальными изменениями, так называемый липидный нефроз, который характеризуется чистым, полным симптомокомплексом нефротического синдрома, как правило, отсутствием гематурии, артериальной гипертензии и нарушения функции почек, наличием быстрого эффекта от проводимой глюкокортикоидной терапии (в среднем, на 10—11-й день), острым с исходом в ремиссию (20—30%), рецидивирующим и часто рецидивирующим течением (70—80%), благоприятным прогнозом с исходом в клиническое выздоровление [1, 3, 6, 7, 10, 33]. Однако возможна трансформация в ФСГС [10, 35].

При морфологическом исследовании обнаруживают минимальные изменения [1, 2, 5, 15, 16, 34, 43]. Диагноз нефротического синдрома с минимальными изменениями у детей 1—7 лет в

типичных случаях ставится по характерным клинико-лабораторным, функциональным данным, быстрому ответу на глюкокортикоидную терапию, не прибегая к биопсии [3, 6, 10, 33, 34]. Результаты исследования выживаемости 200 детей с НС МИ, полученные нами по неинтервальному методу Kaplan—Meier (1958), оказались высокими. Так, 5-, 10-, 15-, 20-летняя выживаемость пациентов с НС МИ составила 100%, причем рецидивирующее и часто рецидивирующее течение, установленное в 65%, не оказало влияния на показатели выживаемости [14].

У детей в возрасте 12—16 лет в структуре первичного гломерулонефрита доминирует мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит (всех 3 типов), проявляющийся чаще смешанным нефротическим синдромом с гематурией и/или артериальной гипертензией, имеющий серьезный прогноз. Неблагоприятным прогнозом отличается также гломерулонефрит с фокально-сегментарным гломерулосклерозом, диагностируемый в детском возрасте в 5—15%. Однако у детей чаще встречается периферический гистологический вариант фокально-сегментарного гломерулосклероза, который связывают с более благоприятным прогнозом и положительной ответной реакцией на глюкокортикоиды, чем преобладающие Nilag, коллапсный, смешанные варианты поражения [35].

Вторичный нефротический синдром у детей встречается реже, чем у взрослых. Группа заболеваний, обуславливающих вторичный нефротический синдром, гетерогенна [1, 4, 7, 13, 19—23, 31, 38, 39]. Для вторичного нефротического синдрома, возникающего при многочисленной группе заболеваний, характерен полиморфизм клинических проявлений. Морфологические изменения при вторичном нефротическом синдроме отражают наличие специфической нефропатии и неспецифических изменений (от минимальных до экстракапиллярных), а также амилоидоза, дисплазии, гипоплазии почек. Вторичные формы нефротического синдрома, отличаясь разнообразием клинико-морфологических проявлений и течения, имеют в большинстве случаев серьезный прогноз для жизни больного. Ниже представлены нозологические формы основного заболевания у детей, проявляющиеся вторичным нефротическим синдромом с указанием типа морфологических изменений.

Вторичный нефротический синдром

НС при почечном дисэмбриогенезе (дисплазия, гипоплазия, гипопластическая дисплазия, фокально-сегментарный гломерулосклероз).

НС при пузырно-мочеточниковом рефлюксе и рефлюкс-нефропатии (гипоплазия, дисплазия, фокально-сегментарный гломерулосклероз,

мембранозный, мембранозно-пролиферативный ГН).

НС при системных васкулитах и диффузных заболеваниях соединительной ткани:

НС при системной красной волчанке (мембранозный, мембранозно-пролиферативный, мезангиопролиферативный, ФСГС, экстракапиллярный с полулуниями, фибропластический ГН, минимальные изменения, амилоидоз).

НС при геморрагическом васкулите (мезангиопролиферативный, мембранозно-пролиферативный, ФСГС, экстракапиллярный с полулуниями, фибропластический ГН).

НС при узелковом периартериите (мембранозный, мембранозно-пролиферативный, экстракапиллярный с полулуниями, гломерулосклероз и гиалиноз).

НС при синдроме Гудпасчера (мембранозно-пролиферативный, ФСГС, экстракапиллярный с полулуниями ГН, гломерулосклероз и гиалиноз).

НС при гранулематозе Вегенера (мембранозно-пролиферативный, экстракапиллярный с полулуниями ГН, гломерулосклероз).

НС при дерматомиозите (экстракапиллярный с полулуниями ГН, гломерулосклероз).

НС при склеродермической группе болезней (амилоидоз, мембранозный, мембранозно-пролиферативный ГН, гломерулярный склероз и гиалиноз).

НС при ревматизме (гломерулярный склероз и гиалиноз, мезангиопролиферативный, экстракапиллярный с полулуниями ГН, амилоидоз).

НС при ревматоидном артрите (мембранозный, мембранозно-пролиферативный, мезангиопролиферативный ГН, АА-амилоидоз).

НС при острых и хронических инфекционных заболеваниях:

НС при HBV-инфекции и гепатите (минимальные изменения, мембранозный, мембранозно-пролиферативный, мезангиопролиферативный, ФСГС, экстракапиллярный с полулуниями ГН).

НС при энтеровирусной инфекции (мембранозный, мезангиопролиферативный ГН).

НС при цитомегаловирусной инфекции (мембранозный ГН, ФСГС).

НС при ВИЧ-инфекции (ФСГС, мембранозно-пролиферативный, мезангиопролиферативный ГН, минимальные изменения, глобальный гломерулосклероз).

НС при сифилисе (мембранозный ГН).

НС при туберкулезной инфекции (мембранозный, мембранозно-пролиферативный ГН, амилоидоз).

НС при инфекционном эндокардите (мембранозно-пролиферативный, мезангиопролиферативный, экстракапиллярный с полулуниями ГН).

НС при дифтерии (минимальные изменения, мезангиопролиферативный ГН).

НС при протозоах:

НС при малярии (мембранозный, ФСГС, мембранозно-пролиферативный ГН).

НС при лейшманиозе (мембранозный, мембранозно-пролиферативный ГН).

НС при гельминтозах:

НС при аскаридозе (минимальные изменения, мезангиопролиферативный ГН).

НС при трихинеллезе (мембранозный, мезангиопролиферативный ГН).

НС при описторхозе (мембранозный, мезангиопролиферативный ГН).

НС при эхинококкозе (амилоидоз).

НС при гранулематозных заболеваниях:

НС при саркоидозе (мембранозный, мембранозно-пролиферативный, мезангиопролиферативный ГН, гломерулярный склероз и гиалиноз, амилоидоз, интерстициальный нефрокальциноз).

НС при дерматозах:

НС при псориазе (минимальные изменения, мембранозный, мембранозно-пролиферативный, экстракапиллярный с полулуниями ГН, амилоидоз).

НС при ихтиозе (минимальные изменения?).

НС при эндокринных заболеваниях:

НС при сахарном диабете (минимальные изменения, мембранозный, мезангиопролиферативный ГН, диабетический гломерулосклероз).

НС при аутоиммунном тиреоидите (мембранозный ГН).

НС при злокачественных опухолях и гемобластозах:

НС при опухоли Вильмса — синдроме Denys—Drash (диффузный мезангиальный склероз, нефробластома).

НС при лейкозе (минимальные изменения, мезангиопролиферативный, мезангиокапиллярный, экстракапиллярный с полулуниями ГН).

НС при лимфосаркоме (минимальные изменения, мембранозный, мезангиопролиферативный, экстракапиллярный с полулуниями ГН, ФСГС).

НС при лимфогранулематозе (минимальные изменения, мембранозный, мезангиопролиферативный, экстракапиллярный с полулуниями ГН, ФСГС).

НС при первичном, вторичном, наследственном амилоидозе (AA-, AL-амилоидоз).

НС при тромбозе почечных вен (мембранозный ГН).

НС при гемоглобинопатиях:

НС при гемолитической серповидно-клеточной анемии (мембранозный ГН).

НС при талассемии (мембранозный ГН, гломерулярный гиалиноз).

НС при гемолитико-уремическом синдроме (ГУС) (экстракапиллярный с полулуниями, микротромботический мезангиопролиферативный, мембранозно-пролиферативный ГН, сегментарный гломерулосклероз).

НС при ятрогенных микроэлементозах (минимальные изменения, мембранозный ГН).

НС при введении вакцин и лекарственном поражении почек (минимальные изменения, мезангиопролиферативный, мембранозный, мембранозно-пролиферативный ГН, ФСГС).

НС при действии яда змей, пчел, ос (минимальные изменения, мембранозный ГН).

Малоизученным остается нефротический синдром при наследственных заболеваниях. Ю.Е.Вельтищев, Н.Б.Бочков подчеркивают, что огромное разнообразие генетически детерминированных форм болезней, их клинический полиморфизм нередко обуславливают значительные трудности диагностического и профилактического плана [8]. Несомненна роль специфических, присущих конкретному наследственному заболеванию, изменений в формировании клинко-морфологического варианта нефротического синдрома. Например, при синдроме Альпорта установлено наследственное нарушение коллагена IV типа гломерулярной базальной мембраны, а также аналогичных структур глазных базальных мембран (капсула хрусталика, мембрана Дессеметовой оболочки, роговицы, мембрана Брука, сетчатки), кохлеарных базальных мембран. Мы обобщили и представили описанные в отечественной и зарубежной литературе клинко-морфологические варианты НС при наследственных и хромосомных болезнях.

Наследственные и хромосомные синдромы, протекающие с НС (по данным отечественной и зарубежной литературы)

Наследственные и хромосомные синдромы, протекающие с НС (тип наследования)	Морфологический вариант НС
Alport (A—P, A—D, X-сцепленный)	Мембранозно-пролиферативный, экстракапиллярный с полулуниями ГН, ФСГС и гиалиноз
Alstrom (A—P)	Гломерулосклероз
Barakat (A—P, X-сцепленный)	Гломерулосклероз
Bartter (A—P)	Мембранозный ГН гломерулосклероз
Braun—Bayer (A—P, X-сцепленный)	Гломерулосклероз
Galloway—Mowat (A—P)	Микрокистозная дисплазия, мезангиопролиферативный ГН, фокальный гломерулосклероз, диффузный мезангиальный склероз

Jeune (A—P)	Кистозная дисплазия, гломерулосклероз
Klippel-Trenaunay (A—D)	Мезангиопролиферативный ГН
Cockayne (A—P)	Мембранозный ГН
Lowe (X-сцепленный рецессивный)	Минимальные изменения, гломерулосклероз
Nail-Patella (A—D)	ФСГС, гиалиноз
Papillon-Leage-Psaume (A—D, X-сцепленный)	Минимальные изменения
Поликистоз (A—D), Polycystic kidney disease	Мезангиопролиферативный, мембранозно-пролиферативный, мембранозный ГН, минимальные изменения, фокальный гломерулосклероз, IgA-нефropатия
Barraquer-Simons (A—P)	Мезангиокапиллярный ГН
Lawrence (A—P)	Мембранозно-пролиферативный ГН, гломерулосклероз и гиалиноз
Fabry (X-сцепленный рецессивный)	Гломерулярный склероз и гиалиноз
Ихтиоз (A—D)	Минимальные изменения?
Спондилоэпизарная дисплазия A—D, A—P, X-сцепленный	ФСГС почечная гипоплазия, мезангиопролиферативный ГН
Williams—Beuren (A—D)	Сегментарная гипоплазия, гломерулосклероз
Периодическая болезнь (A—P)	Минимальные изменения, мезангиопролиферативный ГН, амилоидоз
Врожденная эритропоэтическая порфирия (A—D, A—P)	ФСГС
Muckle—Wells (A—D)	Амилоидоз
Серповидно-клеточная анемия (A—D)	Мембранозный ГН
Талассемия	Мембранозный, ФСГС и гиалиноз
Down (трисомия 21)	Гипопластическая дисплазия, кистозная дисплазия, ФСГС, мезангиокапиллярный, экстракапиллярный с полулуниями ГН, амилоидоз, фибриллярный ГН
Шерешевского—Turner	Гипопластическая дисплазия, ФСГС
Tuener—Albright (45X)	

Врожденный и инфантильный нефротический синдром

Важной и полностью неразрешенной остается проблема нефротического синдрома, диагностируемого у детей первого года жизни (0,5—2,5%). В данном возрасте у детей принято выделять Congenital (врожденный) и Infantile (младенческий, инфантильный). Врожденный нефротический синдром проявляется с момента рождения до 3 мес. Под инфантильным (младенческим) нефротическим синдромом понимают нефротический синдром, развившийся с 4 до 12 мес жизни, т. е. в грудном возрасте [1, 11, 20, 25, 28, 29—31, 39, 40, 41]. Термины «врожденный» и «инфантильный» нефротический синдром, широко употребляемые в международной практике, должны получить гражданство в отечественной педиатрии.

При нефротическом синдроме, возникшем у новорожденных и грудных детей, выделяют первичные и вторичные формы. При нефроти-

ческом синдроме, диагностированном у детей первого года жизни, морфологические изменения классифицируют как микрокистоз, диффузный мезангиальный склероз, фокально-сегментарный гломерулосклероз, минимальные изменения, мембранозный, мембранозно-пролиферативный, мезангиопролиферативный ГН, дисплазию [1, 10, 25, 28, 30, 31, 32, 37—39, 42]. Вопрос о диффузном мезангиальном склерозе, который нередко является морфологической основой врожденного и инфантильного нефротического синдрома, был вынесен на обсуждение R.Habib, E.Vois в 1973 г. [28]. Авторы описали отчетливый тип морфологических изменений, при котором обнаруживают фибриллярное увеличение мезангиального матрикса, без пролиферации мезангиальных клеток, спадение капиллярных петель, гипертрофию и вакуолизацию подоцитов [28, 29]. Предполагается избыточный синтез подоцитарными клетками хондроитинсульфат протеогликана [40]. Прогноз врожденного и инфантильного НС с диффузным мезангиальным склерозом крайне неблагоприятный: прогрессирование в терминальную уремию к 1—1,5 (реже 3—5) годам. К настоящему времени опубликованы наблюдения диффузного мезангиального склероза у плода, новорожденных и грудных детей:

- с врожденным нефротическим синдромом с аутосомно-рецессивным типом наследования [18];

- с характерной триадой синдрома Denys—Drash — опухоль Вильмса, нефротический синдром, псевдогермафродитизм [19, 21, 23, 30];

- с нефротическим синдромом, ассоциированным с глазными и неврологическими аномалиями [27];

- с нефротическим синдромом с двусторонней катарактой [37];

- с врожденным нефротическим синдромом, ассоциированным с гипотиреозом и гипoadренокортицизмом [42];

- с нефротическим синдромом при СПИДе [20].

Многочисленные заболевания, проявляющиеся нефротическим синдромом у новорожденных и грудных детей, систематизированы в классификации [1, 14, 31, 38]. Ниже представлены конкретные клинико-морфологические варианты первичных и вторичных форм врожденного и инфантильного НС (по данным отечественной и зарубежной литературы).

Первичный:

Врожденный НС «финского типа» с микрокистозом;

Врожденный НС «французского типа» с диффузным мезангиальным склерозом;

Врожденный и инфантильный НС с минимальными изменениями;

Врожденный и инфантильный НС с мезангиально-пролиферативным гломерулонефритом;

Врожденный и инфантильный НС с фокально-сегментарным гломерулосклерозом.

Вторичный:

Врожденный НС, ассоциированный с гипотиреозом и гипoadренокортицизмом, кальцификацией надпочечников (диффузный мезангиальный склероз, глобальный гломерулосклероз, интерстициальный фиброз);

Врожденный НС, ассоциированный с двусторонней катарактой (диффузный мезангиальный склероз, гломерулярный гиалиноз).

Врожденный НС, ассоциированный с кистозной гипоплазией легких, микрогирией, порэнцефалией (микрокистоз, фокальный гломерулосклероз);

НС, ассоциированный с тромбозом почечных вен (мембранозный ГН, гломерулосклероз);

НС при токсоплазмозе (мезангиопротрофирующий ГН, минимальные изменения, гломерулосклероз, интерстициальный нефрокальциноз);

НС при цитомегалии (минимальные изменения, ФСГС, дисплазия, интерстициальный фиброз);

НС при врожденном HBV-гепатите (мембранозный ГН);

НС при врожденном сифилисе (мембранозный ГН);

НС при ГУС (микротромботический мезангиопротрофирующий, сегментарный гломерулосклероз, экстракапиллярный с полулуниями ГН);

НС при нефробластоме — синдроме Denys—Drash (диффузный мезангиальный склероз, глобальный гломерулосклероз, эмбриональная нефробластома);

НС при СПИДе (диффузный мезангиальный склероз, ФСГС);

НС при синдроме Lowe (гломерулярный гиалиноз и склероз, интерстициальный фиброз);

НС при Nail—Patella —артро-остео-ониходисплазии (ФСГС, интерстициальный фиброз);

НС, ассоциированный с врожденной микроцефалией (мезангиопротрофирующий, фокальный гломерулосклероз, диффузный мезангиальный склероз, микрокистозная дисплазия, минимальные изменения);

НС при дисплазии почек (дисплазия, ФСГС, глобальный гломерулосклероз);

НС, ассоциированный с неонатальным инсулинзависимым диабетом, аутоиммунной энтеропатией, дерматитом (мембранозный ГН).

Следует подчеркнуть, что врожденный и инфантильный нефротический синдром представляют неоднородную клинко-морфологическую группу первичных и вторичных нефропатий с различным прогнозом течения и исхода. При врожденном и инфантильном нефротическом синдроме возможны спонтанная ремиссия [32], летальный исход вследствие тромботических, гиповолемических, инфекционных осложнений, прогрессирования в терминальную уремию до 1—1,5 лет [1, 11, 20, 29—31, 42]. Почечная трансплантация при врожденном нефротическом синдроме финского и французского типов продлевает жизнь обреченных детей, однако наблюдают рецидивы нефроза в трансплантате. Широко практикуемое педиатрами выделение врожденного и инфантильного НС не случайно, последний характеризуется тяжелым течением, осложнениями, в ряде случаев неблагоприятным исходом уже на первом году жизни. Особую важность приобретает своевременная диагностика заболевания, проявляющегося изолированной протеинурией или НС у новорожденных и грудных детей, так как требуется различная тактика лечения конкретных его вариантов.

Первичный и вторичный НС могут носить семейный характер.

Семейный НС — это НС, который возникает у нескольких членов одной семьи. Семейный НС диагностируют в том случае, если аналогичным образом болен sibс пробанда. Частота семейного НС, по данным различных авторов, варьирует от 2,5 до 5% и даже 15%. Он проявляется у новорожденных, грудных, детей раннего и школьного возраста чистым или смешанным, полным или неполным симптомокомплексом нефротического синдрома при идентичности начала заболевания, клинко-морфологической картины, реакции на глюкокортикоиды, течения и исхода [1, 3, 7, 10, 14, 17, 26, 27, 36]. Различают гормоночувствительные, гормонозависимые, гормонорезистентные варианты семейного нефротического синдрома. Морфологические изменения при семейном нефротическом синдроме укладываются в картину минимальных изменений, мембранозно-пролиферативного, мезангиопротрофирующего гломерулонефрита, фокально-сегментарного гломерулосклероза, почечной дисплазии, диффузного мезангиального склероза, микрокистоза [1, 17, 24, 26, 36]. При семейном нефротическом синдроме установлены аутосомно-рецессивный, сцепленный с X-хромосомой тип наследования, а также мультифакторный характер. Семейный характер прослежен нами у детей с врожденным

нефротическим синдромом финского типа, наследственным, приобретенным нефротическим синдромом, с минимальными изменениями; амилоидной нефропатии. Заслуживают внимания два гомозиготных близнеца, у которых диагностированы в 1 год 10 мес протеинурия, в 2 года 8 мес — неполный нефротический синдром (по результатам биопсии ФСГС, очаговая дисплазия), в 10 лет — хроническая почечная недостаточность.

Таким образом, нефротический синдром — это обобщающее понятие для многих первичных и вторичных заболеваний почек в детском возрасте, прогноз которого столь же различен, как и лежащая в его основе врожденная, наследственная и приобретенная патология.

Представленная систематика клинко-морфологических вариантов нефротического синдрома, не претендуя на законченность, позволит тем не менее ориентироваться в многообразии врожденных, наследственных и приобретенных заболеваний, проявляющихся нефротическим синдромом в детском возрасте.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бойкинов Б., Васильев И.Б., Дюкмеджиев И. Нефротический синдром в детском возрасте.—София: Медицина, 1984.—202 с.
2. Валькович Э.И. Морфология почек у детей при первичном нефротическом синдроме (липоидном нефрозе) до и после гормонотерапии по материалам биопсии (световая и электронная микроскопия) // Педиатрия.—1991.—№ 7.—С. 43—47.
3. Игнатова М.С., Вельтищев Ю.Е. Детская нефрология.—Л.: Медицина, 1989.—456 с.
4. Игнатова М.С., Никишина Т.А., Катышева С.В. и др. Гломерулонефрит, клинически проявляющийся нефротическим синдромом у пятилетней девочки с аутосомно-доминантной поликистозной болезнью почек // Рос. вести перинатол. и педиатр.—1995.—№ 6.—С. 52—56.
5. Клембовский А.А. Диспластические основы развития нефропатий // Педиатрия.—1989.—№ 1.—С. 53—60.
6. Коровина Н.А., Гаврюшова Л.П., Шашилко М. Гломерулонефрит у детей.—М.: Медицина, 1990.—256 с.
7. Матвеев М.П. Нефротический синдром у детей: Автореф. дис... д-ра мед. наук.—М., 1973.
8. Наследственная патология человека / Под ред. Ю.Е.Вельтищева, Н.П.Бочкова.—М., 1994.—Т. 1.—275 с.
9. Нефротический синдром / Под ред. С.И.Рябова.—СПб.: Гиппократ, 1992.—325 с.
10. Папаян А.В., Савенкова Н.Д. Клиническая нефрология детского возраста.—СПб.: Сотис, 1997.—718 с.
11. Папаян А.В., Савенкова Н.Д. Нефротический синдром у детей первого года жизни // Рос. вести перинатол. и педиатр.—1994.—№ 4.—С. 29—31.
12. Руководство по международной статистической классификации болезней, травм и причин смерти: ВОЗ / Пер. с англ.—М., 1980.—Т. 1—2.
13. Савенкова Н.Д., Папаян А.В. Современные представления о нефротическом синдроме // Классификация нефротического синдрома у детей: Лекция.—СПб., 1995.—39 с.
14. Савенкова Н.Д. Нефротический синдром в детском возрасте (этиологические, клинко-морфологические, диагностические, терапевтические аспекты, вопросы классификации): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.—СПб., 1996.—41 с.
15. Серов В.В., Варшавский В.А., Куприянова Л.А. Принципы современной морфопатогенетической классификации гломерулонефрита // Клин. мед.—1977.—№ 2.—С. 76—83.
16. Серов В.В., Варшавский В.А. Что называть гломерулонефритом: спорные вопросы классификации // Арх. пат.—1987.—№ 1.—С. 67—72.
17. Awadalla N.B., Teebi A.S., Elzouki A.V., Shaltout A. Frequent relapse minimal change nephrosis: An unrecognized linked disorder // J. pediat.—1989.—Vol. 49, № 3.—P. 205—207.
18. Churg J., Sobin L.H. Renal Disease (Classification and Atlas of Glomerular Diseases).—Igako-Shoin, Tokio-New York, 1982.—359 p.
19. Crawshaw P.A., Watson A.R., Rance C.H. Intussusception nephrosis and Drash syndrome // Eur. J. Pediatr.—1991.—Vol. 150.—P. 813—814.
20. De Brasis R., Barsotti P., Livadotti S. et al. Mesangial sclerosis and microangiopathy in an infant with AIDS and nephrotic syndrome // The 9th congress of the international Pediatric Nephrology Association. Abstract in Ped. Nephrol.—1992.—Vol. 6, № 5.—P. 153.
21. Denis P., Malvaux P., Van den Berghe H. et al. Association d'une syndrome anatomo-pathologique de pseudohermaphrodisme masculin, d'une tumor de Wilms, d'une nephropathie parenchymateuse et d'une mosaicisme XX/XY // Arch. Fr. Pediatr.—1967.—Vol. 24.—P. 729—731.
22. Deschenes G., Prier F., Hayem F. et al. Renal amyloidosis in juvenile chronic arthritis: evolution after chlorambucil treatment // Ped. Nephrol.—1990.—Vol. 4.—P. 463—466.
23. Drasch A., Sherman F., Hartman W., Blizzard R. A syndrome of pseudohermaphroditism, Wilms tumor, hypertension at degenerative renal disease // J. Pediatr.—1970.—Vol. 76.—P. 585.
24. Eggert W., Eggert S., Dilscherlein G. et al. Die Mesangiumsklerose als Ursache des familiaren nephrotischen syndromis // Kinderarzt pmx.—1987.—Bd. 6.—S. 295—302.
25. Evans D., Lyon A. Fatal congenital cytomegalovirus infection acquired by an intra-uterine transfusion // Eur. J. Pediatr.—1991.—Vol. 150.—P. 780—781.
26. Galloway W.H., Mowat A.P. Congenital microcephali with hiatus hernia and nephrotic syndrome in two sibs // J. Med. Genet.—1968.—№ 5.
27. Glastre C., Cochal P., Bouvier R. et al. Familial infantile nephrotic syndrome with ocular abnormalities // Pediatr. Nephrol.—1990.—Vol. 4.—P. 340—342.
28. Habib R., Bois E. Heterogeneite des syndromes nephrotiques a debut precoce du nourrisson (syndrome nephrotique infantile). Etude anatomoclinique et genetique de 37 observations // Helv. Paediat. Acta.—1973.—Vol. 28.—P. 91—107.
29. Habib R., Gubler M.C., Antignac C. et al. Syndrome nephrotique congenital on infantile avec sclerose mesangeale diffuse // Ann. Pediat. (Paris).—1990.—Vol. 37, № 2.—P. 73—77.
30. Habib R., Beziau A., Goulet O. et al. Atteinte renale des enteropathies auto-immunes // Ann. Pediat. (Paris).—1993.—Vol. 40, № 2.—P. 103—107.
31. Hallman N., Rapola J. Congenital Nephrotic Syndrome // Pediatric Kidney Disease / NI. Elelniano.—Boston, 1978.—Vol. 2.—P. 711—718.

32. Haws R.M., Weinberg A.G., Baum M. Spontaneous remission of congenital nephrotic syndrome: a case report and review of the literature // *Pediatr. Nephrol.*—1992.—Vol. 6.—P. 82—84.
33. International study of kidney disease in children. The primary nephrotic syndrome in children. Identification of patients with minimal change nephrotic syndrome from initial response to prednisone // *J. Pediatr.*—1981.—Vol. 98, № 4.—P. 561—564.
34. International study of kidney disease in children. Nephrotic syndrome in children: prediction of histopathology from clinical and laboratory characteristics at time of diagnosis // *Kidney Int.*—1978.—Vol. 13.—P. 159—163.
35. Ichirawa I., Fogo A. Focal segmental glomerulosclerosis // *Pediatr. Nephrol.*—1996.—Vol. 10.—P. 374—391.
36. Naruse T., Hirokawa N., Maekawa T., Azato H. Familial nephrotic syndrome with focal glomerular sclerosis // *Amer. J. med. Sci.*—1980.—Vol. 280, № 2.—P. 109—113.
37. Peros N.I. Zeis, Flora Sotsiou, Constantinos Sinatiotis. Congenital nephrotic syndrome, diffuse mesangial sclerosis, and bilateral cataract // *Pediatr. Nephrol.*—1996.—Vol. 10, № 6.—P. 732—733.
38. Renal Disease in Children (Clinical Evaluation and Diagnosis). Ed. Amin V., Barakat, Spinger-Verlag. New York, 1989, 514 p.
39. Rousell B., Pinon I., Birembaut P. et al. Syndrome nephrotique congenital associe une toxoplasmose congenitale // *Arch. Franc. Pediatr.*—1987.—Vol. 44, № 9.—P. 795—797.
40. Van den Heuvel L.P.W.J., Van den Born J., Janssen H. et al. The glycosaminoglycan content of renal basement membrane in the congenital nephrotic syndrome of the Finnish type // *Pediatr. Nephrol.*—1992.—Vol. 6, № 1.—P. 10—15.
41. Valcinkaya F., Tumer N., Ekim M. et al. Congenital microcephaly and infantile nephrotic syndrome — a case report // *Pediatr. Nephrol.*—1994.—Vol. 8.—P. 72—73.
42. Warady B.A., Howard C.P., Hellerstein S. et al. Congenital nephrosis in association with hypothyroidism and hypoadrenocorticism // *Pediatr. Nephrol.*—1993.—Vol. 3, № 1.—P. 79—80.
43. White R., Glasgow E., Mills R. Clinicopathological study of nephrotic syndrome in childhood // *Lancet.*—1970.—Vol. 1.—P. 1356.

Поступила в редакцию 19.06.98 г.

*Р.З.Исмагилов, А.С.Юсумбаева***ЛЕЧЕНИЕ АНЕМИЙ У БОЛЬНЫХ С ТЕРМИНАЛЬНОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ПРИ ПОДГОТОВКЕ К ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ¹***R.Z.Ismagilov, A.S.Yusumbaeva***TREATMENT OF ANEMIAS IN PATIENTS WITH TERMINAL RENAL FAILURE IN PREPARING THEM TO KIDNEY TRANSPLANTATION**

Отдел трансплантологии Научного центра хирургии им. А.Н.Сызганова, г. Алматы, Казахстан

Ключевые слова: хроническая почечная недостаточность, анемия, лечение, трансплантация почки.**Key words:** chronic renal failure, anemia, treatment, kidney transplantation.

В последние годы период реабилитации больных с терминальной хронической почечной недостаточностью (ТХПН) удлиняется благодаря совершенствованию методов экстракорпоральной детоксикации и трансплантации почек. Несмотря на улучшение методов гемодиализной терапии, тяжесть состояния больного может быть обусловлена развитием многочисленных осложнений, в том числе нефрогенной анемии. Развитие анемии у больных с ТХПН ведет к возникновению хронической гипоксии, которая усугубляет действие уремической интоксикации. Одним из проявлений такого воздействия может быть левожелудочковая гипертрофия и дилатация левых отделов сердца [62]. Проблема лечения анемии для оптимальной реабилитации больных и подготовки их к трансплантации почки остается актуальной и требует дальнейшего изучения.

Анемия — один из самых ранних признаков почечной недостаточности. При хронических формах гломерулонефрита и пиелонефрита изменения эритропоза имеют место уже на ранних стадиях заболевания, что в ряде случаев ведет к анемизации больных. При развитии почечной недостаточности, т. е. при снижении массы действующих нефронов, изменения в эритроцитной массе и степени анемии значительно нарастают [20, 23]. При снижении клубочковой фильтрации ниже 25% анемия обнаруживается у 100% больных [27].

Для разработки методов лечения анемии у больных с ТХПН и для более эффективной подготовки больных к трансплантации почки

необходимо знать причины ее возникновения и факторы, влияющие на ее развитие.

Анемия при почечной недостаточности чаще всего гипопролиферативная, нормохромная, нормоцитарная с низким ретикулоцитозом [12]. В редких случаях может быть микро- или макроцитарной, гипохромной. Так, анемия у больных с уреимией, находящихся на лечении гемодиализом, может иметь характер микроцитарной, гипохромной вследствие интоксикации аллюминием [36].

Причины развития и патогенез анемии у больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН) довольно сложны и в настоящее время находятся в поле зрения многих исследователей. В патогенезе почечной анемии принимают участие различные факторы, такие как недостаточность содержания эритропоэтина (ЭРП), действие уремических токсинов, увеличение «неэффективного» эритропоза, повышенное разрушение эритроцитов вследствие изменения морфофункциональных свойств клеток красной крови и прогрессирования аутоиммунных процессов, сдвиг кислотно-щелочного равновесия в сторону метаболического ацидоза [10], гипопротейнемия, повышенные кровопотери в связи с увеличением геморрагического синдрома и ятрогенными вмешательствами. Действие этих факторов в той или иной степени выражено у больных с ТХПН, находящихся на лечении гемодиализом, и направлено на одну из главных систем кроветворной ткани —

¹ В журнале «Нефрология» (1997, т. 1, № 4, с. 12—18) был опубликован подробный обзор проф. Г.Д.Шостки, посвященный аналогичным проблемам. Несмотря на это, редколлегия сочла возможным опубликовать данную статью, поскольку в ней затронуты отдельные вопросы, представляющие интерес для нефрологов-трансплантологов.

эритрон. Процессы дифференциации и пролиферации в системе крови регулируются эритропоэтином, интерлейкином-3, гранулоцитарно-макрофагальным колониестимулирующим фактором.

Чувствительность к эритропоэтину возрастает по мере дифференциации эритроидных клеток. Его действие проявляется на ранних, а также на более поздних стадиях формирования эритроцитов, вплоть до ретикулоцитов [59].

Основными стимуляторами увеличения выработки эритропоэтина в норме являются уменьшение содержания в крови доступного для утилизации кислорода [3], снижение напряжения кислорода (pO_2) в ткани почки.

Основным источником ЭРП в организме являются почки [49]. А.М.Волжская и соавт. [3] подтвердили теорию о синтезе ЭРП в корковом веществе почек. Ј. Саго и соавт. [43] «помещают» образование эритропоэтина в трубчатые клетки проксимальных канальцев. Другие авторы считают, что эритропоэтинпродуцирующие клетки находятся в интерстициальной области, вблизи базолатеральной мембраны канальцев [66].

Известно, что недостаточность эритропоэтина является наиболее важным фактором возникновения почечной анемии [14]. Многие авторы, тем не менее, отмечают, что в отдельных случаях при самых тяжелых нарушениях функции почек содержание эритропоэтина в крови при уремии может быть даже повышенным [33]. Это объясняется тем, что пораженные почки все-таки вырабатывают гормон. То, что у анефричных больных обнаруживается ЭРП, свидетельствует о наличии внепочечных источников, продуцирующих гормон. Экстраренальным источником ЭРП является печень [45]. Однако синтез внеренального ЭРП не может компенсировать потребность в ЭРП при уремии.

При успешной трансплантации отмечается повышение уровня ЭРП с последующей его нормализацией [60]. Подъем уровня ЭРП в плазме крови больных происходит также во время криза отторжения почечного трансплантата [17], что доказывает роль почки в поддержании нормального эритропоэза.

Связь между ренин—ангиотензиновой системой и эритропоэзом до настоящего времени остается не совсем ясной. Применение ингибиторов ангиотензин-конвертируемого фермента усугубляет анемию у больных с ТХПН. Возможно, процесс ингибции ангиотензин-конвертируемого фермента сопровождается вазодилатацией почечных сосудов и увеличением почечного кровотока, что, в свою очередь, подавляет продукцию эритропоэтина. Было отмечено, что у больных с ТХПН при применении ингибиторов ангиотензин-конвертируемого фермента

значительно снижается ответ на экзогенный эритропоэтин [67].

В последние годы многие авторы отмечают влияние средних молекул (СМ) на регуляцию эритропоэза. Средним молекулам, накапливающимся у больных с уремией, отводится роль тормоза эритропоэза. В группу СМ входят простые и сложные пептиды с молекулярной массой от 300 до 5000 дальтон [4]. Они оказывают ингибирующее действие на целый ряд метаболических процессов: синтез гемоглобина, эритропоэз, угнетают синтез ферментов лактатдегидрогеназы, гексокиназы. Наиболее токсичной для эритропоэза является фракция с молекулярной массой 500—2500 дальтон, угнетающая синтез гема, глобина и протеина. В плазме крови больных с ТХПН содержание СМ на 1,5—2,0 порядка больше, чем у здоровых людей [5]. Такое содержание СМ в организме вполне определяет многообразие клинической картины уремического синдрома: гипертензия, олигоурия, остеопатия, анемия, диарея, неврологическая симптоматика.

Регулярный гемодиализ приводит лишь к умеренному снижению уровня СМ в сыворотке. В настоящее время существуют более эффективные пути удаления СМ из кровотока: гемодиализация, гемоперфузия [22].

Ингибирующим действием на эритропоэз также обладают эндотоксины с высокой молекулярной массой, которые, вероятно, наряду со среднемолекулярными токсинами, изменяют пролиферативный потенциал эритробластов и блокируют рецепторы для эритропоэтина на клетках-мишенях, создавая тем самым количественные и качественные нарушения в эритропоэзе у больных с ТХПН [7].

Выявляемый в повышенном количестве в крови у больных с ТХПН паратгормон также считается универсальным уремическим токсином [50, 53]. Субтотальная паратиреоидэктомия у больных с ТХПН, находящихся на гемодиализе, сопровождалась улучшением гематологических показателей [38]. У пациентов с гиперпаратиреоидизмом, проявляющимся тяжелыми нарушениями со стороны костной ткани, при лечении рекомбинантным человеческим эритропоэтином выявилась резистентность костного мозга к нему [61]. Паратиреоидный гормон может не оказывать непосредственного действия на эритропоэз, а стимулируя фиброзирование ткани костного мозга, затормаживать эритропоэтическую активность.

В костном мозге при нормальных и физиологических условиях до полноценных эритроцитов, выходящих в кровяное русло, доживают 90% клеток. До 10% эритроидных клеток разрушаются в костном мозге или выходят в крово-

ток, не достигнув полного созревания. Этот феномен обеспечивает равновесие в системе эритрона и называется «неэффективным» эритропозом. По мнению многих авторов, основной причиной нефрогенной анемии является увеличение доли «неэффективного эритропоза». Последнее характеризуется тем, что часть эритробластов не заканчивает свой цикл дифференцировки до зрелых эритроцитов и разрушается в костном мозге, т. е. происходит внутрикостномозговой гемолиз [18]. При этом отмечается низкая пролиферативная активность костного мозга.

Наибольшей нагрузке в эритроне при применении различных методов экстракорпорального очищения крови подвергается эритроцит. В условиях уремии форма эритроцита значительно меняется, так как выявлена несостоятельность эритроцитов вследствие потери мембранами части липидного слоя, а также недостаточности энергосинтезирующих систем. Последнее, в свою очередь, ведет к уменьшению способности эритроцитов противостоять давлению в микроциркуляторном русле и способствует разрушению этих клеток [32]. Нарушения белкового состава мембраны эритроцита приводят к изменению антигенных свойств мембраны, что лежит в основе развития аутоиммунных процессов, приводящих также к разрушению клеток красной крови [25]. На «деформабильность» эритроцитов большое влияние оказывает такой метод экстракорпорального очищения, как гемодиализ. Показатель «деформабильности» эритроцитов у больных с ТХПН до гемодиализа снижен и повышается после сеанса гемодиализа.

Немаловажная роль в изменении эластических свойств принадлежит отрицательному заряду мембраны эритроцита. Постоянный отрицательный заряд поверхности эритроцитов необходим для биологических и химических процессов внутри клетки, для поддержания ее гомеостаза. Явления ацидоза влияют на заряд клетки, уменьшая его, что ведет к гибели клеток [26].

Особый интерес представляет проблема продолжительности жизни эритроцитов, особенно в условиях искусственного кровообращения, когда эритроциты подвергаются серьезной травматизации. В условиях уремии продолжительность жизни эритроцитов снижается. Причинами снижения продолжительности жизни эритроцитов служат уремические токсины, гемолиз, нарушение механической и осмотической резистентности данных клеток. Некоторые авторы указывают, что определенную роль в разрушении эритроцитов могут играть микроангиопатические нарушения. Подключение эк-

стракорпорального контура еще больше усугубляет имеющиеся сдвиги. По данным М.И. Неймарка [13], у больных с ХПН при проведении гемодиализа развивается ДВС-синдром и микроэмболизация сосудов малого круга кровообращения. Увеличение содержания на поверхности мембран эритроцитов фибриногена способствует образованию внутрисосудистых агрегатов, что, в свою очередь, ведет к разрушению эритроцитов и их ускоренному фагоцитозу в ретикулоэндотелиальной системе [32].

Продолжительность жизни эритроцитов может уменьшаться вследствие активизации процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ). У больных с ТХПН уменьшение продолжительности жизни эритроцитов происходит под воздействием накапливающихся в крови продуктов ПОЛ [1]. Кроме того, проведение гемодиализа создает условия для стимуляции процессов ПОЛ в клетках крови [2]. Наряду с этим, в эритроцитах у больных с ТХПН ослаблена система антиоксидантной защиты (АОЗ), уменьшена активность одного из ферментов антиоксидантной защиты — супероксиддисмутазы (СОД) [58].

Нарушение метаболизма глюкозы в эритроцитах выявляется во всех стадиях заболевания почек и ведет к нарушению целостности мембран. Это способствует ускоренному старению и более быстрому разрушению эритроцитов в сосудистом русле.

Железо является пластическим материалом для нормализации эритропоза, дефицит которого у части больных с ТХПН служит важным патогенетическим фактором в формировании анемии. Содержание ионов железа в крови зависит от скорости поступления его из кишечника, из депо и интенсивности утилизации. Сведения о всасывании железа у больных с ТХПН в литературе весьма противоречивы. При анемии на фоне ТХПН, как указывается в работах некоторых авторов, содержание железа в крови может быть сниженным в результате нарушения абсорбции железа в кишечнике [19]. По данным Г.Д. Шостки [28], при ТХПН с клубочковой фильтрацией ниже 30 мл/мин удаление негемовых ферропротеинов почками уменьшается по сравнению с нормой более чем в 10 раз, а их экскреция печенью, несмотря на повышение запасов железа, не увеличивается. При этом повышается способность клеток костного мозга сохранять запасное железо в виде ферритина. Таким образом, у больных с ТХПН происходит накопление железа в тканях, и содержание железа в сыворотке крови не может отражать истинного состояния его запасов. Причем, абсорбция пищевого и медикаментозного железа при ТХПН достоверно связана с состоянием его запасов в организме [31].

Самый высокий уровень ферритина сыворотки отмечен у больных, находящихся на гемодиализе, что обусловлено значительным поступлением в организм железа, вследствие проведения многочисленных гемотрансфузий. Доказана ведущая роль гемотрансфузий в повышении уровня ферритина сыворотки и одновременном возрастании запасов железа в организме. С увеличением кровопотерь умеренно снижаются уровни железа и ферритина сыворотки, а также запасы железа [31].

Одним из факторов, угнетающих эритропоэз, является интоксикация алюминием. Метаболизм алюминия в организме тесно связан с обменом железа. Было отмечено, что высокий уровень алюминия у больных с ТХПН выявляется при дефиците железа в организме [34], возникающего в случае увеличения кровопотерь или же при усилении процессов эритропоэза, например, при лечении рекомбинантным эритропоэтином. Повреждающий эффект алюминия на клетку проявляется в комплексном воздействии на сигнальный механизм, ферментативную активность (дегидроптеридинредуктазу) [35], на ген транскрипции и ген трансляции, что уменьшает синтез гема.

Помимо этих факторов, многие авторы указывают в генезе развития анемии на гипопротинемию, снижение концентрации витаминов В₁₂, В₆ [24], фолиевой кислоты, дефицит которых возникает в результате недостаточного их поступления в организм, а также не исключено их повышенное удаление при проведении хронического гемодиализа [9].

Важное значение в генезе анемии при ТХПН имеют патологические кровопотери. Наличие геморрагического синдрома, проявляющегося желудочно-кишечными, носовыми кровотечениями, а также потерями крови из сосудистых доступов, способствует прогрессированию анемии. В генезе кровопотерь у больных с ТХПН определенная роль может отводиться снижению агрегации тромбоцитов. Причиной уменьшения агрегации тромбоцитов является увеличение концентрации серотонина, а также снижение числа рецепторов для фибриногена на поверхности тромбоцитов и уменьшение способности к генерации тромбосана А₂.

Лечение анемии при ТХПН. До недавнего времени не было достаточно удовлетворительных методов лечения ренальной анемии. Самым распространенным методом коррекции служили гемотрансфузии, которые имели кратковременный эффект, а также приводили к нежелательным побочным эффектам, таким как угнетение эритропоэза, увеличение риска заражения вирусным гепатитом, СПИДом. Кроме того, донорская кровь даже при небольших сро-

ках хранения подвергается значительным биохимическим сдвигам. С разрушением лейкоцитов выделяются протеолитические ферменты, приводящие к протеолизу форменных элементов с образованием токсических альбуминов и высвобождению полипептидов и аминокислот. Это проявляется в росте остаточного азота, молочной и пировиноградной кислот, количества калия. Если учесть, что больные с ТХПН уже находятся в состоянии биохимических сдвигов в крови (ацидоз, гиперкалиемия, гиперкапния), то возникает сомнение в эффективности переливания ацидотической крови с повышенным количеством калия. По мнению некоторых авторов, заместительная терапия гемотрансфузиями на всех этапах развития ХПН дает полный эффект не более, чем у 15–30% больных, и по мере прогрессирования азотемии эффект гемотрансфузий понижается [30]. Вопрос о важности гемотрансфузий для больных, готовящихся к трансплантации почки, остается дискуссионным. С одной стороны, имеется большое количество информации о положительном влиянии этого метода лечения на выживание трупного почечного трансплантата, в связи с накоплением в крови реципиента блокирующих антител [11]. С другой стороны, отмена гемотрансфузий способствует уменьшению опасности сенсibilизации у больного [47] и последующего отторжения трансплантата. Более оптимальным видом коррекции анемии, с точки зрения минимального воздействия на иммунную систему в период подготовки больных к трансплантации трупной почки, является переливание эритроцитарной массы, так как эритроциты донора являются слабыми клетками в антигенном отношении, что не сказывается на сроках приживления трансплантата [15].

В настоящее время в литературе встречаются данные по применению витамина Е в лечении анемии у больных с ТХПН. В организме токоферолы выполняют роль ингибиторов свободных радикалов, препятствуя развитию свободнорадикальных процессов ПОЛ. Эта функция токоферолов имеет большое значение в поддержании структурной целостности и функциональной активности мембран клеток и субклеточных фракций [21]. При применении витамина Е у больных с ТХПН, находящихся на лечении программным гемодиализом, уменьшаются ПОЛ мембран эритроцитов [69], количество агрегационных осложнений.

Применение андрогенных гормонов активирует синтез эритропоэтина [28], но имеет ряд побочных эффектов. К ним относятся гипертонизм, нарушение функции печени, гипертриглицеридемия, приапизм, гематомы.

Не потеряло своей актуальности лечение почечной анемии витамином В₁₂, фолиевой кислотой, хотя некоторые авторы указывают на

отсутствие дефицита фолиевой кислоты у больных, находящихся на лечении гемодиализом [52].

Для уменьшения кровопотерь, связанных с гемодиализом в настоящее время, идет поиск новых методов и программ проведения гемодиализа, а также совершенствования аппаратуры и диализных мембран. Одним из конструктивных методов коррекции анемии является применение бикарбонатного диализа, который повышает рН плазмы и тем самым увеличивает осмотическую стойкость эритроцитов, снижает гипертензию, уменьшает разрушение красных кровяных телец. Перспективным патогенетическим методом является специфическая иммуносорбция, позволяющая уменьшить количество антиэритроцитарных антител у больных с ТХПН и повысить показатели красной крови [25].

Рядом авторов подтверждается существенное влияние лазерного излучения на кроветворную систему. При воздействии монохроматического красного света гелий-неонового лазера на костный мозг происходит увеличение количества молодых элементов эритроидного ряда, несколько повышается митотическая активность по сравнению с нормой [8]. При воздействии на костный мозг малыми дозами излучения данного вида увеличивается резистентность эритроцитов за счет появления новых эритроцитов. Мало изучен вопрос по применению лазера в коррекции анемии у больных, находящихся на лечении гемодиализом. А.И.Гончаров и соавт. [6] изучили влияние монохроматического красного цвета лазерного излучения на биологически активные точки костного мозга у больных с хронической почечной недостаточностью. Клиническое исследование показало значительную активацию ретикулоцитоза и стабилизацию эритропоэза, без изменения количества лейкоцитов и лимфоцитов.

Новую эру в лечении анемии у больных с ТХПН открыл разработанный в 1980 г. рекомбинантный человеческий эритропоэтин (рчЭРП). Первое клиническое испытание рчЭРП провели Winearls и соавт. [68]. Исследования показали, что у большинства пациентов, получавших рекормон, увеличивалось количество эритроцитов периферической крови и значение гемоглобина, улучшалось общее самочувствие, значительно уменьшалось количество гемотрансфузий. Последующие исследования подтвердили положительное влияние рекормона в лечении анемии у больных с ТХПН, находящихся на гемодиализе.

В процессе лечения больных гемодиализом и препаратами рчЭРП, в связи с повышением количества эритроцитов, гемоглобина, отпадает необходимость в гемотрансфузиях ко 2-му ме-

сяцу после начала терапии рчЭРП [39, 44], что влечет за собой уменьшение всех нежелательных посттрансфузионных побочных эффектов.

Наиболее впечатляющим эффектом от применения препаратов рчЭРП («Рекормон» — фирма «Берингер—Манхайм», «Эпрекс» — фирма «Дилаг АГ Интернейшенл») является значительное улучшение общего самочувствия, аппетита и физической активности, потенции [37, 57]. У больных, находящихся на лечении гемодиализом, наблюдалось улучшение сердечно-сосудистых параметров: уменьшение левожелудочковой гипертрофии, сердечного выброса, частоты пульса [64].

Лечение препаратами рчЭРП оказывает позитивное действие на иммунную систему. Исследованиями Sperschneider и соавт. [65] было выявлено увеличение фагоцитарной активности после терапии рчЭРП, которая подавлена у больных с ТХПН, находящихся на лечении гемодиализом.

Благотворное влияние на уменьшение липидной пероксидации при применении рчЭРП в связи с повышением уровня гемоглобина, гематокрита отмечено в работах Wogan и соавт. [40].

Применение рчЭРП у больных с нефрогенной анемией в 90—95% случаев имеет положительный эффект. Остальная группа, составляющая 5—10%, имела рефрактерность к эритропоэтину.

Замедленный ответ или отсутствие ответа на рчЭРП у больных с ТХПН обуславливается многими факторами, которые в той или иной степени связаны с патогенезом анемии при ХПН. I.C.Macdougall [54] выделяет несколько причин. Первостепенные причины резистентности ответа костного мозга на воздействие рчЭРП включают дефицит железа (абсолютный или функциональный), потери крови, инфекции или воспалительные заболевания. Ко второстепенным относятся гиперпаратиреоз, интоксикация алюминием, дефицит витамина В₁₂, фолиевой кислоты, гемолиз, дефект ферментов эритроцитов, гемоглобинопатии.

Выявлено, что дефицит железа, возрастающий у больных, которые получают рчЭРП, увеличивается в процессе коррекции нефрогенной анемии. Для больных, находящихся на лечении гемодиализом и получающих рчЭРП, имеет место как абсолютный, так и относительный дефицит железа. При применении рчЭРП у больных с ТХПН наблюдается низкая концентрация ферритина — показателя дефицита железа в результате истощения внутриклеточного лабильного пула, а затем и плазменного синтеза ферритина [48].

Таким образом, больные, находящиеся на лечении гемодиализом и получающие рчЭРП,

нуждаются в дополнительном введении препаратов железа.

Осложнения терапии с применением рекомбинантного человеческого эритропоэтина. У диализных больных, получающих рчЭРП и содержащие алюминий препараты, одновременно с развитием дефицита железа происходит значительное увеличение сывороточного алюминия [48]. Используя методы выведения алюминия из организма, можно повысить показатели красной крови.

Спорным остается вопрос о воздействии рчЭРП на систему гемокоагуляции. Несомненно важным результатом применения рчЭРП является уменьшение времени кровотечения вследствие восстановления адгезивных свойств тромбоцитов, увеличения числа тромбоцитов [51], повышения агрегационной способности тромбоцитов [16]. В то же время, этот же фактор усложняет терапию препаратами рчЭРП вследствие появления тромботических осложнений, ведущих к возникновению тромбозов сосудистых доступов, цереброваскулярных нарушений.

Остановливаясь на побочных эффектах применения рчЭРП, многие авторы считают, что наиболее серьезным из них является возникновение или же усугубление гипертензии [46, 55]. Повышение артериального давления происходит у половины больных, получавших рчЭРП. Повышение артериального давления происходит в силу уменьшения гипоксической дилатации сосудов, а также увеличения вязкости крови вследствие увеличения массы эритроцитов без увеличения объема плазмы, активации нейрогуморальных механизмов (катехоламинов, ренин-ангиотензиновой системы), прямого вазодилаторного эффекта [46]. Существуют также работы, указывающие на роль повышения эндотелина-1 в возникновении гипертензии при применении рчЭРП [42]. Последний стимулирует сосудистые эндотелиальные клетки в культуре и увеличивает освобождение эндотелина-1, повышая его синтез. Вероятно, рчЭРП может оказывать мутагенный эффект на эндотелиальные клетки. Как на одну из возможных причин гипертензии, обусловленной применением рчЭРП, указывается на повышение агрегации тромбоцитов [41]. Индуцированная рчЭРП гипертензия устраняется с помощью проведения медикаментозной антигипертензивной и анти-тромботической терапии.

В литературе указывается на возникновение таких метаболических сдвигов при применении рчЭРП, как гиперкалиемия, повышение в крови креатинина, мочевины, фосфатов, возникновение которых объясняется улучшением аппетита, снижением эффективности гемодиализа,

за, в связи с увеличением вязкости крови и снижением кровотока в диализаторе. Устранение этих осложнений требует увеличения времени и эффективности гемодиализа, а также ограничений в диете.

Среди побочных эффектов в начале применения рчЭРП отмечаются в редких случаях возникновение гриппоподобных состояний, лихорадки, анафилактических реакций. В последние годы стали появляться публикации о влиянии рчЭРП на ухудшение функции почек, т. е. его нефротоксичность. Эта проблема становится актуальной, особенно при назначении препаратов ЭРП в преддиализный период.

У больных, получавших непосредственно перед трансплантацией рчЭРП, по данным некоторых авторов, отмечается замедление восстановления функции трансплантата, а также развитие тромбоза артерии трансплантата. Увеличение вязкости крови, вследствие повышения количества эритроцитов у больного, может быть причиной возникновения ишемических повреждений трансплантата, что требует выполнения гемодилюции во время трансплантации [56]. В то же время, R. Rosental и соавт. [63] показали в своем исследовании, что больные, которым была произведена пересадка почки, получавшие до операции рчЭРП, не имели таких частых послеоперационных осложнений, как кровотечение и формирование гематом, ведущих к удалению трансплантата.

Проблема лечения анемии у больных с ТХПН является довольно обширной и актуальной. В подходе подбора метода лечения должны учитываться индивидуальный исходный физиологический фон больного, а также клинические и гематологические показатели в процессе лечения. Необходимы более углубленные исследования клинического характера для изучения сочетанных методов коррекции анемии с целью улучшения эффективности и уменьшения стоимости лечения. Дальнейшего изучения требуют вопросы влияния новых методов лечения анемии на успешное приживление и выживаемость трансплантата.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акалаев Р.Н., Абидов А.А., Левицкий Э.Р. Активность эндогенных фосфолипаз эритроцитов и уровень перекисного окисления липидов у больных с хронической почечной недостаточностью // Тер. арх.—1992.—№ 11.—С. 57—58.
2. Балашов Т.С., Рудько И.А. Перекисное окисление липидов как возможный механизм повреждения эритроцитов у больных с ХПН в условиях гемодиализа // Тер. арх.—1992.—№ 6.
3. Волжская А.М., Клемина И.К., Леви Э.Б., Мосляникова Л.С. Влияние обмена кислорода в почечной ткани на формирование эритропоэтических свойств плазмы // Физиол. журн.—1978.—№ 8.—С. 1112—1116.

4. Габриэлян Н.И., Левицкий Э.Р., Дмитриев А.А. и др. Скрининговый метод определения средних молекул в биологических жидкостях: Метод. реком.—М., 1985.—18 с.
5. Галактионов С.Г., Цейтин В.М., Леонова В.И. и др. Пептиды группы «средних молекул» // Биоорганич. химия.—1984.—Т. 8, № 1.—С. 5—13.
6. Гончаров А.И., Коляда Е.М., Дембицкая Л.И. и др. Влияние монохроматического света на эритропоэз у больных с хронической почечной недостаточностью: Тезисы докладов областного совещания по лазерной терапии.—Тюмень, 1984.—С. 34—35.
7. Гудим В.И., Сукиясова Т.Г., Иванова И.С. и др. Высокомолекулярные соединения в нарушении эритропоэза у больных в терминальной стадии ХПН // Пат. физиол. и эксперим. тер.—1985.—№ 6.—С. 66—71.
8. Иношин В.М., Чекуров П.Р. Биостимуляция лучом лазера и биоплазма.—Алматы, 1975.
9. Лопаткин Н.А., Чудновская М.В., Данилков А.П. и др. Нарушение обмена аминокислот у больных хронической почечной недостаточностью, возникновение при лечении гемодиализом и способность их устранения // Урол. и нефрол.—1972.—№ 5.—С. 24—29.
10. Мамиконян Р.С., Баргесян Б.А., Мелик-Исраелян С.С. Изменение кислотно-щелочного равновесия у больных с хронической почечной недостаточностью // Журн. эксперим. и клин. мед.—1977.—Т. 17, № 4.—С. 64—69.
11. Мольков Г.Д., Голикова С.Д., Балакирев Э.М., Болотина Г.Д., Захарова Е.В. Трансплантация почек и множественные трансфузии крови. Трансплантация органов и тканей // Тезисы докладов VIII Всес. конф. по пересадке органов и тканей.—Баку, 1979.—С. 53.
12. Наумова В.И., Папаян А.В. Почечная недостаточность у детей.—Л.: Медицина, 1991.—С. 117—189.
13. Неймарк М.И. Нарушение гемокоагуляции и фибринолиза у больных с ХПН в процессе лечения гемодиализом и пути их коррекции // Тер. арх.—1984.—№ 7.—С. 48—53.
14. Новиков Н.М., Никитин А.И., Ромендик Л.М. Метаболизм эритропоэтина у крыс с экспериментальным нефрозо-нефритом // Пат. физиол. и эксперим. тер.—1978.—№ 5.—С. 16—19.
15. Петровский Б.В., Соловьев Г.М., Гавало В.И., Ярмолинский И.С., Крылов В.С. Пересадка почки.—М., 1969.—237 с.
16. Рудько И.А., Покровский Ю.А., Ермоленко В.М., Кубатиев А.А. Влияние рекомбинантного человеческого эритропоэтина на агрегационную способность тромбоцитов и уровень некоторых простагландинов в крови больных с ХПН, находящихся на гемодиализе // Тер. арх.—1991.—С. 128—131.
17. Семена И.Н., Петрова А.М. Клиническое значение вторичных эритроцитов // Тер. арх.—1990.—№ 7.—С. 140—142.
18. Сукиясова Т.Г., Бывшева Е.В., Соболева С.С. и др. Исследования пролиферативной активности эритроидных клеток костного мозга при хронической почечной недостаточности // Тер. арх.—1984.—№ 7.—С. 54—55.
19. Теленкова Н.А. Уровень негемоглобинового железа и белковой фракции сыворотки крови у больных с заболеваниями почек // Труды Куйбышевск. ин-та.—Куйбышев, 1961.—С. 23—24.
20. Томилина Н.А., Корецкая Т.И., Гудим В.И. и др. Гемопоз и эритропоэтическая активность крови у больных с хронической почечной недостаточностью // Пат. физиол. и эксперим. тер.—1978.—№ 1.—С. 54—58.
21. Утешев А.В. Патохимия витаминов // Клиницист.—1996.—№ 1.—С. 52—65.
22. Филиппов П.Я., Кирхман В.В., Тимохов В.С. Пути интенсификации гемодиализного лечения // Тер. арх.—1988.—№ 6.—С. 44—47.
23. Хакбердыев Н.Б. Малоокровие и особенности эритропоэза у больных гломерулонефритом и пиелонефритом // Тер. арх.—1980.—№ 4.—С. 76—80.
24. Хакбердыев Н.Б., Филев Л.В. Влияние пиридоксина на синтез гемоглобина эритроидными клетками костного мозга больных с хронической почечной недостаточностью // Здравоохр. Туркменистана.—1984.—№ 3.—С. 35—36.
25. Цой Г.М. Иммунные реакции в возникновении анемии у больных хроническим гломерулонефритом при гемодиализной терапии: Дис. ... канд. мед. наук.—Алма-Ата, 1988.
26. Шеметов В.Г., Ландарь В.А., Гудим Т.В. Состояние поверхностных зарядов эритроцитов у больных с хронической почечной недостаточностью при систематическом гемодиализе // Урол. и нефрол.—1988.—№ 6.—С. 58—60.
27. Шостка Г.Д., Хакбердыев Н.Б., Виноградова Т.В. и др. Эритроидная продукция и внутрикостномозговой гемодиализ у больных с хронической почечной недостаточностью // Пробл. гематол. и переливания крови.—1976.—№ 6.—С. 19—24.
28. Шостка Г.Д. Взаимосвязь анемии у больных, находящихся на гемодиализе, с кровопотерей и проводимой терапией // Тер. арх.—1981.—№ 6.—С. 52—56.
29. Шостка Г.Д. Метаболизм железа и эритропоэз в терминальной стадии заболевания почек: Автореф. дис. ... докт. мед. наук.—Л., 1981.
30. Шостка Г.Д. Опыт лечения малоокровия у больных с хронической почечной недостаточностью // Клин. мед.—1984.—№ 6.—С. 60—66.
31. Шостка Г.Д. Запасы железа у больных хронической почечной недостаточностью // Тер. арх.—1987.—№ 8.—С. 97—102.
32. Юданова А.С., Яковлева Е.В., Захарова Н.Б. и др. Роль нарушений структурно-функциональных свойств мембран и энергообмена эритроцитов в прогрессировании анемии у больных с ТПН // Тер. арх.—1992.—№ 6.—С. 63—66.
33. Ярошевский А.Я. Роль почек в регуляции эритропоэза // Тезисы Второй научной конференции по водно-солевому обмену функции почек.—Новосибирск, 1966.—С. 55—57.
34. Abreo K., Glass. Cellular, biochemical and molecular mechanism of aluminium toxicity // Nephrol. Dial. Transpl.—1993.—Vol. 8.—Suppl. 1.—P. 5—11.
35. Almann E. Serum aluminium levels and erythrocyte dehydroepiandrosterone reductase activity in patients on hemodialysis // New Engl. J. Med.—1987.—Vol. 327.—P. 80—83.
36. Altmann P. Aluminium toxicity in dialysis patients: no evidence for a threshold serum aluminium concentration // Nephrol. Dial. Transpl.—1993.—Vol. 8.—Suppl. 1.—P. 25—31.
37. Barany P., Petterson E., Konarski-Svensson J.K. Long-term effect on quality of life in haemodialysis patients of correction of anaemia with erythropoietin // Nephrol. Dial. Transpl.—1993.—Vol. 8.—№ 5.—P. 426—432.
38. Barbour G.L. Effect of parathyroidectomy on anemia in chronic renal failure // Arch. Intern. Med.—1979.—Vol. 139.—P. 889—891.
39. Bommer J., Huber W., Jewes G. et al. Treatment of polytransfused hemodialysis patients with recombinant human erythropoietin // Contrib. Nephrol.—1988.—Vol. 66.—P. 131—138.
40. Boran M., Dalva, Kucukaksu C. et al. Red cell lipid peroxidation system in hemodialysed patients. Influence of rh-EPO treatment // Abstracts 31 Congress of Eur. Ren. Ass., Eur. Dial. and Transp. Ass.—Vienna.—1994.—P. 269.
41. Caravaca F., Lopez-Minguez et al. Antiplatelet therapy and development of hypertension induced by rh-EPO // Nephrol. Dial. Transpl.—1993.—Vol. 8, № 9.—P. 956.

42. Carlini R., Dusso A.S., Obialo C.I. et al. Recombinant human erythropoietin increases endothelin-1 release by endothelial cells // *Kidney Int.*—1993.—Vol. 43.—P. 1010—1014.
43. Caro J., Schuster S., Besarab A. et al. Renal biogenesis of erythropoietin // *Proc. NATO Adv. Res. Workshop.*—1987.—P. 329—336.
44. Eschbach J., Abdulhadi M., Brown J. et al. Recombinant human erythropoietin in anemia with end stage renal disease // *Ann. Intern. Med.*—1989.—Vol. 111.—P. 992—1000.
45. Fried W. The liver as a source of extrarenal erythropoietin // *Blood.*—1972.—Vol. 40, № 5.—P. 671—677.
46. Gill M.L., Anderton I.L. Erythropoietin-induced hypertension without raising haematocrit // *Nephrol. Dial. Transpl.*—1993.—Vol. 8, № 11.—P. 1264—1265.
47. Grimm P.C., Sinai-Trilman L., Sekiya N.M. et al. Effect of recombinant human erythropoietin on HLA sensitization and cell mediated immunity // *Kidney Int.*—1990.—Vol. 38.—P. 12—18.
48. Horl W.H. How to get the best out of rh-EPO // *Nephrol. Dial. Transpl.*—1995.—Vol. 10.—Suppl. 2.—P. 92—95.
49. Jacobson L.O., Goldwasser E., Fried W. et al. Role of the kidney in erythropoiesis // *Nature.*—1957.—Vol. 179.—P. 633—634.
50. Jovanovic D., Djukanovic L., Dimkovic N. et al. Second hyperparathyroidism, anaemia and 1,25-dihydrocholecalciferol // *Abstracts 31 Congress of Eur. Ren. Ass. Eur. Dial. and Transp. Ass.*—Vienna, 1994.—P. 314.
51. Krzeslowska J., Rysz J., Cerniewski C. et al. Expression of fibrinogen receptors and GP11b molecules on uraemic platelets: effect of recombinant human erythropoietin therapy // *Nephrol. Dial. Transpl.*—1995.—Vol. 10, № 5.—P. 653—656.
52. Klemm A., Sperschneider H., Lauterbach H. et al. Is folate and vitamin B₁₂ supplementation necessary in chronic hemodialysis patients with EPO treatment? // *Clin. Nephrol.*—1994.—Vol. 42.—P. 343—345.
53. Kokot F., Nieszporek T., Wiecek A. Elevated plasma erythropoietin (EPO) levels in patients with primary hyperparathyroidism (PHP) effect of parathyroidectomy (PTX) // *Abstracts 31 Congress of Eur. Ren. Ass. Eur. Dial. and Transpl. Ass.*—Vienna, 1994.—P. 314.
54. Macdougall J.C. Poor response to erythropoietin: practical guidelines on investigation and management // *Nephrology, Dialysis, Transplantation.*—1995.—Vol. 10, № 5.—P. 607—613.
55. Maschio G. Erythropoietin and systemic hypertension // *Nephrol. Dial. Transpl.*—1995.—Vol. 10.—Suppl. 2.—P. 74—77.
56. Moor R. Towards long-term graft survival in renal transplantation: the role of erythropoietin // *Nephrol. Dial. Transpl.*—1995.—Vol. 10.—Suppl. 1.—P. 20—22.
57. Moreno F., Valderrabano F., Aracil F. et al. Influence of hematocrit on quality of life of hemodialysis patients // *Abstracts 31 Congress of Eur. Ren. Ass. Eur. Dial. and Transpl. Ass.*—Vienna, 1994.—P. 277.
58. Nagase S., Aoyagi K., Kikuchi H. et al. Decreased serum antioxidant activity in haemodialysis patients directly proved by favourable effect of haemodialysis // *Nephrol. Dial. Transpl.*—1995.—Vol. 10, № 6.—P. 987.
59. Nijhof W., Wierenga P., Sahr K. et al. Induction of globin mRNA transcription by erythropoietin in differentiating erythroid precursor cells // *Exp. hematol.*—1987.—№ 7.—P. 779—784.
60. Oymak O., Demiroglu H., Erdem Y., Yasavul U. et al. Exaggerated feedback erythropoietin regulation in erythrocytotic renal transplant patients // *Abstracts 31 Cong. of Eur. Ren. Ass. Eur. Dial. and Trans. Ass.*—Vienna, 1994.—P. 314.
61. Rao D.S., Shih M.S., Mohini R. Effect of serum parathyroid hormone and bone marrow fibrosis on the response to erythropoietin in uremia // *New Engl. J. Med.*—1993.—Vol. 328.—P. 171—175.
62. Robert N.F. The cardiovascular effects of r-HuEPO in end stage renal disease // *Erythropoiesis.*—1994.—Vol. 6.—Is. 1.—P. 3—5.
63. Rosental R., Zezina L., Bitcans J. et al. Erythropoietin decreases risk of haematomas after kidney transplantation // *Abstracts 31 Cong. of Eur. Ren. Ass. Eur. Dial. and Transpl. Ass.*—Vienna, 1994.—P. 317.
64. Satoh K., Masuda T., Ikeda Y. et al. Hemodynamic changes by recombinant erythropoietin therapy in hemodialyzed patients // *Hypertension.*—1990.—Vol. 15.—P. 262—266.
65. Sperschneider H., Neumann U., Stauch M. et al. R-Hu EPO therapy influences phagocytic activity of PMN in the skin of dialysis patients // *Abstracts 31 Congress of Eur. Ren. Ass. Eur. Dial. and Transpl. Ass.*—Vienna, 1994.—P. 281.
66. Van Der Biest I., Helbert M.J.F., Nouwen E.J. et al. In vitro studies of erythropoietin (EPO) in human kidney cells // *Abstracts 31 Cong. of Eur. Ren. Ass. Eur. Dial. and Trans. Ass.*—Vienna, 1994.—P. 283.
67. Walter J. Does captopril decrease the effect of human recombinant erythropoietin in haemodialysis patients? *Nephrol. Dial. Transpl.*—1994.—Vol. 8.—P. 1428.
68. Winearls G.G., Oliver D.O., Pippard M.G. et al. Effect of human erythropoietin derived from recombinant DNA on the anaemia of patients maintained by chronic haemodialysis // *Lancet.*—1986.—Vol. 2.—P. 1175—1178.
69. Yukawa S., Hibino A., Maeda T. et al. Effect of α -tocopherol on in vitro and vivo metabolism of low-density lipoproteins in haemodialysis patients // *Nephrol. Dial. Transpl.*—1995.—Vol. 10.—Suppl. 3.—P. 1—3.

Поступила в редакцию 10.02.98 г.

© А.В.Смирнов, 1998
УДК 616.61-008.6:616.63-008.6:616.153.915-08

А.В. Смирнов

ЛЕЧЕНИЕ НЕФРОТИЧЕСКОЙ И УРЕМИЧЕСКОЙ ДИСЛИПОПРОТЕИДЕМИЙ

A.V. Smirnov

TREATMENT OF NEPHROTIC AND UREMIC DYSLIPOPROTEIDEMIAS

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

Ключевые слова: нефротический синдром, уремия, дислиппротеидемия, лечение.

Key words: nephrotic syndrome, uremia, dyslipoproteidemia, treatment.

При обосновании необходимости проведения гиполипидемической терапии при нефротическом синдроме (НС) и при хронической почечной недостаточности (ХПН) обычно исходят из двух основных предпосылок: возможного ускорения атерогенеза и участия ГЛП в прогрессировании склеротических процессов в почечной паренхиме.

НЕФРОТИЧЕСКАЯ ДИСЛИПОПРОТЕИДЕМИЯ И АТЕРОГЕНЕЗ

В общей популяции населения факторами риска развития атеросклероза являются высокие концентрации холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ) в плазме крови и в составе липопротеидов очень низкой плотности (ЛОНП) и липопротеидов низкой плотности (ЛНП), низкий уровень ХС в составе липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛВП) [1, 38, 39, 66]. Независимыми факторами риска атерогенеза являются повышенное содержание в плазме крови ЛП(а) [1, 2, 89] и апопротеина-В [108]. Все эти изменения в той или иной степени встречаются при НС. К этому надо добавить нарушения в свертывающей системе крови с общей тенденцией к гиперкоагуляции, обусловленной комплексом механизмов (дефицит антитромбина III, увеличение агрегации тромбоцитов, эритроцитов и пр.), некоторые из которых имеют отношение к нарушениям липидного обмена [36]. Прежде всего, это касается ЛП(а), так как апопротеин(а), входящий в состав этого липопротеида, имеет структурное сходство с молекулой плазминогена — предшественника протеолитического фермента плазмина, растворяющего сгустки фибрина [2]. В настоящее время ЛП(а) рассматривают в качестве физиологического конкурентного ингибитора плазминогена [2].

Большинство исследователей при НС выявляют более частое, чем в общей популяции лиц того же возраста, формирование ИБС и отмечают высокий процент смертности от инфаркта миокарда [7, 10, 15, 70, 76, 78, 82, 103]. Выраженные атеросклеротические изменения коронарных артерий находят на аутопсии у пациентов с НС в возрасте до 35 лет и даже у детей [23, 59]. Частота выявления отдельных клинических форм атеросклероза при НС остается пока не установленной. Отчасти это можно объяснить гетерогенностью групп пациентов по основному заболеванию, возрасту, полу, наличием других сопутствующих факторов риска: наследственная предрасположенность, артериальная гипертензия, курение и пр. Действительно, при гломерулонефрите с минимальными изменениями НС обычно не продолжителен, сравнительно легко поддается лечению глюкокортикоидами, а поэтому атерогенез в данном случае менее вероятен. Возможно, поэтому ряд исследователей придерживаются противоположного мнения в отношении ускорения процессов атерогенеза у больных с НС [50, 83, 99, 104]. Современная точка зрения большинства нефрологов на обсуждаемую проблему заключается в том, что при длительно существующем НС с персистирующей ДЛП риск преждевременного развития атеросклероза и даже смерти от острой коронарной патологии в несколько раз выше, чем в обычной популяции людей того же возраста и пола [36].

НЕФРОТИЧЕСКАЯ ДИСЛИПОПРОТЕИДЕМИЯ И ПРОГРЕССИРОВАНИЕ СКЛЕРОТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ В ПОЧЕЧНОЙ ПАРЕНХИМЕ

К настоящему времени в литературе накопился достаточно большой экспериментальный материал, свидетельствующий об ускорении

формирования и выраженности развития гломерулосклероза (ГСК) под влиянием гиперлипидемии у крыс с экспериментальным нефротическим синдромом, вызванным введением аминокликозида пуромидина (PAN) или адриамицина (ADR) [26, 42, 47, 56, 98]. В этих экспериментах было доказано наличие отложений липопротеидов [42, 56] и апопротеинов [56, 98] в почечной ткани. Кроме того, было показано, что применение ловастатина при НС у крыс, уменьшая выраженность гиперлипидемии, сдерживало развитие ГСК вне зависимости от уровня артериального давления или значений протеинурии [42].

В последние годы получены данные о наличии отложений апопротеина В, апо-А-I и апо-С-III в мезангиуме клубочка и в клетках эпителия проксимальных канальцев у больных с хроническим гломерулонефритом [3–5, 88, 106], доказывающие возможность инфильтрации почечной паренхимы плазменными липопротеидами у человека [8].

По мнению ряда исследователей, ЛНП и ЛОНП при физиологическом значении рН среды связываются с анионными зонами гликозаминогликанов базальной мембраны клубочков [55, 74]. Вероятнее всего, основная роль в этом взаимодействии принадлежит катионным остаткам аминокислот лизина и аргинина, входящих в состав апопротеина-В [55]. Связывание липопротеидов с базальной мембраной способствует увеличению содержания в ней липидов, что приводит к нарушению ее нормальной структуры и к увеличению проницаемости [74]. В условиях повышенной проницаемости базальной мембраны и при наличии гиперфилтрации даже такие крупные частицы, как ЛНП и ЛОНП, могут проникать в мезангий клубочков [13, 74]. Мезангиальные клетки, подобно гладкомышечным, имеют на своей поверхности специфические В/Е-рецепторы [105, 110], посредством связи с которыми ЛП поступают внутрь клетки, где стимулируют ген роста [43]. В результате мезангиоциты пролиферируют, вырабатывая в избытке основное вещество базальной мембраны, что приводит к формированию гломерулосклероза [61, 63, 74]. Липопротеиды не только фильтруются в клубочках, но и реабсорбируются в проксимальных канальцах. K.Saku и соавт. (1988) в эпителиальных клетках проксимальных канальцев больных с НС выявили апопротеины (апо-В, апо-А-I и апо-С-III), входящие в состав плазменных липопротеидов [88]. Полагают, что реабсорбция липопротеидов в проксимальных канальцах способствует прогрессированию тубулоинтерстициального склероза [74].

ЛЕЧЕНИЕ НЕФРОТИЧЕСКОЙ ДИСЛИПОПРОТЕИДЕМИИ

Большинство ведущих современных нефрологов считают, что так как в настоящее время отсутствуют данные длительных проспективных и многоцентровых исследований об эффективности гиполипидемической терапии у больных с НС, при ее назначении необходим индивидуальный подход с учетом прочих клинических данных: основного заболевания почек, наличия артериальной гипертензии и сопутствующей патологии (например, той же ИБС, сформировавшейся до развития НС), длительности НС, степени выраженности гипоальбуминемии, протеинурии и состояния функции почек, указаний в анамнезе на семейную предрасположенность к атеросклерозу, наличия других факторов риска (курение, избыточное потребление алкоголя, ограничение двигательной активности) [36, 45, 62, 73, 99, 101]. Следует также реально оценить шансы на успех основной патогенетической терапии (глюкокортикоиды, цитостатики, иммуномодуляторы и пр.), так как в случае ремиссии НС уровень показателей липидного обмена, как правило, возвращается к базальным значениям [36, 111]. Желательно пересмотреть характер симптоматической и, прежде всего, гипотензивной терапии. В экспериментальных работах, выполненных на крысах с эндогенной гиперлипидемией и прогрессирующей почечной недостаточностью, было показано, что ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (эналаприл) обладают не только гемодинамическим и антипротеинурическим действием на уровне нефрона, но и уменьшают выраженность гиперлипидемии [85–87].

Самым безопасным, хотя и наименее эффективным, является назначение специфической диеты. Рекомендации по ограничению употребления продуктов, богатых холестерином, насыщенными жирами, уменьшение калорийности продуктов не приводят к желаемому результату [36, 111]. Назначение вегетарианской, малобелковой (0,7 г/кг массы тела) диеты с добавлением препаратов эссенциальных и кетоаналогов аминокислот оказывается эффективным, так как через месяц после ее использования у больных снижается уровень ХС сыворотки крови (на 13%); уменьшается протеинурия (с 6,4 до 4,1 г/сут), повышается содержание линолевой кислоты [22]. Последнее обстоятельство может иметь определенное практическое значение у больных с гипертензией, так как некоторые авторы относят линолевую кислоту к группе физиологических ингибиторов активности циркулирующего ренина [95]. Более эффективной оказывается соевая низкобелковая диета. Спус-

тя 4 мес после ее применения у больных с НС отмечается уменьшение гиперлипидемии, снижение протеинурии и стабилизация уровня альбумина сыворотки крови [24, 34]. По-видимому, следует считать полезным увеличение в диете содержания полиненасыщенных жирных кислот, особенно тех, которые содержатся в рыбьем жире (ω -3-эйкозо- и ω -3-докозапентаеновых кислот). У крыс с фокальным ГСК использование этих жирных кислот приводит к подавлению продукции тромбоксана A_2 , снижению протеинурии и гиперлипидемии, улучшению функции почек, уменьшению выраженности интерстициального склероза в почечной ткани [37, 54]. Применение ω -3-пентаеновых жирных кислот (3 г/сут) у больных с мембранозным и фокально-склерозирующим гломерулонефритом сопровождалось на 6-й неделе терапии снижением образования тромбоксана, уменьшением триглицеридемии и протеинурии. Концентрации креатинина и альбумина в сыворотке крови, а также клиренс креатинина значительно не изменялись [17]. Правда, в других клинических исследованиях динамики основных лабораторных показателей на фоне лечения рыбьим жиром отмечено не было [34, 80]. В любых случаях при необходимости гиполипидемической терапии начинать лечение следует с диеты с учетом имеющихся в литературе рекомендаций. Реальной задачей является снижение уровня ХС плазмы крови не более чем на 10–15% [109].

В случаях с более выраженной гиперлипидемией (уровень ХС выше 7,8 ммоль/л) в особенности у больных с другими факторами риска (артериальная гипертензия, ИБС и пр.) показано применение медикаментозной терапии [109].

Лишь небольшое число публикаций посвящены использованию секвестрантов желчных кислот (холестирамин, коlestипол) при нефротической ГЛП. В одном из исследований с применением плацебо-контроля, выполненном на 7 больных с НС, было показано, что коlestипол приводит к уменьшению концентрации общего ХС плазмы крови на 20% и ХС-ЛНП — на 32% по сравнению с исходным уровнем [97]. Однако другие авторы сообщают о меньшей эффективности и плохой переносимости подобных препаратов [81]. Кроме того, секвестранты желчных кислот ухудшают всасывание витамина D в кишечнике, что может привести к еще большему его дефициту, и так свойственному больным с НС, особенно детям [39, 91].

В 1972 г. после серии блестящих экспериментальных работ на крысах с НС, проведенных группой исследователей под руководством K.D.G. Edwards [29], было научно обосновано применение с гиполипидемической целью кло-

фибрата. Однако попытки его использования в клинике в обычных для больных с ИБС дозировках привели к возникновению серьезных побочных эффектов в виде рабдомиолиза [12]. Как выяснилось, в силу наличия при НС гипоальбуминемии, в плазме крови резко возрастает концентрация свободных метаболитов препарата (клофибриновая кислота), обладающих токсическим и миотропным действием [12]. Клиника этого осложнения представлена выраженными мышечными болями, иногда симулирующими инфаркт миокарда, судорогами, появлением мочи коричневого цвета, развитием острой почечной недостаточности [58]. В плазме крови повышаются концентрации креатинина, креатинфосфокиназы, миоглобина [58]. При биопсии мышц выявляются гиалинизация и фрагментация мышечных волокон, некроз миофибрилл, скопление макрофагов. Лечение осложнения заключается в отмене препарата, гидратации, алкализации мочи, проведении сеансов гемодиализа при острой почечной недостаточности [58]. Из-за возможности развития побочных эффектов у больных с НС рекомендуют уменьшать дозировку клофибрата на $2/3$ или вообще его не использовать [36]. Более безопасным является применение современных фибратов (гемфиброзил). Лечение больных с НС гемфибросилом в дозировке 600 мг 2 раза в день приводило к снижению концентрации ТГ на 51%, холестерина — на 15% и апо-В — на 26% [44]. Однако и при его использовании следует учитывать возможность развития рабдомиолиза [30], поэтому лечение следует проводить под контролем активности креатинфосфокиназы, концентрации миоглобина и креатинина плазмы крови [36].

Использование пробукола при экспериментальном фокальном гломерулосклерозе у крыс сопровождалось уменьшением концентраций ХС, ТГ, апопротеина-В [49, 113]. Также отмечалось снижение протеинурии, уровня азотемии и уменьшение выраженности склеротических процессов в почечной паренхиме [49]. Антисклеротическое действие препарата скорее связано с его антиоксидантными, а не с гиполипидемическими свойствами. Установлено, что в крови пробукол частично связывается с липопротеидами низкой плотности, защищая их тем самым от перекисной модификации [1]. Таким же замедляющим развитие экспериментального ГСК действием обладает природный антиоксидант — витамин Е [102]. Антисклеротические и антипротеинурические свойства пробукола у человека не доказаны.

Большой интерес исследователей к гиполипидемической терапии больных с НС возник в связи с появлением новых эффективных препа-

ратов из группы ингибиторов гидрокси-метил-глутарил-Ко-А-редуктазы (ГМГ-Ко-А-редуктазы): ловастатин, мевалолин, симвастатин, лескол. Препараты данной группы, ингибируя активность указанного фермента, нарушают образование мевалоната из гидрокси-метил-глутарил-КоА, блокируя тем самым внутриклеточный синтез ХС. В результате содержание холестерина в клетках печени (и в других клетках периферических тканей) снижается, что приводит к увеличению синтеза дополнительного количества В/Е-рецепторов на поверхности цитоплазматических мембран, необходимых для захвата циркулирующих ЛНП. Гепатоциты усиленно поглощают ЛНП из плазмы крови, окисляя экзогенный ХС в желчные кислоты. Уменьшение уровня ЛНП в плазме крови обуславливает выраженный гиполипидемический эффект. Кроме того, есть данные, что ингибиторы ГМГ-Ко-А-редуктазы тормозят синтез апопротеина-В в печени [1]. Применение ловастатина при экспериментальном НС сопровождалось значительным снижением уровня общего ХС плазмы крови и уменьшением выраженности гломерулосклероза [47]. Использование ловастатина у больных с НС в стандартной дозировке (20 мг 2 раза в день) в течение 6 нед приводило к снижению концентраций общего ХС плазмы крови на 27–28%, ХС-ЛНП — на 27–28%, апо-В плазмы крови — на 18–29% [6, 60], скорость продукции апо-В-ЛНП из липопротеидов очень низкой плотности уменьшалась на 34% [6]. Индивидуальный подбор дозировки препарата в зависимости от наблюдаемого эффекта (от 20 до 80 мг/сут) и более длительный курс терапии (до 6 мес) сопровождался более выраженным гиполипидемическим действием: уровень ХС плазмы крови снижался на 31%, ХС-ЛНП — на 43%, нормализовалась концентрация апо-В плазмы крови [20]. У некоторых пациентов отмечалось увеличение скорости клубочковой фильтрации и уменьшение протеинурии [20, 28]. Другим положительным моментом терапии больных с НС ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы является уменьшение гиперагрегации тромбоцитов [115]. Однако не только гиполипидемический эффект препаратов привлекает внимание исследователей. В экспериментальной модели гломерулонефрита, не связанной с гиперхолестеринемией и морфологически соответствующей МезПГН человека, ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (симвастатин) уменьшали степень выраженности инфильтрации макрофагами гломерул и пролиферацию мезангиальных клеток [116]. В опытах *in vitro* доказана способность препаратов ингибировать пролиферативную и синтетическую активность мезангиальных клеток животных и человека [27, 41]. В одной из последних работ бы-

ли получены интересные данные, раскрывающие некоторые возможные механизмы, посредством которых ловастатин замедляет пролиферацию мезангиальных клеток [46]. Авторы изучили влияние ловастатина на стимулированную липополисахаридом продукцию нуклеарного фактора (NF-κB) человеческими мезангиальными клетками. Нуклеарный фактор впервые был обнаружен в В-лимфоцитах (NF-κB), а в дальнейшем было доказано его присутствие в кариоплазме других клеток, в том числе мезангиальных. NF-κB контролирует транскрипцию генов ДНК, ответственных за клеточную пролиферацию и продукцию цитокинов, которые могут обуславливать гломерулярные поражения. Некоторые митогены, а также отдельные представители самих цитокинов стимулируют продукцию этого фактора в культуре клеток, среди них выделяют: липополисахариды, ИЛ-1 (IL-1), ФНО-α (NF-α). Исследователи показали, что ловастатин ингибирует активированную липополисахаридом продукцию нуклеарного фактора (NF-κB) мезангиальными клетками человека. Эффект ингибирования ухудшался при повышении концентрации в культурной среде мевалоната и фарнезилпирофосфата — промежуточных продуктов биосинтеза холестерина. Очевидно, что ловастатин, ингибируя синтез ХС на уровне превращения ГМГ-КоА в мевалоновую кислоту, понижает концентрацию вышеуказанных веществ, предотвращая пролиферацию мезангиальных клеток и продукцию ими цитокинов [46]. Полученные данные представляют исключительный интерес, так как получены на культуре мезангиальных клеток человека, а не экспериментальных животных, они позволяют осознанно подойти к назначению ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы у больных с гломерулонефритом, причем протекающим не только с нефротическим синдромом.

Подводя итог сказанному, следует подчеркнуть, что в настоящее время идет накопление научного материала о влиянии гиполипидемической терапии на последствия нефротической ГЛП у человека. При отсутствии длительных проспективных исследований трудно однозначно высказаться о необходимости ее проведения у каждого больного. По-видимому, следует придерживаться той точки зрения, согласно которой данная терапия должна проводиться у больных с выраженной ГЛП и прогрессирующим течением заболевания [33, 35, 36].

УРЕМИЧЕСКАЯ ДИСЛИПОПРОТЕИДЕМИЯ И АТЕРОСКЛЕРОЗ

Современные методы терапии ХПН, осуществляемые с помощью технически совершенной аппаратуры, расширение арсенала фармаколо-

гических препаратов, позволяющее вовремя предупредить или корригировать осложнения в ходе лечения и наблюдения за больным, свели к минимуму смертность на диализе, обусловленную техническими погрешностями или инфекционными заболеваниями. Проблемой номер один в настоящее время становятся метаболические нарушения, касающиеся всех основных видов обмена веществ (белков, жиров и углеводов). Ситуация усугубляется и тем, что постоянно уменьшается перечень противопоказаний для начала терапии гемодиализом (прежде всего, это касается сахарного диабета, распространенного атеросклероза, амилоидоза) и растет средний возраст больных. Согласно статистическим данным Европейской Ассоциации диализа и трансплантации, доля больных 65 лет и старше, составлявшая в 1977 г. 9% от общего числа больных, получавших лечение гемодиализом в Европе, в 1982 г. достигла 17%, в 1987 г. — 25%, а в 1992 г. составила 38% [71]. Сегодня основной причиной смерти больных на гемодиализе становятся сердечно-сосудистые заболевания, доля которых составляет около 48% в общей структуре летальности [71, 96]. В подавляющем большинстве случаев в основе летальных сердечно-сосудистых осложнений лежит атеросклероз, развитие которого ускоряется на гемодиализе в несколько раз [11, 64, 65, 67].

С позиций экспериментальной кардиологии ХПН представляет собой удобную клиническую модель для изучения механизмов атерогенеза, так как при этом состоянии присутствуют в сочетании все основные факторы риска, ассоциирующиеся с ускоренным развитием атеросклероза. К ним, прежде всего, следует отнести нарушения липидного обмена, артериальную гипертензию, гиперинсулинемию и нарушение толерантности к глюкозе, гиперпаратиреоз, гипергомоцистеинемию [9, 11, 21, 53, 64, 68, 69]. С возрастом влияние перечисленных факторов приобретает большее значение [9].

Наиболее значимыми, а вероятнее всего и ведущими факторами атерогенеза, являются нарушения липидного обмена. Перечислим лишь основные особенности уремической ДЛП, обуславливающие ускорение развития атеросклероза. Изолированную гипертриглицеридемию (ГТГ) редко когда относят к факторам риска формирования атеросклероза [52], однако в сочетании с гиперинсулинемией и нарушением толерантности к глюкозе, как это наблюдается у больных с ХПН, она приобретает существенное значение [112]. Гипоальфахолестеринемия (снижение концентрации ЛВП), которая обнаруживается практически у 100% больных с ХПН, по данным длительных проспективных исследований, приводит к развитию атероскле-

роза, даже в отсутствие гиперхолестеринемии [1, 57, 93]. В плазме крови больных с уреемией повышена концентрация липопротеидов промежуточной плотности (ЛППП), ремнантных частиц хиломикронов (ХМ) [21, 107], которые, катаболизируя через скавенджер-рецепторы, обладают повышенной атерогенностью [1]. При ХПН нарушена белковая и липидная структура ЛНП [14], преобладают липопротеиды меньшего, чем в норме, размера [77]. Изменения в строении ЛНП при уремии приводят к нарушению их нормального взаимодействия с апо-В/Е-рецепторами клеток периферических тканей [51] и к усилению катаболизма липопротеидных частиц через скавенджер-путь, что запускает процессы атерогенеза. ЛП(а) является независимым фактором риска атеросклеротического поражения коронарных и мозговых сосудов [1]. Концентрация этого липопротеида повышена у больных с ХПН вне зависимости от уровня липидов плазмы крови. Некоторые исследователи считают его ответственным за развитие атеросклероза у больных на гемодиализе с нормо- и гиполipoproteидемией [114].

ЛЕЧЕНИЕ УРЕМИЧЕСКОЙ ДИСЛИПОПРОТЕИДЕМИИ

Учитывая сложный характер метаболических нарушений при ХПН, первоочередное значение имеют немедикаментозные методы лечения. В работах конца 70-х — начала 80-х годов было установлено, что диета с ограничением углеводов и повышенным содержанием полиненасыщенных жирных кислот способствует уменьшению выраженности ГТГ и сопровождается незначительным увеличением концентрации ЛВП [18, 90]. Однако обе указанные диеты потенциально опасны, особенно у больных, получающих лечение гемодиализом, которые часто страдают анорексией и при введении ограничений в диете быстро истощаются [100]. Трудновыполнимой оказывается диетотерапия и у больных, получающих лечение ПАПД, из-за больших количеств абсорбирующихся ежедневно из диализирующего раствора глюкозы (150—200 г/день) и значительных потерь альбумина через брюшину (7—14 г/день) [75]. Большинство авторов придерживаются мнения, что строгие ограничения в диете показаны больным на додиализном этапе течения ХПН. Основные рекомендации сводятся к назначению малобелковой диеты с добавлением кетонаминокислот и полиненасыщенных жирных кислот (содержащихся в жире морских рыб) [72, 94]. У больных на гемодиализе или перитонеальном диализе диету следует применять обоснованно, очень тщательно контролируя состояние питания па-

циентов, или вообще не использовать [100]. Другим немедикаментозным путем воздействия на липидный статус являются пищевые добавки в виде комплекса ω -3-полиненасыщенных (эйкозопентаеновая, докозапентаеновая) жирных кислот, дериватов рыбьего жира. Доказано, что их применение (рыбий жир 3—8 г/сут) сопровождается снижением уровня ХС, ТГ, увеличением содержания α -ХС и улучшением функции тромбоцитов [25, 40, 84, 92].

Положительный эффект оказывают продолжительные (в течение года) физические тренировки (бег трусцой, пешие прогулки, езда на велосипеде), которые у гемодиализных больных улучшают толерантность к глюкозе (на 18%), снижают уровень инсулина (на 52%), уменьшают концентрацию ТГ (на 32%) и способствуют увеличению α -ХС [48].

Из фармакологических препаратов наиболее изученной группой медикаментов являются фибраты. Исходя из механизма действия, фибраты можно считать препаратами выбора для больных с уремической ДЛП, так как они повышают активность ЛПЛ за счет снижения концентрации апо-С-III и увеличения отношения апо-С-II/ апо-С-III, что приводит к ускорению периферического катаболизма ЛОНП. Кроме того, медикаменты этой группы увеличивают захват ремнантных липопротеидных частиц печеночными клетками [16]. Так как метаболиты фибратов выводятся из организма почками, применение их может приводить к нежелательным побочным эффектам (рабдомиолиз), что и отмечалось исследованиями в конце 70-х годов, когда основным представителем группы фибратов был клофибрат [100]. С появлением последней генерации препаратов (гемфиброзил, безафибрат) открываются перспективы их использования при уремии. Лечение больных с ХПН на гемодиализе гемфибросилом (300 мг 2 раза в день) [19, 31] или безафибратом (200 мг 3 раза в неделю) [79] сопровождалось положительными сдвигами в состоянии липидного обмена: уменьшалась концентрация ТГ плазмы крови и ТГ-ЛОНП, снижался уровень ЛППП, увеличивалось содержание ХС-ЛВП. Применение препаратов в указанных дозировках не сопровождалось развитием побочных эффектов. У тех больных, у которых, наряду с гипертриглицеридемией, отмечается повышение ХС плазмы крови и ХС-ЛНП, эффективно применение ловастатина и симвастатина [100].

Однако в силу отсутствия длительных проспективных исследований в настоящее время трудно высказаться однозначно в пользу гиполлипидемической терапии у больных с ХПН.

ЛИТЕРАТУРА

1. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Липиды, липопротеиды и атеросклероз. — СПб.: Питер Пресс, 1995. — 304 с.
2. Лякишев А.А., Покровский С.Н., Сусеков А.В. Липопротеин (а) как фактор риска развития атеросклероза // Кардиология. — 1991. — № 2. — С. 71—75.
3. Неверов Н.И., Иванов А.А., Северина Э.С. и др. Морфологические аспекты нефротической гиперлипидемии // Тер. арх. — 1991. — Т. 63, № 6. — С. 33—37.
4. Смирнов А.В., Сазонец Г.И., Демьянович Е.Ю., Ракитянская И.А. Участие гиперлипидемии в прогрессировании склеротических процессов при гломерулонефрите // 3-я конф. нефрологов Северо-Запада РСФСР (Новгород, 17—18 октября 1991 г.). — С. 218.
5. Смирнов А.В., Сазонец Г.И., Ракитянская И.А., Травкина Е.С. Гиперлипидемия как фактор прогрессирования гломерулонефрита с нефротическим синдромом // Тер. арх. — 1992. — Т. 64, № 11. — С. 45—48.
6. Aguilar-Salinas C.A., Barrett P.H., Kelber J. et al. Physiologic mechanisms of action of lovastatin in nephrotic syndrome // J. Lipid Res. — 1995. — Vol. 36, № 1. — P. 188—199.
7. Alexander J.H., Schaepeel G.J., Edwards K.D.G. Increased incidence of coronary heart disease associated with combined elevation of serum triglyceride concentration in nephrotic syndrome in man // Med. J. Austr. — 1974. — Vol. 2, № 4. — P. 119—122.
8. Avram M.M. Low-density lipoprotein immunofluorescence at site of renal injury in glomerulosclerosis: a potential pathogenetic role for lipids in renal disease // Amer. J. Kidney Dis. — 1993. — Vol. 22, № 1. — P. 69—71.
9. Bergesio F., Ciuti R., Salvadori M. et al. Are lipid abnormalities reliable cardiovascular risk factors in dialysis patients? // Int. J. Artif. Organs. — 1989. — Vol. 12, № 11. — P. 677—682.
10. Berlyne G.M., Mallick N.P. Ischaemic heart disease: A complication of nephrotic syndrome // Lancet. — 1979. — Vol. 2, № 7617. — P. 399—400.
11. Bonomini V., Felletti C., Scolari M.P. et al. Atherosclerosis in uremia: a longitudinal study // Amer. J. Clin. Nutr. — 1980. — Vol. 33, № 7. — P. 1493—1500.
12. Bridgman J.F., Rosen S.M., Throp J.M. Complication during clofibrate treatment of nephrotic syndrome hyperlipoproteinemia // Lancet. — 1972. — Vol. 2, № 7776. — P. 506—509.
13. Caida E., Rohzbach R., Batsford S.R., Vogt A. Die Klarfunktion des glomerularen Mesangium // Zbl. allg. Path. path. Anat. — 1989. — Vol. 135, № 4. — P. 375.
14. Camejo G., Riera G., Lee M., Lopez F. Lipoprotein structural abnormalities in chronic renal failure with and without hemodialysis // Biomed. Biochim. Acta. — 1988. — Vol. 47, № 3. — P. 239—245.
15. Cameron J.S., Wass V., Jarrett R.J., Chilvers C. Nephrotic syndrome and cardiovascular disease // Lancet. — 1979. — Vol. 2, № 8150. — P. 1017—1017.
16. Capurso A. Drugs affecting triglycerides // Cardiology. — 1991. — Vol. 78, № 3. — P. 218—225.
17. Caterina R.D., Caprioli R., Glannessi D. et al. n-3 fatty acids in human chronic glomerular disease: Abstr. 27th Annu. Sei. Meet. ESCI, Heidelberg, 1993 // Eur. J. Clin. Invest. — 1993. — Vol. 23, Suppl. 1. — P. 47.
18. Cattran D.C., Steiner G., Fenton S.S.A., Ampil M. Dialysis hyperlipidemia: response to dietary manipulations // Clin. Nephrol. — 1980. — Vol. 13, № 4. — P. 177—182.
19. Chan M.K. Gemfibrozil improves abnormalities of lipid metabolism in patients on continuous ambulatory peritoneal dial-

ysis: the role of postheparin lipases in the metabolism of high-density lipoprotein subfractions // *Metabolism*.—1989.—Vol. 38, № 10.—P. 939—945.

20. Chan P.C.K., Robinson Y.D., Yeung W.C. et al. Lavastatin in glomerulonephritis patients with hyperlipidaemia and heavy proteinuria // *Nephrol. Dial. Transplant.*—1992.—Vol. 7, № 2.—P. 93—99.

21. Cheung A.K., Wu L.L., Kabitz C., Leypoldt J.K. Atherogenic lipids and lipoproteins in hemodialysis patients // *Amer. J. Kidney Dis.*—1993.—Vol. 22.—P. 271.

22. Cupisti A., Ghiggeri G.M., Morelli E., Barsotti G. Fatty acids serum levels in nephrotic patients on a pure vegetarian diet // *Nephron*.—1992.—Vol. 60, № 1.—P. 376—377.

23. Curry R.Ch., Roberts W.C. Status of the coronary arteries in the nephrotic syndrome. Analysis of 20 necropsy patients aged 15 to 35 years to determine if coronary atherosclerosis accelerated // *Amer. J. Med.*—1977.—Vol. 25, № 10.—P. 1143—1149.

24. D'Amico G., Gentile M.G. Influence of diet on lipid abnormalities in human renal disease // *Amer. J. Kidney Dis.*—1993.—Vol. 22, № 1.—P. 151—157.

25. De Fijter C.W., Popp-Snijders C., Oe L.P. et al. Does additional treatment with fish oil mitigate the side effects of recombinant human erythropoietin in dialysis patients // *Haematologia*.—1995.—Vol. 80, № 4.—P. 332—334.

26. Diamond J.R., Karnovsky M.J. Exacerbation of chronic aminonucleoside nephrosis by dietary cholesterol supplementation // *Kidney Int.*—1987.—Vol. 32, № 5.—P. 671—678.

27. O'Donnell M.P., Kasiske B.L., Kim Y. et al. Lovastatin inhibits proliferation of rat mesangial cells // *J.Clin.Invest.*—1993.—Vol. 91.—P. 83—87.

28. Dubois D., Chanson P., Timsit J. et al. Remission of proteinuria following correction of hyperlipidemia in NIDDM patients with nondiabetic glomerulopathy // *Diabetes Care*.—1994.—Vol. 17, № 8.—P. 906—908.

29. Edwards K.D.G. Drugs affecting kidney function and metabolism // *Progr. Biochem. Pharmacol.*—1972.—Vol. 7.—P. 370—426.

30. Eisalo A., Manninen V., Malkonen M., Kuhlback B. Hypolipidemic action of gemfibrozil in adult nephrotics // *Proc. roy. Soc. Med.*—1976.—Vol. 69, Suppl. 2.—P. 47—48.

31. Elisaf M., Dardamanis M.A., Papagalanis N.D., Siamopoulos K.C. Lipid abnormalities in chronic uremic response to treatment with gemfibrozil // *Scand. J. Urol. Nephrol.*—1993.—Vol. 27, № 1.—P. 101—108.

32. Freundlich M., Bourgoignie J., Zilleruelo G. Calcium and vitamin D metabolism in children with nephrotic syndrome // *J. Pediatr.*—1986.—Vol. 108, № 3.—P. 383—387.

33. Geiger H. Ist die Hyperlipidämie ein Progressionsfaktor der Niereninsuffizienz? // *Z. Kardiol.*—1993.—Vol. 82, Suppl. 4.—P. 35—38.

34. Gentile M.G., Fellin G., Cofano F. et al. Treatment of proteinuric patients with a vegetarian soy diet and fish oil // *Clin. Nephrol.*—1993.—Vol. 40, № 6.—P. 315—320.

35. Glasscock R.J. Syndromes of glomerular disease // *Textbook of Nephrology* / Ed. by S.G.Massry, R.J.Glasscock. 3rd ed.—Baltimore: Williams & Wilkins, 1995.—Vol. 1, Ch. 41.—P. 681—764.

36. Glasscock R.J., Cohen A.H., Adler S.G. Primary glomerular disease // *The Kidney* / Ed. by B.M.Brenner, F.C.Rector. 5th ed.—1996.—P. 1392—1497.

37. Goldstein D.J., Wheeler D.C., Sandstrom D.J. et al. Fish oil ameliorates renal injury and hyperlipidemia in the Milan normotensive rat model of focal glomerulosclerosis // *J. Amer. Soc. Nephrol.*—1995.—Vol. 6, № 5.—P. 1468—1475.

38. Gordon T., Castelli W., Hjortland M. et al. High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. The Framingham study. // *Amer. J. Med.*—1977.—Vol. 62, № 5.—P. 707—714.

39. Gordon T., Kannel W.B., Castelli W.B., Dawber T.R. Lipoproteins: Cardiovascular disease and death: The Framingham study // *Arch. Intern. Med.*—1981.—Vol. 141, № 12.—P. 1128—1131.

40. Goren A., Stankiewicz H., Goldstein R., Drukker A. Fish oil treatment of hyperlipidemia in children and adolescents receiving renal replacement therapy // *Pediatrics*.—1991.—Vol. 88, № 2.—P. 265—268.

41. Grandalino G., Biswas P., Choudhury G.G., Abboud H.E. Simvastatin inhibits PDGF-induced DNA synthesis in human glomerular mesangial cells // *Kidney Int.*—1993.—Vol. 44, № 3.—P. 503—508.

42. Grond J., Weening J.J., Elema J.D. Glomerular sclerosis in nephrotic rats. Comparison of the long-term effects of adriamycin and aminonucleoside // *Lab. Invest.*—1984.—Vol. 51, № 3.—P. 277—285.

43. Gröne E.F., Abboud H.E., Hohne M. et al. Actions of lipoproteins in cultured human mesangial cells: Modulation by mitogenic vasoconstrictors // *Amer. J. Physiol.*—1992.—Vol. 263, № 4.—P. F686—F696.

44. Groggel G.G., Cheung A.K., Ellis-Benigni K., Wilson D. Treatment of nephrotic hyperlipoproteinemia with gemfibrozil // *Kidney Int.*—1989.—Vol. 36, № 2.—P. 266—271.

45. Grundy S.M. Management of hyperlipidemia of kidney disease // *Kidney Int.*—1990.—Vol. 37.—P. 847—853.

46. Guijarro C., Kim Y., Schoonover C.M. et al. Lovastatin inhibits lipopolysaccharide-induced NF- κ B activation in human mesangial cells // *Nephrol. Dial. Transplant.*—1996.—Vol. 11, № 6.—P. 990—996.

47. Harris K.P.G., Purkerson M.L., Yates Y., Klahr S. Lovastatin ameliorates the development of glomerulosclerosis and uremia in experimental nephrotic syndrome // *Amer. J. Kidney Dis.*—1990.—Vol. 25, № 1.—P. 16—23.

48. Harter H.R., Golberg A.P. Endurance exercise training: an effective therapeutic modality for hemodialysis patients // *Med. Clin. N. Amer.*—1985.—Vol. 69.—P. 159—175.

49. Hirano T., Morohoshi T. Treatment of hyperlipidemia with probucal suppresses the development of focal and segmental glomerulosclerosis in chronic aminonucleoside nephrosis // *Nephron*.—1992.—Vol. 60, № 4.—P. 443—447.

50. Hopper J., Ryan P., Lee J.C., Rosenau W. Lipoid nephrosis in 31 adult patients: Renal biopsy study by light electron and fluorescence microscopy with experience in treatment // *Medicine*.—1970.—Vol. 49, № 4.—P. 321—341.

51. Horkko S. Metabolism of low-density lipoprotein in patients with chronic renal failure // *Acta Univ. Oulu.*—1994a.—Vol. 289, № 289.—P. 1—79.

52. Hully S.B., Rosenman R.H., Bawol R.D., Brodd R.J. Epidemiology as a guide to clinical decision: The association between triglyceride and coronary artery disease // *New Engl. J. Med.*—1980.—Vol. 302, № 25.—P. 1383—1389.

53. Hultberg B., Andersson A., Sterner G. Plasma homocysteine renal failure // *Clin. Nephrol.*—1993.—Vol. 40, № 4.—P. 230—235.

54. Ito Y., Yamashita W., Barcelli U. et al. Fish oil has beneficial effects on serum lipids creatinine in nephrotic rats // *Kidney Int.*—1987.—Vol. 31.—P. 386.

55. Iverius P.H. The interaction between human plasma lipoproteins and connective tissue glycosaminoglycans // *J. Biol. Chem.*—1972.—Vol. 247.—P. 2607—2613.

56. Joles J.A., van Tol A., Jansen E.H.J.M. et al. Plasma lipoproteins and renal apolipoproteins in rats with chronic adriamycin nephrosis // *Nephrol. Dial. Transplant.*—1993.—Vol. 8, № 9.—P. 831—838.
57. Kannel W.B. CHD risk factors: A Framingham study update // *Hosp. Pract.*—1990.—Vol. 25.—P. 93—104.
58. Kanterewicz E., Sanmarti R., Riba J. et al. Bezafibrate induced rhabdomyolysis // *Ann. Rheum. Dis.*—1992.—Vol. 51, № 4.—P. 536—538.
59. Karadi I., Romics L., Palos G. et al. Lp(a) lipoprotein concentration in serum of patients with heavy proteinuria of different origin // *Clin. Chem.*—1989.—Vol. 35, № 11.—P. 2121—2123.
60. Kasiske B.L., Velosa J.A., Halstenson S.E. et al. The effects of lovastatin in hyperlipidemia patients with the nephrotic syndrome // *Amer. J. Kidney Dis.*—1990b.—Vol. 25, № 1.—P. 8—15.
61. Keane W.F., Kasiske B.L., O'Donnell M.P. Lipids and progressive glomerulosclerosis. A model analogous to atherosclerosis // *Amer. J. Nephrol.*—1988.—Vol. 8.—P. 261—271.
62. Keane W.F., Peter J.V.St., Kasiske B.L. Is the aggressive management of hyperlipidemia in nephrotic syndrome mandatory? // *Kidney Int.*—1992.—Vol. 42, Suppl. 38.—P. 134—141.
63. Klahr S., Schreiner G., Ichikawa J. The progression of renal disease // *New Engl. J. Med.*—1988.—Vol. 318, № 25.—P. 1657—1665.
64. Lazarus J.M., Denker B.M., Owen W.F. Hemodialysis / *The Kidney* Ed. by B.M.Brenner, 5th ed.—Philadelphia: W.B.Saunders Company, 1996.—Vol. 2.—P. 2424—2506.
65. Lindner A., Charra B., Sherrard D.J., Scribner B.H. Accelerated atherosclerosis in prolonged maintenance hemodialysis // *New Engl. J. Med.*—1974.—Vol. 290, № 13.—P. 697—701.
66. Lippel K., Tyroler H.A., Eder H. et al. Relationship of hypertriglyceridemia to atherosclerosis // *Atherosclerosis.*—1981.—Vol. 1, № 6.—P. 406—417.
67. Lowrie E.G., Lazarus J.M., Hampers C.L., Merrill J.P. Cardiovascular disease in dialysis patients // *New Engl. J. Med.*—1974.—Vol. 290, № 13.—P. 737—738.
68. Ma K.W., Greene E.L., Raji L. Cardiovascular risk factors in chronic renal failure and hemodialysis populations // *Amer. J. Kidney Dis.*—1992.—Vol. 19, № 6.—P. 505—513.
69. Makoff R., Dwyer J., Rocco M.V. Folic acid, pyridoxine, cobalamin and homocysteine and their relationship to cardiovascular disease in end-stage renal disease // *J. Renal. Nutr.*—1996.—Vol. 6, № 11.—P. 2—11.
70. Mallick N.P., Short C.D. The nephrotic syndrome and ischemic heart disease // *Nephron.*—1981.—Vol. 27, № 2.—P. 54—57.
71. Man N.K., Zingroff J., Jungers P. Long-term hemodialysis // 1995 Kluwer Academic Publishers. The Netherlands.—P. 128.
72. Mashio G., Oldrizzi L., Rugio C. et al. Effect of dietary manipulation on the lipid abnormalities in patients with chronic renal failure // *Kidney Int.*—1991.—Vol. 31, Suppl. 5.—P. 70—72.
73. Massy Z.A., Guijarro C., Kasiske B.L. Plasma mevalonate and its importance in nephrology // *Nephrol. Dial. Transplant.*—1994.—Vol. 9, № 12.—P. 1716—1718.
74. Moorhead J.F., Chan M.K., El-Nahas M., Varghese Z. Lipid nephrotoxicity in chronic progressive glomerular and tubulo-interstitial disease // *Lancet.*—1982.—Vol. 2, № 8311.—P. 1309—1311.
75. Morrisson G. Metabolic effects of continuous ambulatory peritoneal dialysis // *Ann. Rev. Med.*—1989.—Vol. 40.—P. 163—172.
76. Olbricht C.J., Koch K.M. Persistent nephrotic syndrome, high cholesterol and mortality // *Nephron.*—1994.—Vol. 66, № 3.—P. 358—359.
77. O'Neal D., Lee P., Murphy B., Best J. Low-density lipoprotein particle size distribution in end-stage renal disease treated with hemodialysis or peritoneal dialysis // *Amer. J. Kidney Dis.*—1996.—Vol. 27, № 1.—P. 84—91.
78. Ordonez J.D., Hiatt R.A., Killebrew E.L., Fireman B.H. The increased risk of coronary heart disease associated with nephrotic syndrome // *Kidney Int.*—1993.—Vol. 44, № 3.—P. 638—642.
79. Pelegri A., Romero R., Senti M. et al. Effect of bezafibrate on lipoprotein(a) and triglyceride-rich lipoproteins, including intermediate-density lipoproteins, in patients with chronic renal failure receiving haemodialysis // *Nephrol. Dial. Transplant.*—1992.—Vol. 7, № 7.—P. 623—626.
80. Pettersson E.E., Rekola S., Berlund L. et al. Treatment of IgA nephropathy with omega-3-polyunsaturated fatty acids: prospective, double-blind, randomized study // *Clin. Nephrol.*—1994.—Vol. 41, № 4.—P. 183—190.
81. Rabelink A.J., Hene R.J., Erkelens D.W. et al. Effects of simvastatin and cholestyramine on lipoprotein profile in hyperlipidemia of nephrotic syndrome // *Lancet.*—1988.—Vol. 2, № 8624.—P. 1335—1338.
82. Radhakrishnan J., Appel A.S., Valeri A., Appel G.B. The nephrotic syndrome lipids, and risk factors for cardiovascular disease. // *Amer. J. Kidney Dis.*—1993.—Vol. 22, № 1.—P. 135—142.
83. Ravnkov U. Hypercholesterolemia does not cause coronary heart disease: evidence from the nephrotic syndrome // *Nephron.*—1994.—Vol. 66, № 3.—P. 356—357.
84. Rylance P.B., Gordge M.P., Saynor R. Fish oil modifies lipids and reduces platelet aggregability in haemodialysis patients // *Nephron.*—1986.—Vol. 43.—P. 196—202.
85. Sakemi T., Baba N. Effects of antihypertensive drugs on the progress of renal failure in hyperlipidemic Imai rats // *Nephron.*—1993a.—Vol. 63, № 3.—P. 323—329.
86. Sakemi T., Baba N. Effects of an angiotensin II receptor antagonist on the progression of renal failure in hyperlipidemic Imai rats // *Nephron.*—1993b.—Vol. 65, № 3.—P. 426—432.
87. Sakemi T., Baba N., Yohikawa Y. Angiotensin-converting enzyme inhibition attenuates receptor antagonist hypercholesterolemia and glomerular injury hyperlipidemic Imai rats // *Nephron.*—1992.—Vol. 62, № 3.—P. 315—321.
88. Saku K., Sata T., Naito S. et al. Apolipoproteins in human biopsied nephrotic kidneys // *Int. Urol. and Nephrol.*—1988.—Vol. 20.—P. 429—438.
89. Sandkamp M., Funke H., Schulte H. et al. Lipoprotein (a) is an independent risk factor for myocardial infarction at a young age // *Clin. Chem.*—1990.—Vol. 36, № 1.—P. 20—23.
90. Sanfelippo M.L., Swenson R.S., Reaven G.M. Reduction of plasma triglycerides by diet in subjects with chronic renal failure // *Kidney Int.*—1977.—Vol. 11.—P. 54—61.
91. Schmidt-Gayk H., Schmitt W., Grawunder C. et al. 25-Hydroxyvitamin D levels in nephrotic syndrome // *Lancet.*—1977.—Vol. 2, № 8029.—P. 105—108.
92. Schmitt Y., Schneider H. Die Einflüsse hoch ungesättigter Fettsäuren auf parameter des Lipoproteinstoffwechsels und der Rheologie bei Verabreichung an patienten unter chronischer Hamodialyse-behandlung // *Zeitschrift für Ernährungswissenschaft.*—1993b.—Vol. 32, № 3.—P. 209—218.
93. Study Group of the European Atherosclerosis society Strategies for the prevention of coronary heart disease: a policy statement of the European Atherosclerosis society // *Europ. Heart. J.*—1987.—Vol. 8, № 1.—P. 77—78.

94. Teplan V., Schuck O., Nadvornikova H. u. a. Stoffwechselverhalten bei patient mit chronischer Niereninsuffizienz unter diätetischer Langzeittherapie und substitution mit Ketoanalogen essentieller Aminosäuren // Z. Urol. und Nephrol.—1990.—Bd. 83, № 2.—S. 89—96.
95. Tolwalkar R.T., Kotchen T.A. Inhibition of renin by plasma linoleic acid // Amer. J. Med. Sci.—1988.—Vol. 296, № 3.—P. 192—197.
96. Tsakiris D., Simpson H.K.L., Jones E. et al. Report on management of renal failure in Europe, XXVI, 1995: rare disease in renal replacement therapy (RRT) in the EDTA registry // Abstracts XXXIIIrd Congress of the European Renal Association European dialysis and Transplant Association. June 18—21, 1996.—Amsterdam, The Netherlands.—P. 1—2.
97. Valeri A., Telfand J., Blum C., Appel J. Treatment of the hyperlipidemia of the nephrotic syndrome: A controlled trial // Amer. J. Kidney Dis.—1986.—Vol. 8, № 3.—P. 388—396.
98. van Gooz H., van der Horst M.L.C., Admosoerodjo J. et al. Apolipoproteins in experimental nephrotic syndrome // Kidney Int.—1992.—Vol. 42, № 5.—P. 1284—1285.
99. Vosnides G. Hyperlipemia in renal disease // Med. J. Austr.—1974.—Vol. 2, № 23.—P. 855.
100. Wanner C., Frammherz K., Horl W.H. Hyperproteinemia in chronic renal failure: pathophysiological and therapeutic aspects // Cardiology.—1991.—Vol. 42, № 78.—P. 202—217.
101. Warwick G.L., Packard C.J. Lipoprotein metabolism in the nephrotic syndrome // Nephrol. Dial. Transplant.—1993.—Vol. 8, № 5.—P. 385—396.
102. Washio M., Nanishi F., Okuda S. et al. Alpha tocopherol improves focal glomerulosclerosis in rats with adriamycin-induced progressive renal failure // Nephron.—1994.—Vol. 68, № 3.—P. 347—352.
103. Wass V., Cameron J.S. Cardiovascular disease and the nephrotic syndrome: The other side of the coin // Nephron.—1981.—Vol. 27, № 2.—P. 58—61.
104. Wass V.J., Chilvers C., Jarret R.J., Cameron J.S. Does the nephrotic syndrome increase the risk of cardiovascular disease? // Lancet.—1979.—Vol. 11, № 8144.—P. 664—667.
105. Wasserman J., Santiago A., Rifici V. Interactions of low density lipoprotein with rat mesangial cells // Kidney Int.—1989.—Vol. 35, № 5.—P. 1168—1174.
106. Watanabe Y., Ozaki I., Yoshida F. et al. A case of nephrotic syndrome with glomerular lipoprotein deposition with capillary ballooning and mesangiolytic // Nephron.—1989.—Vol. 51, № 2.—P. 265—270.
107. Weintraub M., Burstein A., Rasin T. et al. Severe defect in clearing postprandial chylomicron remnants in dialysis patients // Kidney Int.—1992.—Vol. 42, № 5.—P. 1247—1252.
108. Whayne T., Alampovic P., Carry M. et al. Plasma apolipoprotein B and VLDL-, LDL- and HDL-cholesterol as risk factors in the development of coronary artery disease in male patients examined by angiography // Atherosclerosis.—1981.—Vol. 39, № 3.—P. 411—424.
109. Wheeler D.C. Lipids (what is the evidence for their role in progressive renal disease? // Nephrol. Dial. Transplant.—1995.—Vol. 10, № 1.—P. 14—16.
110. Wheeler D.C., Fernando R.L., Gillett M.P.T. et al. Characterisation of the binding of low-density lipoproteins to cultured rat mesangial cells // Nephrol. Dial. Transplant.—1991.—Vol. 6, № 10.—P. 701—708.
111. Wheeler D.C., Varghese Z., Moorhead J.F. Hyperlipidemia in nephrotic syndrome // Amer. J. Nephrol.—1989.—Vol. 9, Suppl. 1.—P. 78—84.
112. Yamamoto A., Yamamura T., Kawaguchi A. et al. Triglyceride and glucose intolerance as a risk factor for coronary heart disease // Cardiology.—1991.—Vol. 78, № 3.—P. 185—193.
113. Yamasaki K., Yoshikawa Y. Effect of lipid-lowering agent or a high-cholesterol diet on focal glomerulosclerosis in hyperlipidemic rats // Lab. Anim. Sci.—1995.—Vol. 45, № 1.—P. 54—58.
114. Yang W.S., Kim S.B., Min W.K. et al. Atherogenic lipid profile and lipoprotein(a) in relation to serum albumin in haemodialysis patients // Nephrol. Dial. Transplant.—1995.—Vol. 10, № 9.—P. 1668—1671.
115. Yashiro M., Muso E., Shio H., Sasayama S. Amelioration of hypercholesterolemia by HMG-CoA reductase inhibitor (Pravastatin) improved platelet hyperaggregability in nephrotic patients // Nephrol. Dial. Transplant.—1994.—Vol. 9, № 12.—P. 1842—1843.
116. Yoshimura A., Inui K., Uda S. et al. HMG-GA reductase inhibitor suppresses initial macrophage infiltration and PDGF-induced mesangial cell proliferative nephritis in vivo // J. Amer. Soc. Nephrol.—1994.—Vol. 5.—P. 789 [Abstr.].

Поступила в редакцию 19.06.98 г.

© Я.Ф.Зверев, В.М.Брюханов, 1998
УДК 615.254.1.065:616.61

Я.Ф.Зверев, В.М.Брюханов

НЕФРОТОКСИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ СОВРЕМЕННЫХ ДИУРЕТИКОВ

Ya.F.Zverev, V.M.Bryukhanov

NEPHROTOXIC ACTION OF MODERN DIURETICS

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

Ключевые слова: диуретики, нефротоксичность, тубулоинтерстициальная нефропатия, карцинома почки.

Key words: diuretics, nephrotoxicity, tubulo-interstitial nephropathy, renal carcinoma.

Диуретическая терапия широко применяется при различных заболеваниях почек. Достаточно назвать нефротический синдром, острую и хроническую почечную недостаточность. Вместе с тем, начиная с 80-х годов, стало ясно, что большинство современных диуретиков способны при определенных условиях оказывать нефротоксическое действие.

К таким эффектам относится проявление лекарственной болезни, морфологически характеризующееся развитием интерстициального нефрита. Заболевание обычно носит транзиторный характер с восстановлением функции почек вскоре после отмены препарата, однако в ряде случаев может привести к развитию острой почечной недостаточности (ОПН). Так, назначение фуросемида на протяжении 2–3 нед больным с гломерулонефритом приводило к ОПН у 22 из 692 пациентов [3]. Подобное побочное действие фуросемида неоднократно отмечалось и другими авторами. Повреждения почек замечены также при использовании этакриновой кислоты, ацетазоламида, тикриинафена, триамтерена, гидрохлортиазида, музолимина. Параллельно выяснилось, что диуретики способны усиливать нефротоксичность других лекарственных средств. Например, тиазидовые диуретики, фуросемид и этакриновая кислота повышают нефротоксичность цеполина, гентамицина, рентгеноконтрастных препаратов, кортикостерона, а также калийсберегающих диуретиков.

Перед обсуждением механизмов нефротоксичности диуретиков уместно, хотя бы вкратце, рассмотреть характер почечной патологии, возникающей при их применении. Давно известно, что препараты различных групп (нестероидные противовоспалительные средства, ряд антибиотиков, сульфаниламиды, цитостатики и др.) способны вызывать характерные повре-

ния почечной стромы с вовлечением канальцев и интерстициальной ткани, что морфологически соответствует картине так называемого тубулоинтерстициального нефрита (ТИН). Исследование биоптатов 20 больных с лекарственным поражением почек показало наличие признаков мембранозного гломерулонефрита, который у 6 пациентов был вызван приемом препаратов золота, у 4 — пенициллина, у 3 — каптоприла и у 7 — диуретиков [30]. При этом основные патоморфологические признаки, отличающие возникший нефрит от первичного, заключались в отсутствии тотального поражения клубочков и наличии субэпителиальных и мезангиальных отложений. Описанное поражение почек бывает острым и хроническим и характеризуется развитием иммунного воспаления с деструкцией канальцев в ответ на первичное повреждение базальной тубулярной мембраны иммунными комплексами [8]. Некоторые авторы вводят более широкое понятие «тубулоинтерстициальные нефропатии», включающее, наряду с иммунновоспалительными, также метаболические и токсические повреждения почек без четкого воспалительного компонента [10]. Исходом острого нефрита является, как правило, обратимая ОПН, хронического — развитие склеротических процессов [13].

В патогенезе тубулоинтерстициального нефрита основную роль играет повреждение клеток проксимальных почечных канальцев, возникающее в процессе реабсорбции токсического продукта. На базальной мембране происходит фиксация антигенных субстратов с последующим развитием иммунного воспаления стенки канальцев [4, 11]. В патологический процесс вовлекаются также и клубочки вследствие развития токсической коагулопатии с образованием нерастворимых фибринсодержащих отложений в капсуле Шумлянского—Боумана [6].

Переходя к рассмотрению нефротоксического эффекта диуретиков, уместно процитировать проф. Б.И.Шулутко [12]: «... Разве не поразительно, что хронические лекарственные поражения почек замыкаются в кругу анальгетиков, сульфаниламидов... Даже в широко известном перечне причин развития хронического интерстициального нефрита Т.Murray и M.Goldberg (1975) лекарственный генез коснулся только анальгетиков и составил 20% от всех случаев указанного заболевания...». Анализ литературы показывает, что к оставшимся «незаслуженно забытым» 80% случаев относятся и лекарственные поражения почек, вызываемые диуретиками.

Нефротоксичность диуретиков показана в основном в клинике, хотя встречаются и экспериментальные наблюдения. У крыс, например, было обнаружено нефротоксическое действие больших доз фуросемида, этакриновой кислоты, пиретанида, музолимина, триамтерена и амилорида.

Возвращаясь в клинику, подчеркнем, что чаще поражение почек происходит в результате длительного (от 2 нед до 6 мес) приема мочегонных препаратов. У больных появляются признаки ОПН в виде роста плазменной концентрации креатинина, падения его почечного клиренса, олигурии, миоглобинурии. Морфологическая картина при этом соответствует диагнозу интерстициального нефрита и характеризуется воспалительным процессом в интерстиции с образованием гранулематозной ткани. В эксперименте показано, что в условиях длительного введения фуросемида активизируется процесс образования межклеточных компонентов соединительной ткани, что может служить одной из причин развития склероза в почечном сосочке [7]. После прекращения приема диуретиков функция почки рано или поздно (недели, месяцы) возвращается к исходному состоянию, хотя в некоторых случаях полного восстановления может и не происходить.

Примечательно, что прямые попытки обнаружить присутствие иммунных комплексов в описываемых ситуациях были, как правило, безрезультатными, что породило самые различные объяснения. Так, по мнению одних авторов [3], это может быть обусловлено одновременным применением диуретиков с иммунодепрессивными препаратами. Другие считают, что главенствующая роль в патогенезе описываемого побочного эффекта принадлежит изменениям клеточного иммунитета. С утверждением о преобладании клеточных механизмов согласны И.Е.Тареева и И.Р.Лазовскис [10], отметившие, что лишь у $1/3$ больных с острой тубулоинтерстициальной нефропатией удается выявить им-

муноглобулины. Так что, скорее всего, при применении диуретиков развивается, согласно классификации В.В.Серова и соавт. [8], тубулоинтерстициальный нефрит иммуноклеточного генеза.

Одной из основных причин нефротоксичности диуретиков, по всей видимости, являются их метаболические эффекты, среди которых особого внимания заслуживает гиперурикемия. Для такого утверждения имеется целый ряд оснований. С одной стороны, известно, что нарушения метаболизма и почечного транспорта уратов являются одной из причин хронического интерстициального нефрита и нефропатии, а поражения почек выявляются у 75% пациентов с гиперурикемией [9, 10]. С другой стороны, давно установленным является факт гиперурикемического действия многих диуретиков. В условиях гиперурикемии в почках встречаются 2 типа изменений: круглоклеточная инфильтрация интерстициальной ткани с развитием ее фиброза, атрофии канальцев и сосудистого склероза, а также накопление кристаллов солей мочевой кислоты в интерстиции, просвете дистальных канальцев и собирательных трубок. Нарушение почечного транспорта уратов может приводить к внутриканальцевым отложениям их кристаллов, закупорке мочеточников, а также к нефротоксическому действию гиперурикемии как таковой. Так, выяснено, что из 54 пациентов с гиперурикозурией у 48 зарегистрированы проявления уратной нефропатии, а в большинстве почечных биоптатов выявлялись тубулоинтерстициальные изменения, характерные для различных типов гломерулонефрита [5]. Очевидно, что именно с увеличением содержания мочевой кислоты в почках связана нефротоксичность урикозурического диуретика тикридинафена [21].

Из других метаболических нарушений, способствующих лекарственному повреждению почек, следует отметить метаболический ацидоз. Этим, возможно, объясняется развитие ОПН в результате приема ингибиторов карбоангидразы. Так, назначение ацетазоламида пациенту с глаукомой привело к быстрому появлению симптомов ОПН [32]. В другом случае уже через 2 ч после приема 250 мг ацетазоламида развивалась массивная гематурия как один из предшественников ОПН [37]. Метаболический ацидоз часто возникает при использовании ингибиторов карбоангидразы. Ацидоз же является одной из причин возникновения тубулоинтерстициальных поражений почек. Считается, что механизм развития нефрита в условиях ацидоза обусловлен нарушением почечной микроциркуляции, что ведет к стазу и гипоксии, в результате чего

повышается проницаемость капилляров и развивается интерстициальный отек [6].

Не следует считать, однако, что ацидоз — это единственная причина нефротоксичности ингибиторов карбоангидразы. В опытах на крысах длительное введение ацетазоламида приводило к появлению ряда морфологических признаков нарушения почечной функции [29]. Эти признаки определялись в почечном сосочке и характеризовались накоплением плотных вторичных лизосом в эпителии, эндотелии и интерстициальных клетках, что, по мнению авторов, было обусловлено дефицитом калия, развившимся в результате действия диуретика. Действительно, если дефицит электролита предупреждался добавлением хлорида калия к питьевой воде, описанные морфологические изменения проявлялись в значительно меньшей степени. Примечательно, что в данном случае главную роль играло, по-видимому, внутриклеточное содержание иона, поскольку возмещение потерь калия не приводило к существенному росту его плазменного содержания.

Здесь необходимо отметить другой важный фактор, способствующий развитию лекарственного поражения почек. Этим фактором является нарушение электролитного баланса, столь характерное для применения мочегонных препаратов. В первую очередь это касается изменений содержания ионов кальция, калия и натрия в плазме крови и почечных клетках. Одной из причин тубулоинтерстициальных нефропатий является нефрокальциноз, возникающий как следствие гиперкальциурии. Примечательно, что осаждение кальция в просвете канальцев, кроме нефропатии, способствует образованию почечных камней. Случаи нефрокальциноза и уролитиаза отмечены при приеме петлевых диуретиков и ингибиторов карбоангидразы. При применении фуросемида, например, нефрокальциноз обусловлен нарушением почечной реабсорбции кальция и развитием гиперкальциурии, в результате чего концентрация этого электролита в клетках канальцев увеличивается. У 7 из 11 недоношенных детей в ходе лечения гидроцефалии фуросемидом развился нефрокальциноз с образованием почечных камней [34]. Подобная картина наблюдалась и другими исследователями при назначении фуросемида детям. Эти клинические данные подтвердились и в опытах на животных. Так, длительное введение диуретика новорожденным крысам позволило уже в первые 2 нед выявить признаки нефрокальциноза, которые не исчезали полностью в течение последующих 12 нед несмотря на отмену препарата [14]. Если же в аналогичных условиях с помощью специальной диеты не допускалось истощения запасов натрия, то

нефрокальциноз не развивался [18]. Аналогичные результаты ранее были получены и другими авторами, когда возмещение или предупреждение потерь электролитов позволяло избежать нефротоксического эффекта диуретиков у экспериментальных животных [17]. Эти данные указывают на важную роль сохранения общего баланса электролитов в предупреждении почечных поражений.

Прием ингибиторов карбоангидразы ацетазоламида и метазоламида также иногда чреват развитием нефрокальциноза. Попутно заметим, что при этом возрастает риск образования почечных камней вследствие ацидоза и подщелачивания мочи. Действительно, в ряде работ зафиксировано развитие уролитиаза при длительном использовании ингибиторов карбоангидразы для лечения глаукомы и постгеморрагической гидроцефалии у недоношенных детей [31, 34]. В одном наблюдении длительный прием ацетазоламида больными с миотонией и периодическими параличами приводил к образованию почечных камней у 3 из 20 пациентов, что потребовало хирургического лечения и проведения литотрипсии [35].

Определенное значение в развитии ТИН может иметь гипокалиемия, возникающая при приеме многих диуретиков. Существует мнение, что в условиях гипокалиемии в первую очередь происходит повреждение эпителия проксимальных канальцев, а не интерстиция, т. е. — это, скорее, тубулопатия, чем тубулоинтерстициальный нефрит [10].

Следует отметить, что к факторам, способствующим развитию ТИН, относятся не только дефицит ряда электролитов в организме, но и их избыток, например, гиперкалиемия [1, 6, 12]. Вполне возможно, что именно с развитием гиперкалиемии связана нефротоксичность калийсберегающих диуретиков амилорида, триамтерена, а также спиронолактона.

Ряд клиницистов ведущую роль в развитии лекарственного нефрита отводят гипонатриемии и гиповолемии, развивающимся в результате применения диуретиков [2, 3]. По мнению приведенных авторов, в этом случае может возникать преренальная ОПН нередко без дополнительного поражения почек, особенно на первых стадиях болезни. ОПН обусловлена снижением клубочковой фильтрации с последующим увеличением уровня сывороточного креатинина. Если же прием диуретиков продолжается, нарушения почечной гемодинамики приводят к переходу преренальной ОПН в ренальную с развитием ишемического тубулярного некроза. С этим предположением перекликается мнение о важной роли снижения почечного кровотока в патогенезе развития ОПН. По некоторым

данным, этому способствуют следующие факторы: пожилой возраст, тяжелая физическая нагрузка, гипертензия, хроническая почечная недостаточность, а также применение диуретиков и препаратов, нарушающих синтез простагландинов (нестероидные противовоспалительные средства). Указанные факторы или их сочетания у некоторых людей приводят к уменьшению эффективного циркуляторного объема, снижению почечного кровотока и развитию ишемии почки. В моче обнаруживаются эритроциты, а при биопсии почки — признаки острого некроза канальцев [33].

Упомянем, наконец, и о возможности, указанной в обзоре В.Г.Пищулиной и соавт. [6]. Авторы отмечают нефротоксичность тиоловых ядов, которая обусловлена взаимодействием с сульфгидрильными группировками различных ферментов, что приводит к развитию некроза почечных канальцев. С помощью такого механизма вполне можно объяснить нефротоксичность диуретика этакриновой кислоты, являющегося, что хорошо известно, ингибитором тиоловых ферментов, в том числе и в почках. Здесь следует отметить и другой вероятный механизм нефротоксического действия этакриновой кислоты, хорошо укладывающийся в рамки недавно высказанной гипотезы D.A.Koeschel и соавт. [22]. Согласно этой гипотезе, нефротоксичность ряда ксенобиотиков обусловлена наличием в структуре препаратов двух химических группировок. Одна из них, карбоксильная, обеспечивает накопление продукта в клетках проксимальных канальцев в пределах известной системы секреторного транспорта органических анионов. Вторая часть молекулы, алкилирующая, обуславливает процесс алкилирования компонентов клеток канальцев, что и приводит к их деструкции. Особенности химического строения этакриновой кислоты позволяют предположить, что нефротоксичность этого диуретика обусловлена вышеприведенным механизмом.

Заканчивая обзор, посвященный нефротоксичности диуретиков, нельзя не упомянуть о серии недавно появившихся публикаций, касающихся возможной канцерогенности мочегонных препаратов. Статистические исследования, проведенные в различных странах в первой половине 90-х годов на значительном фактическом материале, показали, что у лиц, длительно принимавших диуретики, риск возникновения почечной клеточной карциномы значительно возрастает [16, 20, 23, 25, 27]. При этом прослеживалось более частое поражение почечной паренхимы, а также более высокая частота рака у женщин, сравнивая по степени риска с курением и ожирением [28]. По мнению других авто-

ров, выявленная связь не ограничивается какой-то конкретной группой мочегонных препаратов, не зависит от пола, курения и массы тела, а риск возрастает с увеличением длительности приема диуретиков [36].

Исследования, проведенные в Национальном институте рака (США), позволили несколько конкретизировать проблему. Выяснилось, что риск развития рака почки появляется лишь в условиях длительного использования диуретиков (как и других антигипертензивных средств) для лечения гипертонической болезни. Возник вопрос: не является ли сама гипертензия предрасполагающим моментом развития карциномы? На повестке дня — трудная задача: дифференцировать возможные факторы риска, среди которых гипертоническая болезнь, диуретики, другие антигипертензивные средства. Пока нельзя сказать, что задача успешно решена и выявлен один (если он существует) такой фактор. Установлено, что сама по себе гипертензия на 40—50% увеличивает число заболевших, хотя все же сочетание гипертонической болезни с приемом диуретиков или других антигипертензивных препаратов в большей степени повышает риск появления опухоли [15, 26]. В совсем недавно опубликованной работе также показана обязательность сочетания гипертензии с приемом препаратов [19]. При этом авторами, с одной стороны, не выявлено достоверного риска возникновения заболевания у гипертоников, не принимавших антигипертензивные средства. С другой стороны, отсутствовала связь между появлением опухоли и применением диуретиков на фоне нормального исходного АД. При сочетании обоих факторов риск возрос в 2,5 раза.

Еще раз подчеркнем, что приведенные сведения основаны исключительно на данных статистики и требуют к себе осторожного отношения. Исследования в этом направлении, очевидно, будут продолжены. Отметим лишь, что сегодня стали появляться сведения о возможном сочетании гипертензии и приема антигипертензивных средств (в том числе и диуретиков) с возникновением рака почечных лоханок и мочеточников [24].

ЛИТЕРАТУРА

1. Балкаров И.М., Полянцева Л.Р., Мухин Н.А. и др. Острые нефрологические ситуации в практике врача // Тер. арх.—1990.—Т. 62, № 6.—С. 133—139.
2. Милованов Ю.С., Тареева И.Е., Кутырина И.М., Комягин Ю.В. Острая почечная недостаточность у больных хроническим гломерулонефритом // Тер. арх.—1992 — Т. 64, № 6.—С. 32—35.
3. Милованов Ю.С., Николаев А.Ю., Трофимова Е.И., Дзгоева Ф.У. Острая почечная недостаточность у больных

гломерулонефритом, связанная с применением фуросемида // *Клин. мед.*—1995.—Т. 73, № 3.—С. 90—93.

4. Минкин Р.Б. Болезни почек.—СПб.: Дорваль, 1994.—168 с.

5. Мухин Н.А., Балкаров И.М., Лебедева М.В. и др. Уратная нефропатия — от «бессимптомной» гиперурикозурии до хронического гемодиализа // *Нефрология*.—1997.—Т. 1, № 3.—С. 7—10.

6. Пищулина В.Г., Луцкий И.М., Лебедев В.П., Бельмер С.В. Нефропатии при острых лекарственных интоксикациях // *Педиатрия*.—1986.—№ 9.—С. 64—67.

7. Салихов Б.Н., Хамраев А. Характеристика интерстициальных клеток при стимуляции продукции простагландинов лазиксом // *Бюл. exper. биол.*—1991.—Т. 111, № 1.—С. 46—48.

8. Серов В.В., Варшавский В.А., Куприянова Л.А., Прокурнева Е.П. Тубулоинтерстициальный нефрит // *Тер. арх.*—1985.—Т. 57, № 6.—С. 15—19.

9. Синяченко О.В., Дядык А.И., Николенко Ю.И., Василенко И.В. Гиперурикемия как фактор риска нефропатии при подагре // *Тер. арх.*—1988.—Т. 60, № 1.—С. 97—101.

10. Тареева И.Е., Лазовский И.Р. Тубулоинтерстициальные нефропатии // *Тер. арх.*—1985.—Т. 57, № 6.—С. 20—25.

11. Шишкин А.Н. Особенности течения острого интерстициального нефрита // *Тер. арх.*—1985.—Т. 57, № 6.—С. 25—28.

12. Шулюто Б.И. Вторичные нефропатии. Клинико-морфологическое исследование.—Л.: Медицина, 1987.—208 с.

13. Шулюто Б.И., Цыкин Д.Б. Хронический тубулоинтерстициальный нефрит (структура, вопросы патогенеза, клиника, морфология) // *Тер. арх.*—1985.—Т. 57, № 6.—С. 28—32.

14. Alon U.S., Kaplan R.A., Gratny L.L., Nichols M.A. Histological long-term outcome of furosemide-induced nephrocalcinosis in the young rat // *Pediatr. Nephrol.*—1996.—Vol. 10, № 2.—P. 191—194.

15. Chow W.H., McLaughlin J.K., Mandel J.S. et al. Risk of renal cell cancer in relation to diuretics, antihypertensive drugs, and hypertension // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*—1995.—Vol. 4, № 4.—P. 327—331.

16. Finkle W.D., McLaughlin J.K., Rasgon S.A. et al. Increased risk of renal cell cancer among women using diuretics in the United States // *Cancer Causes Control.*—1993.—Vol. 4, № 6.—P. 555—558.

17. Garthoff B., Hoffmann K., Luckhaus G., Thureau K. Adequate substitution with electrolytes in toxicological testing of «loop» diuretics in the dog // *Toxicol. Appl. Pharmacol.*—1982.—Vol. 65, № 2.—P. 191—202.

18. Gratny L.L., Ringer K., Hall R.T., Alon U.S. Salt supplementation, growth and nephrocalcinosis in the furosemide-treated weanling rat // *Biol. Neonate.*—1997.—Vol. 71, № 1.—P. 37—45.

19. Heath C.W.Jr., Lally C.A., Calle E.E. et al. Hypertension, diuretics and antihypertensive medications as possible risk factors for renal cell cancer // *Amer. J. Epidemiol.*—1997.—Vol. 145, № 7.—P. 607—613.

20. Hiatt R.A., Tolom R., Quesenberry C.P.Jr. Renal cell carcinoma and thiazide use: a historical case-control study (California, USA) // *Cancer Causes Control.*—1994.—Vol. 5, № 4.—P. 319—325.

21. Hubbell F.A., Weber M.A., Megaffin B.B., Brewer D.D. Acute reversible renal impairment produced by a uricosuric diuretic // *West. J. Med.*—1980.—Vol. 133, № 5.—P. 444—446.

22. Koechel D.A., Krejci M.E., Bretz N.S. 4-Maleimidohippuric acid — a tailor-made, direct site-specific nephrotoxin: effects on renal function and ultrastructure in pentobarbital anesthetized dogs // *Toxicology*.—1995.—Vol. 96, № 2.—P. 115—126.

23. Kreiger N., Marrett L.D., Dodds L. et al. Risk factors for renal cell carcinoma: results of a population-based case-control study // *Cancer Causes Control.*—1993.—Vol. 4, № 2.—P. 101—110.

24. Liaw K.L., Linet M.S., McLaughlin J.K. et al. Possible relation between hypertension and cancer of the renal pelvis and ureter // *Int. J. Cancer.*—1997.—Vol. 70, № 3.—P. 265—268.

25. Lindblad P., McLaughlin J.K., Mellemgaard A., Adami H.O. Risk of kidney cancer among patients using analgetics and diuretics: a population-based cohort study // *Int. J. Cancer.*—1993.—Vol. 55, № 1.—P. 5—9.

26. McLaughlin J.K., Chow W.H., Mandel J.S. et al. International renal-cell cancer study. VIII. Role of diuretics, other anti-hypertensive medications and hypertension // *Int. J. Cancer.*—1995.—Vol. 63, № 2.—P. 216—221.

27. Mellemgaard A., Moller H., Olsen J.H. Diuretics may increase risk of renal cell carcinoma // *Cancer Causes Control.*—1992.—Vol. 3, № 4.—P. 309—312.

28. Mellemgaard A., Niwa S., Mehl E.S. et al. Risk factors for renal cell carcinoma in Denmark: role of medication and medical history // *Int. J. Epidemiol.*—1994.—Vol. 23, № 5.—P. 923—930.

29. Owen R.A., Durand-Cavagna G., Molon-Noblot S. et al. Renal papillary cytoplasmic granularity and potassium depletion induced by carbonic anhydrase inhibitors in rats // *Toxicol. Pathol.*—1993.—Vol. 21, № 5.—P. 449—455.

30. Pospishil' I. u. A. Pathohistologic and ultrastructural features of drug-induced membranous glomerulonephritis // *Arch. Patol.*—1996.—Vol. 58, № 5.—P. 52—56.

31. Rivalan J., Chevet D., Le Pagamp P. et al. Renal lithiasis a logical complication of long-term treatment of glaucoma with a carbonic anhydrase inhibitor // *Ann. Med. Intern. (Paris)*.—1989.—Vol. 140, № 5.—P. 419—420.

32. Rossert J., Rondeau E., Jondeau G. et al. Tamm-Horsfall protein accumulation in glomeruli during acetazolamide-induced acute renal failure // *Amer. J. Nephrol.*—1989.—Vol. 9, № 1.—P. 56—57.

33. Sanders L.P. Exercise-induced acute renal failure associated with ibuprofen, hydrochlorothiazide, and triamterene // *J. Amer. Soc. Nephrol.*—1995.—Vol. 5, № 12.—P. 2020—2023.

34. Stafstrom C.E., Gilmore H.E., Kurten P.S. Nephrocalcinosis complicating medical treatment of posthemorrhagic hydrocephalus // *Pediatr. Neurol.*—1992.—Vol. 8, № 3.—P. 179—182.

35. Tawil R., Moxley R.T.3d, Griggs R.C. Acetazolamide-induced nephrolithiasis: implications for treatment of neuromuscular disorders // *Neurology*.—1993.—Vol. 43, № 6.—P. 1105—1106.

36. Weinmann S., Glass A.G., Weiss N.S. et al. Use of diuretics and other antihypertensive medications in relation to the risk of renal cell cancer // *Amer. J. Epidemiol.*—1994.—Vol. 140, № 9.—P. 792—804.

37. West A.E. Hematuria in acetazolamide (Diamox) therapy // *Crit. Care Med.*—1982.—Vol. 10, № 3.—P. 197.

Поступила в редакцию 26.02.98 г.

© К.М.Сергеева, Н.Ф.Шапошникова, 1998
УДК 616.839-07:616.611-002-08-053.2/.5

К.М.Сергеева, Н.Ф.Шапошникова

РЕАКЦИЯ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТЕ У ДЕТЕЙ. СООБЩЕНИЕ I

K.M.Sergeeva, N.F.Shaposhnikova

REACTION OF THE VEGETATIVE NERVOUS SYSTEM IN GLOMERULONEPHRITIS IN CHILDREN. COMMUNICATION I

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

РЕФЕРАТ

Проведено исследование реакций вегетативной нервной системы в динамике у детей 4—15-летнего возраста, больных острым и хроническим гломерулонефритом. Оценка состояния вегетативной нервной системы проведена с использованием 29 клинических признаков, исследованием кардиоинтервалограммы (КИГ) и с использованием клиноортостатической пробы (КОП). Показано, что при отсутствии клинических признаков патологии ВНС у больных гломерулонефритом имеются признаки дистонии, определяемые с помощью КИГ и КОП. Выявлена зависимость функциональных параметров вегетативной нервной системы от характера течения заболевания, степени активности, периода развития гломерулонефрита и проводимой терапии.

Ключевые слова: гломерулонефрит, вегетативная нервная система, возраст, характер течения, лечение.

ABSTRACT

Reaction of the vegetative nervous system in dynamics was investigated in children aged 4—15 years having acute and chronic glomerulonephritis. The state of the vegetative nervous system was assessed using 29 clinical symptoms, analysis of cardiointervalogram (CIG) and using clinooorthostatic probe (COP). It was shown that glomerulonephritis patients having no clinical symptoms of a pathology of the vegetative nervous system still have signs of dystonia detected with the help of CIG and COP. The functional parameters of the vegetative nervous system were found to depend upon the character of the disease course, upon the period of the development of glomerulonephritis and treatment.

Key words: glomerulonephritis, vegetative nervous system, age, character of the course, treatment.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время все большее внимание исследователей привлекает изучение интегрального функционирования систем. В.Г.Бабаева [2] указывает, что у высших животных имеются три основные системы регуляции: нервная, эндокринная, иммунная. Они, наряду с более древними формами регуляции, осуществляемыми посредством клеточных контактов и гуморальных веществ негормональной природы, должны принимать участие в сохранении морфологического статуса организма, следовательно, и в регенерации, вызванной нарушением этого статуса.

Общий адаптационный синдром имеет определенные и хорошо известные стадии: реакция тревоги, во время которой сопротивление организма понижается, а затем включаются защитные механизмы; стадия сопротивления (ре-

зистентности), когда напряжением функционирования систем достигается приспособление организма в соответствии с новыми условиями; стадия истощения, в которой выявляется несостоятельность защитных механизмов и нарастает нарушение согласованности жизненных функций. Стадия истощения означает утрату полноценной способности к адаптации [4, 5, 16]. Морфологическая и функциональная слабость системы может быть врожденной или приобретенной [1]. Блок адаптационных механизмов ведет к развитию болезни [8, 17]. Различаются следующие состояния адаптации: удовлетворительная, неудовлетворительная, состояние срыва адаптации (это состояние предболезни и начальных проявлений болезни) [5, 20]. Так как развитие адаптационного синдрома при стрессе любой этиологии, в том числе вызванным поступлением антигена в сенсibilизированный

организм, начинается с активации симпатoadреналовой системы и, в первую очередь, с активации симпатического отдела вегетативной нервной системы. Исследование состояния нервной системы необходимо в ранней диагностике стрессорной реакции [5, 6].

С аппаратом регуляции стрессорной реакции тесно связана нейрорефлекторными и нейрогуморальными механизмами управление кровообращением, вследствие чего характер изменений в управлении кровообращением отражает информационные потоки, происходящие в организме [5, 19]. Поэтому исследование ритма сердца рекомендуется применять с целью оценки состояния адаптации организма в целом [4, 11, 18]. Существует три уровня управления ритмом сердца: 1-й — на уровне системы: организм — внешняя среда (центральный уровень); 2-й — на уровне системы: организм — симпатический отдел нервной системы (ЦНС — ВНС); 3-й — на уровне автономного управления (синусовый узел) [9]. Благодаря многочисленным связям с вегетативными центрами, мозжечком, корой больших полушарий головного мозга, синусовый узел обладает широким диапазоном реагирования и, тем самым, способен в кратчайшее время ответить на воздействие физиологического стимула или стрессорного фактора. При нормальном функционировании синусовый узел выбирает адекватное конкретной ситуации значение ритма сердца. Следует отметить, что в понятие «значения ритма» входят не только частота сердечных сокращений, продолжительность интервалов R—R, но и их последовательность. Глубокое и всестороннее изучение указанных характеристик составляет область математического анализа синусового сердечного ритма, раскрывающего сущность разнообразных перестроек организма в процессе адаптационно-компенсаторного реагирования [7]. Наиболее яркие результаты получены при клиноортостатических воздействиях [7]. Выделение и обозначение патологических вариантов клиноортостатической пробы (КОП) основано на выраженности симпатико-адреналовой реакции во время ортостаза, которая может быть избыточной и недостаточной [7]. Выделяют 5 патологических вариантов КОП: с избыточным включением симпатoadреналовой системы (гиперсимпатико-тонический); с недостаточным включением симпатико-адреналовой системы (асимпатико-тонический, гипердиастилический); смешанный вариант (симпатико-астенический, астеносимпатический). По показателям минутного объема гиперсимпатико-тонический и частично астеносимпатический вариант КОП соответствуют избыточному, а остальные — недостаточному вегетативному обеспечению. Запись

кардиоинтервалограммы (КИГ) при проведении КОП (исходном и в вертикальном положении) с расчетом индекса напряжения позволяет оценить вегетативную реактивность [7]. Выделены 3 варианта реактивности: нормальный (симпатико-тонический); гиперсимпатико-тонический; асимпатико-тонический в зависимости от индекса напряжения в покое. У детей с повышенным исходным тонусом симпатического отдела ВНС она не подключается дополнительно при переходе в вертикальное положение, дети с исходным ваготоническим тонусом и дистонией обнаруживают гиперсимпатико-тоническую реактивность. Простота и доступность КОП, ее высокая информативность в выявлении скрытой вегетативной дисфункции сосудистой гиперреактивности делают ее наиболее удобной для использования в педиатрической практике [7].

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 [15].

Анализ литературы показал, что имеются немногочисленные публикации о состоянии вегетативной нервной системы при гломерулонефрите у детей, основанные на изучении клинических проб, содержания адреналина и норадреналина крови и мочи и холинэстеразы крови [10] и оценки ВНС по результатам исследования КИГ [19].

Задачей настоящего исследования явилось изучение состояния вегетативной нервной системы при гломерулонефрите у детей в различные периоды заболевания.

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 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 частота дыхания. Для характеристики вегетативного гомеостаза определяли кардиоинтервалографию (КИГ) в покое и при нагрузке клинортогностическую пробу (КОП). Кардиоинтервалографию проводили по общепризнанной методике [4, 7, 12]. 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; ΔХ — вариационный размах, отражающий уровень активности парасимпатического звена ВНС; АМо/ΔХ — соотношение амплитуды моды и вариационного размаха, характеризующие баланс симпатических и парасимпатических влияний на сердце; АМо/Мо — соотношение амплитуды моды и моды, указывающее на реализующий путь центрального стимулирования (нервный или гуморальный) [7, 12]; ВПР — вегетативный показатель ритма — Мо/ΔХ, отражающий изменения тонуса ВНС (при ваготомии он уменьшается, при симпатикотомии — увеличивается) [13]; ИН — индекс напряжения, информирующий о напряжении компенсаторных механизмов организма, уровне функционирования центрального контура регуляции ритма сердца [3]. 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.

Исследования состояния ВНС проведены в динамике: в острый период, период обратного развития симптомов и стадию ремиссии, а также через 6—8 мес от начала активного процесса.

При обработке цифровых данных использовали расчет средней арифметической — $\bar{X}$, t-критерий Стьюдента, r — коэффициент корреляции Браве—Пирсона, точное выполнение значимости различий долей по методу углового

преобразования Фишера. Уровень достоверности принимался равным 0,05 и 0,01.

Нормальный тонус ВНС (нормотония) диагностировали при значениях показателей КИГ, близких к таковым у здоровых детей. Состояние напряжения симпатического отдела характеризовалось увеличением значений АМо, ИН при уменьшении показателей Мо и ΔХ. Выделяли также следующие функциональные состояния: перенапряжение, срыв регуляции и истощение регуляторных механизмов. Для перенапряжения симпатического отдела ВНС характерно при сохраняющейся высокой АМо разнонаправленное изменение ΔХ и Мо, а именно: ΔХ 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 Х 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 ΔХ и Мо.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Показатели КИГ в покое и при КОП у детей дошкольного возраста в зависимости от характера течения гломерулонефрита в активной стадии заболевания представлены в табл.1.

Анализ показателей выявил достоверное увеличение АМо и ИН у детей с острым ГН в покое и при КОП, причем при нагрузке эти показатели более выражены, что соответствует состоянию напряжения регуляторных механизмов ВНС. При хронизации процесса АМо и ИН снижаются, при этом отмечено опережающее увеличение Мо и ΔХ, особенно выраженное в покое, что характеризует снижение влияния симпатического отдела и усиление влияния гуморального и парасимпатического звеньев ВНС и соответствует состояниям перенапряжения и срыва регуляторных механизмов.

В табл. 2 представлена характеристика функционального состояния ВНС у детей дошкольного возраста при остром и хроническом ГН в активную стадию и период обратного развития. Результаты, приведенные в таблице, подвергнуты анализу методом углового преобразования Фишера. Как видно из материалов таблицы, у детей дошкольного возраста достоверно чаще отмечалось состояние напряжения в активной стадии острого ГН, при хроническом

течении — состояние напряжения не выявлялось, а отмечалось состояние перенапряжения и достоверно чаще срыв регуляторных механизмов. В период обратного развития симптомов и стадии ремиссии при хроническом процессе характер функционального состояния ВНС не изменялся. Однако достоверно чаще при остром течении ГН отмечалось состояние срыва регуляции. У детей младшей возрастной группы ни в остром периоде, ни по данным отдельных результатов истощения регуляторных механизмов ВНС не выявлялось. По характеристике реактивности и обеспечения при хроническом ГН достоверно чаще выявлялись дезадаптивные состояния: асимпатико-тоническая реактивность и гипердиагностическое обеспечение как в активную стадию, так и период обратного развития симптомов и стадии ремиссии.

При остром ГН не удалось выявить различий в характере состояния ВНС в зависимости от клинической формы болезни. Одинаково часто выявлялись пограничные (7,7% — при нефротическом синдроме и 8,3% — при нефритическом) и патологические состояния (69,1% — при нефротическом и 66,7% — при нефритическом). Различий не выявлено и при проведении нагрузочных проб. При нефротической форме хронического ГН процент патологических состояний составил 91,8, что достоверно отличается от показателей больных острым ГН. Не отмечено различий в характере адаптационных реакций у дошкольников с острым ГН, протекавшим с различной степенью активности: процент детей с состоянием напряжения при II степени активности — 9,1%, при III — 14,2%; с перенапряжением — 18,2 и 21,3%; со срывом регуляторных механизмов адаптации — 72,7 и 64,5%. При хроническом ГН у 8 из 9 детей со II степенью активности и у

Таблица 1

Показатели КИГ в покое и при КОП у детей дошкольного возраста в зависимости от характера течения гломерулонефрита в активной стадии

Показатели КИГ	Здоровые, n=28	Больные гломерулонефритом	
		Характер течения	
		Острый, n=25	Хронический, n=11
В покое:			
АМо, %	23,4±1,8	31,6±2,9**	27,3±3,7
Мо, с	0,64±0,03	0,6±0,02	0,66±0,008*
ΔХ, с	0,26±0,03	0,23±0,02	0,27±0,02
ИН ₁ , усл. ед.	89,45±6,4	222,4±6,98**	117,2±12,3*
При нагрузке:			
АМо, %	27,7±2,9	36,09±3,3*	31,6±3,1
Мо, с	0,58±0,01	0,52±0,01**	0,54±0,01
ΔХ, с	0,2±0,03	0,19±0,02	0,21±0,02
ИН ₂ , усл. ед.	142,4±8,9	288,6±6,2**	170,1±16,3*
ИН ₂ /ИН ₁	0,7±1,5	1,62±0,16	1,71±0,32

* p<0,05 по сравнению с острым течением.

** p<0,05 по сравнению со здоровыми (контрольная группа).

Таблица 2

Характеристика функционального состояния ВНС у детей дошкольного возраста при остром и хроническом ГН на фоне динамического исследования

Функциональное состояние ВНС	Характер течения					
	Острый			Хронический		
	Стадия гломерулонефрита					
	активная, n=25	обратное развитие, n=25	ремиссия, n=10	активная, n=11	обратное развитие, n=11	ремиссия, n=2
Адаптация исходно:						
нормотония	1	0	0	0	0	0
напряжение	3	8*	0	0**	2	0
перенапряжение	4	2	3	1**	0	1
срыв	17	15	7	10**	9**	1
Адаптация при нагрузке:						
нормотония	1	0	0	0	0	0
напряжение	7	7	2	1**	2	0*
перенапряжение	1	0	1*	0	0	2**
срыв	16	18	7	10**	9**	0*
Реактивность:						
нормальная	14	18	3	4	4	0**
гиперсимпатикотоническая	7	5	5	2	3	0**
асимпатикотоническая	4	2*	2	5**	4**	2**
Обеспечение:						
нормальное	0	0	5*	1	6**	0**
асимпатикотоническое	23	21	5*	6**	1**	0
гипердиастолическое	2	4	0*	4**	4	2**

* p<0,05 по сравнению с активной стадией в группах 1—3; 4—6.

** p<0,05 между группами 1—4; 2—5; 3—6.

2 обследованных с III степенью активности имелся срыв регуляторных механизмов. Всего один пациент с ХГН со II степенью активности имел признаки нормотонии. Такие же закономерности выявлены у детей дошкольного возраста при проведении нагрузочных проб. Таким образом, при хроническом гломерулонефрите независимо от активности процесса почти у всех больных наблюдались дезадаптивные состояния ВНС. Интересно, что при развитии стрессорной реакции на фоне различной частоты обострений ГН у детей, имевших два и более обострений заболевания, в 100% случаев отмечался срыв регуляторных механизмов с проявлением асимпатико-тонической реактивности и обеспечения в активной стадии ГН. Дезадаптивные состояния сохранялись у этой группы детей и при исследовании в катамнезе. У пациентов дошкольного возраста, обследованных во время первого эпизода активного гломерулонефрита, отмечена положительная динамика реакций адаптации ВНС; в стадии ремиссии по сравнению с активной фазой количество патологических состояний ВНС уменьшалось в 2 раза.

Рассматривая состояние адаптации ВНС с учетом показателей артериального давления (АД) у детей дошкольного возраста, выявлено следующее: при остром ГН, независимо от показателей АД (нормальное или повышенное), механизмы адаптационных реакций были однотипные; в состоянии напряжения число пациентов с нормальным и повышенным АД соответственно 7,7 и 8,3%; в состоянии перенапряжения — 15,3 и 25%, в состоянии срыва — 63,2 и 66,6%. Лишь при нагрузочных пробах у больных с нормальными показателями АД выявлено больше пациентов в состоянии напряжения — 38,4% (при повышенном АД — 8,3%) и уменьшение количества больных со срывом регуляторных механизмов до 53,8% (при повышенном АД — 83,3%), т. е. при нагрузке у пациентов с повышенным АД снижается влияние симпатического отдела ВНС и усиливается влияние парасимпатического отдела.

Анализ состояния ВНС у больных, получавших и не получавших терапию глюкокортикоидами, показал однотипность адаптационных реакций. Так, состояние напряжения отмечалось у 7,8 и 8,3% больных, получавших и не получавших в комплексном лечении гормоны, состояние перенапряжения соответственно у 18,3 и у 21,8%; состояние срыва — у 63,2 и 66,6%. Лишь при нагрузочных пробах у больных, получавших гормональную терапию, выявлен больший процент детей с состоянием напряжения — 38,4 против 8,3% — у не получавших гормоны. В состоянии срыва регуляции у больных, полу-

чавших глюкокортикоиды, процент уменьшился до 53,8, а у пациентов, не получавших гормоны, возрос до 83,3. Таким образом, по результатам нагрузочной пробы, на фоне гормональной терапии у детей дошкольного возраста усиливается влияние симпатического отдела ВНС.

В табл. 3 приведены показатели КИГ у детей школьного возраста в зависимости от характера течения гломерулонефрита в активной стадии.

Анализ показателей у детей школьного возраста выявил достоверное увеличение ΔX в покое у большинства больных с острым ГН и достоверное увеличение АМо, ИН и Мо при нагрузке, что соответствует переходному состоянию от стадии тревоги к стадии резистентности. При хронизации процесса показатели АМо снижаются, при этом выявлено опережающее увеличение ΔX и Мо, особенно выраженное в покое, что характеризует снижение влияния симпатического отдела и усиление влияния парасимпатического звена ВНС и соответствует состояниям срыва и истощения. При нагрузке у детей школьного возраста с ХГН отмечается резкое увеличение ИН и коэффициента IN_2/IN_1 , что соответствует превалированию гиперсимпатико-тонической реактивности.

Характеристика функционального состояния ВНС у детей школьного возраста в зависимости от характера течения гломерулонефрита представлена в табл. 4 (обработка результатов методом углового преобразования Фишера). Как видно из материалов табл. 4, у детей школьного возраста достоверно чаще отмечались состояния ВНС, соответствующие стадии резистентности (состояние перенапряжения) и срыва в активной стадии ОГН; при хронизации достоверно чаще выявляется истощение регуляторных механизмов ВНС. При проведении нагрузочных проб у больных с ХГН в период обострения резко возрастает процент состояний с напряжением адаптационных механизмов ВНС и гиперсимпатико-тонической реактивностью. В период обратного развития симптомов и стадий ремиссии при ХГН у детей школьного возраста достоверно чаще отмечается состояние истощения, которое в период ремиссии у детей с ОГН не выявляется. У больных с ХГН при катamnестическом исследовании в характеристике реактивности и обеспечения достоверно чаще выявлялись дезадаптивные состояния: асимпатико-тоническая реактивность и обеспечение.

В табл. 5 представлена характеристика функционального состояния ВНС у детей школьного возраста в зависимости от формы гломерулонефрита. При ОГН, независимо от формы заболевания, различий в характере состояния ВНС не отмечено, при нефротическом

и нефритическом синдромах состояние напряжения выявлено соответственно в 12,5 и 15,4%; в состоянии срыва — в 37,5 и 38,4%; в состоянии истощения — в 25 и 23%. При проведении нагрузочных проб у больных с нефритическим синдромом состояние истощения не выявлено, а у пациентов с нефритическим синдромом частота реакции ВНС по типу истощения до и после нагрузки оставалась неизменной в 23%. При хроническом ГН различия между нефритической и нефритической формами или не выявлялись, или были незначительны. Так состояние напряжения отмечено соответственно в 12,5 и 7,7%; состояние срыва — в 25 и 23%; состояние истощения — в 39,6 и 51,9%. При проведении нагрузочных проб существенных различий между формами ХГН также не выявлено. Однако независимо от клинических форм, при ХГН чаще, чем при остром выявлялось состояние истощения регуляторных механизмов ВНС. Патологические состояния ВНС (срыв и истощение) при остром ГН у детей школьного возраста встречались чаще при III степени активности процесса, чем при II степени (соответственно — срыв в 41,1 и 35,5%, истощение — в 35,5 и 12,5%). Таким образом, у детей школьного возраста при III степени активности острого ГН реакция истощения ВНС выявлялась в 3 раза чаще, чем у пациентов со II степенью активности ГН.

При ХГН различия в состоянии ВНС в зависимости от активности процесса не выявлено: в состоянии напряжения при II степени — в 9,5%, при III степени — в 11,1%; в состоянии срыва соответственно — в 19 и 22,3%; в состоянии истощения — в 47,6 и 38,9%. При проведении нагрузочных проб при III степени активности ХГН чаще выявлялось состояние срыва регуляторных механизмов ВНС. У детей, имевших два и более

Таблица 3

Показатели КИГ у детей школьного возраста в зависимости от характера течения гломерулонефрита (активная стадия)

Показатели КИГ	Здоровые дети	Характер течения	
		острый, n=25	хронический, n=39
В покое:			
АМо, %	19,8±1,8	24,4±2,0	15,6±1,7*,**
Мо, с	0,71±0,01	0,72±0,03	0,79±0,04**
ΔХ, с	0,29±0,02	0,33±0,1*	0,36±0,03*
ИН ₁ , усл. ед.	61,1±12,3	107,1±30,4	78,8±20,1
При нагрузке:			
АМо, %	21,4±1,6	28,3±1,83**	20,9±2,1*
Мо, с	0,74±0,02	0,79±0,02**	0,69±0,01*
ΔХ, с	0,31±0,01	0,28±0,02	0,32±0,01
ИН ₂ , усл. ед.	68,3±8,6	167,2±25,8**	231,5±32,9*,**
ИН ₂ /ИН ₁	1,0±2,4	2,2±0,44	3,15±0,54**

*p<0,05 по сравнению с острым процессом.

**p<0,05 по сравнению со здоровыми детьми.

Таблица 4

Характеристика функционального состояния ВНС у детей школьного возраста в зависимости от характера течения гломерулонефрита

Функциональное состояние ВНС	Характер течения ГН					
	Острый			Хронический		
	Период заболевания					
	активный, n=25	обратного развития, n=25	ремиссия, n=13	активный, n=39	обратного развития, n=39	ремиссия, n=23
Адаптация исходно:						
нормотония	1	1	0	0	0	0
напряжение	3	4	2	4	10*	2*
перенапряжение	4	5	2	10	7	2
срыв	10	8	3	8**	10	5
истощение	7	7	6	17**	12	14*, **
Адаптация при нагрузке:						
нормотония	0	0	0	0	0	0
напряжение	8	11	7	17**	19	9
перенапряжение	2	0*	1*	3	4**	1
срыв	12	11	5	14	13	10
истощение	3	3	0*	5	3	3**
Реактивность:						
нормальная	12	10	3	14	14	7
гиперсимпатикотоническая	11	13	10	21**	18	14
асимпатикотоническая	2	2	0*	4	7	2**
Обеспечение:						
нормальное	4	3	2	2**	7*	2
асимпатикотоническое	10	11	4	22	18**	11*
гиперсимпатикотоническое	3	2	1	3	4	3
гипердиагностическое	8	9	6	12	10	7

* p<0,05 по сравнению с активной стадией в группах 1–3; 4–6.

** p<0,05 между группами 1–4; 2–5; 3–6.

обострения ХГН, в активной стадии достоверно реже отмечались пограничные состояния ВНС (состояния напряжения и перенапряжения), а по данным катamnестических исследований, в основном в этой группе наблюдались состояния срыва и истощения регуляции ВНС. Таким образом, на функциональное состояние ВНС у больных гломерулонефритом школьного возраста влияли характер течения заболевания, частота обострений и степень активности ГН; у больных с ХГН с частыми обострениями и при III степени активности процесса преобладали дезадаптивные состояния. У них же при исследовании в катamnезе в основном выявлялись патологические функциональные состояния ВНС — срыв и истощение адаптации.

У пациентов с ХГН, протекавших на фоне повышенного артериального давления (АД), не выявлялись пограничные состояния (состояние напряжения), в 53% случаев было состояние истощения регуляции ВНС. В то время как у больных с нормальным АД состояние напряжения отмечено в 13,6%, истощения у 41% больных. При проведении нагрузочных проб у пациентов с гипертензией реже выявлялось напряжение (35,2%), у пациентов с нормальными показателями АД — в 45,5%. Таким образом, у больных с повышенным АД снижалось влияние симпатического отдела ВНС и усиливалось влияние парасимпатического отдела.

В табл. 6 представлена характеристика функционального состояния ВНС при ГН у детей школьного возраста в зависимости от проводимой терапии глюкокортикоидами.

Анализ материала табл. 6 показал, что как при остром, так и хроническом ГН у пациентов, получавших и не получавших глюкокортикоиды, механизм адаптационных реакций однотипный, 50—60% больных в каждой из групп имели состояние срыва и истощения регуляторных механизмов ВНС; довольно большой процент дезадаптивных состояний, в том числе и состояние истощения, не наблюдавшегося у пациентов дошкольного возраста.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное комплексное исследование функционального состояния ВНС при гломерулонефрите у детей дошкольного и школьного возраста позволило выявить значительные нарушения, вплоть до истощения регуляторных механизмов. При этом нормальный тонус ВНС (нормотония) диагностировался при значениях показателей КИГ, близких таковым у здоровых детей соответствующего возраста.

У пациентов дошкольного возраста отмечались состояния, соответствующие двум стадиям

стресс-реакции: стадии тревоги и резистентности, а у больных школьного возраста выявлялась и III стадия — стадия истощения. Истощение регуляторных механизмов адаптации характеризовалось прогрессирующим снижением величин АМо и ИН при значительном увеличении Мо и ΔХ. Таким образом, глубина реакции при ГН со стороны ВНС в значительной степени зависела от возраста ребенка. Следует подчеркнуть также, что у пациентов с ХГН достоверно чаще в различные периоды активности процесса отмечалось дезадаптивное состояние, такое как срыв регуляторных механизмов. Для состояния срыва регуляции характерно снижение тонуса симпатического отдела вегетативной нервной системы, что выражается в опережающем увеличении ΔХ при нормальных или незначительно увеличенных показателях Мо, а также в снижении показателей АМо и ИН.

При остром гломерулонефрите у детей дошкольного возраста, по данным КИГ, выявлено достоверное увеличение АМо и ИН в покое и особенно при клиноортостатической пробе, что указывает на состояние напряжения регуляторных механизмов ВНС.

У больных, имевших два и более обострения гломерулонефрита, в 100% случаев отмечался срыв регуляторных механизмов с проявлениями асимпатико-тонической реактивности и обеспечения в активной стадии. Дезадаптивные состояния у этой группы детей сохранялись и при исследовании в катamnезе, в то время как у больных с первым эпизодом активного ГН отмечена положительная динамика адаптивных реакций ВНС. У них в стадии клинико-лабораторной ремиссии по сравнению с активной фазой количество патологических состояний ВНС уменьшилось в 2 раза. В случае хронизации процесса выявлено опережающее увеличение Мо и ΔХ, особенно выраженное в покое, что характеризует снижение влияния симпатического отдела и усиление влияния гуморального и парасимпатического звена ВНС и соответствует состояниям перенапряжения и срыва регуляторных механизмов. При характеристике реактивности и обеспечения при ХГН достоверно чаще выявлялись дезадаптивные состояния: асимпатико-тоническая реактивность и гипердиастолическое обеспечение как в активной стадии, так и в период обратного развития симптомов и стадии ремиссии.

При хроническом гломерулонефрите у 8 из 9 детей дошкольного возраста со II степенью активности процесса и у 2 обследованных больных с III степенью активности наблюдается срыв регуляторных механизмов ВНС, т.е. он имелся при выраженной активности воспалительного процесса при ХГН почти у всех паци-

ентов дошкольного возраста. Довольно значительная частота дезадаптивных состояний наблюдалась и при остром ГН у детей дошкольного возраста и почти в 100% случаев при хроническом процессе. При хроническом ГН у пациентов с гипертензией при нагрузочной пробе констатируется снижение влияния симпатического отдела ВНС и усиление влияния парасимпатического отдела.

У пациентов школьного возраста при ОГН выявлены переходные состояния от стадии тревоги к стадии резистентности (увеличение в покое ΔX , АМо, ИН и Мо при КОП). При хронизации процесса у школьников показатели АМо снижаются, при этом отмечено опережающее увеличение X и Мо, особенно в покое, что характеризует снижение влияния симпатического отдела и усиление влияния парасимпатического звена ВНС. Это соответствует состояниям срыва и истощения, различия статистически достоверны ($p < 0,05$). При нагрузке у больных с ХГН старшего возраста отмечается резкое увеличение ИН и коэффициента IN_2/IN_1 , что соответствует превалированию гиперсимпатико-тонической реактивности. В стадии ремиссии при хроническом процессе достоверно чаще выявляется состояние истощения, которое у детей с острым ГН в период ремиссии не констатируется. Причем состояние истощения выявлялось независимо от клинической формы ХГН. У пациентов с ХГН, имевших 2—3 и более обострений, отмечен переход стадии напряжения в стадию срыва и истощения регуляции ВНС, которые зафиксированы и при катamnестическом обследовании детей через 6—8 мес. У больных школьного возраста, как и у дошкольников, сдвиги в состоянии ВНС зависели от выраженности гипертензии, на фоне которой чаще наблюдались дезадаптивные состояния.

Учитывая значительную частоту пограничных и патологических состояний вегетативной нервной системы при гломерулонефрите у де-

Таблица 5

Характеристика функционального состояния ВНС у детей школьного возраста в зависимости от формы гломерулонефрита

Функциональное состояние ВНС	Характер течения ГН					
	острый			хронический		
	Клиническая форма болезни					
	нефроти- ческая, n=8	нефрити- ческая, n=13	смешан- ная, n=4	нефроти- ческая, n=24	нефрити- ческая, n=13	смешан- ная, n=2
В покое:						
нормотония	0	1	0	0	0	0
напряжение	1	2	0	3	1	0
перенапря- жение	2	2	0	5	4	1
срыв	3	5	2	6**	2	0
истощение	2	3	2	9**	7**	1
При нагрузке:						
нормотония	0	0	0	0	0	0
напряжение	3	4	1	11	5	1
перенапря- жение	0	2	0	1	2	0
срыв	5	4*	3	10	5	0
истощение	0	3*	0	2**	1	1

* $p < 0,05$ между группами 1—2; 4—5.

** $p < 0,05$ между группами 1—4; 2—5; 3—6.

Таблица 6

Характеристика функционального состояния ВНС при ГН у детей школьного возраста в зависимости от проведенной терапии глюкокортикоидами (%)

Функциональное состояние ВНС	ОГН		ХГН	
	Базисная терапия	Базисная терапия+2К	Базисная терапия	Базисная терапия+2К
В покое:				
нормотония	0	8,4	0	0
напряжение	18,6	16,6	8,3	12,5
перенапряжение	23,3	18,4	33,4	30,0
срыв	30,7	31,6	8,3	20,0
истощение	28,4	25,0	50	37,5
При нагрузке:				
нормотония	0	0	0	0
напряжение	23,3	41,6	41,7	50
перенапряжение	15,2	0	16,6	0
срыв	46,3	50,0	33,4	41,7
истощение	15,2	8,4	8,3	8,3

тей как младшего, так и старшего возраста, может быть поставлен вопрос об использовании адаптогенов, что требует специального исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При гломерулонефрите у детей разных возрастных групп выявлены значительные нарушения функционального состояния вегетативной

нервной системы, вплоть до истощения регуляторных механизмов.

Полученные данные указывают на различия вариантов вегетативной регуляции и адаптивных реакций при остром и хроническом гломерулонефрите у детей как дошкольного, так и школьного возраста. Большое значение для выявления адаптивных реакций ВНС имеет нагрузочная клиноортостатическая проба. В периоде ремиссии клинико-лабораторных данных вегетативные реакции не нормализуются, они сохраняются длительное время при динамических исследованиях и по данным катamnестического наблюдения. Указанные тенденции наиболее выражены при хронизации процесса, особенно у детей старшего школьного возраста.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анохина П.К. Принципиальные вопросы общей теории функциональной системы. Принципы системной организации функций.—М.: Наука, 1973.—С. 5—61.
2. Бабаева В.Г. Регенерация и система иммуногенеза.—М.: Медицина, 1985.—256 с.
3. Баевский Р.М. Кибернетический анализ процессов управления сердечным ритмом // Актуальные проблемы физиологии и патологии кровообращения.—М.: Медицина, 1976.—С. 161—175.
4. Баевский Р.М. Прогнозирование состояний на грани нормы и патологии.—М.: Медицина, 1979.—295 с.
5. Баевский Р.М., Кириллов О.И., Клецкин С.З. Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе.—М.: Наука, 1984.—220 с.
6. Белоконов Н.А., Шварков С.Б., Осокина Г.Г. и др. Подходы к диагностике синдрома вегетососудистой дистонии у детей // Педиатрия.—1986.—№ 1.—С. 37—41.
7. Белоконов Н.А., Кубергер М.Б. Болезни сердца и сосудов у детей.—М.: Медицина, 1987.—Т. 1.—447 с.
8. Брайнес С.Н., Свечинский В.Б., Суслов А.И., Кучина Е.В. Кибернетические модели систем управления и памяти в организме // Прогресс биологической и медицинской кибернетики.—М.: Медицина, 1974.—С. 206—254.
9. Власов Ю.А. К проблеме управления ритмом сердца // Основные принципы формирования последовательности интервалов R-R и управления ритмом сердечных сокращений: Автореф. дис. ... докт. мед. наук.—Новосибирск, 1971.—62 с.
10. Егорова И.А. Некоторые клинико-биохимические показатели функционального состояния ВНС при хроническом нефрите у детей // Вопр. охраны мат. и дет.—1972.—Т. 17, № 7.—С. 83—84.
11. Казначеев В.П. Современные аспекты адаптации.—Новосибирск: Наука, 1980.—190 с.
12. Кубергер М.Б. Кардиоинтервалография (возможности и перспективы использования в педиатрии) // Вопр. охраны мат. и дет.—1984.—№ 3.—С. 7—10.
13. Новикова Р.А. Диагностическое значение вегетативного показателя сердечного ритма при холодовой пробе // Здоровье Белоруссии.—1971.—№ 9.—С. 26.
14. Параскевич А.Л. Эффективность иглорефлексотерапии при нефротической форме гломерулонефрита у детей // Проблемы нефротического синдрома и интерстициального нефрита у детей: Тез. докл. Всес. конф. педиатров-нефрологов.—Винница, 1990.—С. 60—61.
15. Саркисов Д.С. Очерки по структурным основам гомеостаза.—М., 1977.—349 с.
16. Селье Г. Очерки об адаптационном синдроме.—М.: Медицина, 1960.—186 с.
17. Усов И.Н. Пограничные состояния и предрасположение к заболеваниям у детей // Педиатрия.—1983.—№ 9.—С. 69—70.
18. Alboni P., Godeca L., Padovan L. et al. Variazioni circadiane della frequenza sinusale in soggetti con nodo del seno normale e patologico // J. Ital. Cardiol.—1981.—№ 11.—P. 1211—1218.
19. Savers B.McA. Signal analysis of heart-rate variability // The study of heart-rate variability / Rithy R.J., Rompolman D.—Oxford: Clarendon Press.—1980.—P. 27—58.
20. Solomon G.F. Emotional and personality factors in the onset and cause of autoimmune disease particularly rheumatoid arthritis // Psychoneuroimmunology / R.Ader.—Academic Press, 1981.—№ 4.—P. 159.

Поступила в редакцию 19.06.98 г.

© Коллектив авторов, 1998
УДК 616.61-089.844-036.87-037

Е.С.Столяревич, И.М.Ильинский, В.А.Варшавский, И.И.Стенина, Н.А.Томилина

ФАКТОРЫ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ ОТТОРЖЕНИЯ: КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

E.S.Stolyarevich, I.M.Ilyinsky, V.A.Varshavsky, I.I.Stenina, N.A.Tomilina

FACTORS OF PROGRESSING CHRONIC REJECTION NEPHROPATHY: CLINICO-MORPHOLOGICAL ANALYSIS

Отделение нефрологических проблем трансплантации почки Научно-исследовательского института трансплантологии и искусственных органов МЗ РФ, Москва, Россия

РЕФЕРАТ

Цель работы — изучение роли ряда факторов в прогрессировании хронической нефропатии отторжения (ХНО). Проанализированы материалы наблюдений 29 больных в возрасте 14—54 лет, наблюдавшихся в течение 16—84 мес (в среднем — $39,2 \pm 3,4$ мес) после трансплантации почки. Все больные страдали ХНО, диагноз которой был подтвержден морфологически. У 9 больных имело место быстрое, у 20 — медленное прогрессирование ХНО. Изучено влияние пола и возраста реципиента, особенностей течения и длительности послеоперационного периода, артериальной гипертензии, протеинурии, характера морфологической картины биоптата, а также степени ренальной дисфункции к моменту биопсии. Установлено, что среди клинических факторов прогрессирования первостепенное значение имеет артериальная гипертензия. Имеется тесная зависимость между скоростью прогрессирования нефропатии и вариабельностью размеров клубочков. Выраженный тубулоинтерстициальный склероз является важным прогностическим фактором в тех случаях, когда он сочетается с артериальной гипертензией.

Ключевые слова: трансплантированная почка, хроническое отторжение, факторы прогрессирования, гломерулосклероз, артериальная гипертензия, протеинурия.

ABSTRACT

The aim of the work was to study the role of a number of factors in progressing chronic rejection nephropathy (CRN). Under analysis were the materials of observation of 29 patients aged 14—54 years during 16—84 months (at an average $39,2 \pm 3,4$ months) after kidney transplantation. All the patients had morphologically confirmed CRN. In 9 patients the progressing of CRN was rapid, in 20 patients it was slow. The influence of sex and age of the recipient, features of the course and duration of the postoperative period, arterial hypertension, proteinuria, character of the biopsate morphological picture were studied as well as the degree of renal disfunction by the moment of biopsy. It was found that among the clinical progressing factors of primary importance was arterial hypertension. There is a close correlation between the rate of progressing nephropathy and variability of glomeruli sizes. Pronounced tubulo-interstitial sclerosis is thought to be an important prognostic factor when combined with arterial hypertension.

Key words: transplanted kidney, chronic rejection, progressing factors, glomerulosclerosis, arterial hypertension, proteinuria.

ВВЕДЕНИЕ

По общему признанию хроническая нефропатия отторжения (ХНО) является одной из основных причин рецидива терминальной хронической почечной недостаточности (ХПН) после аллотрансплантации почки (АТП) [12]. Однако механизмы развития и прогрессирования этой патологии до сих пор не ясны. В настоящее время большинство авторов склонны считать, что в развитии данного процесса принимают участие как иммунные, так и антиген-независи-

мые факторы, такие как снижение массы действующих нефронов (МДН), внутриклубочковая и системная гипертензия.

Целью нашей работы было изучить роль ряда факторов в прогрессировании ХНО. Было проанализировано влияние пола и возраста реципиента, характера начальной функции ренального аллотрансплантата (РАТ) и ранних кризов отторжения, длительности послеоперационного периода, артериальной гипертензии, протеинурии, а также характера морфологиче-

ской картины биоптата РАТ и степени ренальной дисфункции к моменту биопсии.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 29 больных (20 мужчин и 9 женщин) в возрасте от 14 до 54 лет (в среднем — $31,0 \pm 2,17$ года). Длительность наблюдения после АТП составляла 16–84 мес (в среднем — $39,2 \pm 3,4$ мес). Иммунодепрессия включала: циклоспорин-А (в дозе, обеспечивавшей его концентрацию в крови в пределах от 100 до 200 нг/мл), преднизолон ($0,1–0,2$ мг/кг · сут) и азатиоприн ($1,0–1,5$ мг/кг · сут). Все больные страдали ХНО. Последнюю диагностировали на основании постепенного падения функции РАТ, о котором судили по повышению концентрации креатинина в плазме крови. Диагноз ХНО во всех случаях был подтвержден морфологически.

Биоптат считался репрезентативным, если в нем имелось не менее 5 клубочков. При анализе гистологических признаков, наряду с общепринятыми светооптическими методами, использовали полуколичественную и морфометрическую оценку. Морфометрию производили при помощи окулярного микрометра МОВ-1-15*.

При статистическом анализе данных использовали критерий Стьюдента, логистическую регрессию (вариант простой регрессии, применяемый в тех случаях, когда оцениваемый параметр определяется категориальной величиной), коэффициент корреляции, факторный анализ и полупараметрическую регрессионную модель Кокса. Применение последней позволило оценить влияние каждого из изучаемых факторов на течение нефропатии с учетом разной длительности наблюдения. Данные были обработаны при помощи статистического пакета программ SPSS. Результаты считались статистически достоверными при $p < 0,05$.

Для применения статистических методик были введены следующие градации изучаемых признаков:

а) артериальная гипертензия (АГ):

1 — АД в пределах нормы;

2 — АД $< 140/90$ мм рт. ст. на фоне терапии 1 гипотензивным препаратом;

3 — $140/90 < \text{АД} < 160/100$ мм рт. ст. на фоне лечения 2 и более гипотензивными препаратами;

4 — не корригируемая медикаментозно артериальная гипертензия.

б) протеинурия:

1 — $< 0,5$ г/сут;

2 — $0,5–1,0$ г/сут;

3. — $1,0–3,0$ г/сут;

4 — $> 3,0$ г/сут.

в) выраженность тубулоинтерстициального склероза (ТИ-склероза) и атрофии канальцев:

1 — минимальная;

2 — умеренная;

3 — выраженный ТИ-склероз и атрофия канальцев [1];

4 — клубочки заключены в поля соединительной ткани.

При проведении морфометрии определяли:

а) внешние размеры клубочков — по наружному диаметру клубочка (включая диаметр полости боуеновой капсулы);

б) внутренние размеры клубочков — непосредственно по диаметру клубочка (по границе капиллярных петель);

в) коэффициент вариации размеров клубочков: рассчитывался как $C = \sigma \times 100 / X_{\text{ср.}}$, где σ — стандартное отклонение, а $X_{\text{ср.}}$ — среднее значение величины клубочка для каждого больного;

г) коэффициент окклюзии сосудов микроциркуляторного русла: определялся как отношение диаметра просвета сосуда к внешнему диаметру сосуда.

Морфологические симптомы острого отторжения оценивались в соответствии с критериями международной классификации [13].

О скорости прогрессирования ХНО судили по срокам наступления терминальной ХПН, а также по кривым дожития, полученным в рамках модели Кокса. В качестве градаций исхода нефропатии рассматривались: отсутствие ХПН, начальная ХПН и терминальная ХПН («почечная смерть») к концу наблюдения. Скорость прогрессирования ХНО оценивали как быструю, если «почечная смерть» наступала менее чем через 1 год с момента биопсии, и медленную — при стабилизации начальной ХПН либо ее постепенном прогрессировании с исходом в терминальную ХПН более чем через 1 год после биопсии.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты исследования, полученные с помощью модели Кокса, приведены в табл. 1. Из представленных в табл. 1 данных следует, что среди прослеженных клинических факторов максимальное влияние на прогноз ХНО оказывает АГ, а из морфологических признаков — вариабельность размеров клубочков. Не столь значительную, однако, статистически значимую роль играет молодой возраст пациентов. Влияние таких признаков, как протеинурия и морфологические признаки активности отторжения менее значимо.

С целью более детального анализа прогностического значения каждого из указанных фа-

кторов полученные данные были оценены в двух группах больных, различавшихся скоростью прогрессирования ХНО. В 1-ю группу были включены 9 больных, у которых течение ХНО отличалось быстрым прогрессированием; во 2-ю группу отнесены 20 пациентов с медленным прогрессированием нефропатии (табл. 2).

Распределение больных по возрасту, полу, длительности наблюдения и особенностям раннего послеоперационного периода, а также основные клиничко-функциональные параметры больных обеих групп представлены в табл. 2 и 3. Пациенты обеих групп не различались значимо по возрасту и длительности послеоперационного периода к моменту биопсии (см. табл. 2). Частота отсроченной начальной функции и уровень креатинина плазмы крови к моменту биопсии также были сопоставимы в обеих группах. Не удалось выявить статистической значимости различий и в частоте ранних кризов отторжения.

В то же время клиническая картина ХНО в зависимости от скорости его прогрессирования имела определенные различия (см. табл. 3).

В 1-й группе практически у всех пациентов отмечалась выраженная стойкая АГ, в то время как для больных 2-й группы более характерными были нормотония либо легко корригируемая умеренная АГ (рис. 1, а). Следует также подчеркнуть, что максимально выраженная АГ наблюдалась только у пациентов 1-й группы. Таким образом, можно полагать, что стойкое и значительное повышение АД является прогностически неблагоприятным фактором прогрессирования ХНО.

Экскреция белка больше 1 г/сут наблюдалась одинаково часто в обеих группах. Однако минимальная протеинурия в 1-й группе выявлялась редко — только у 2 из 9 больных. В то же время у пациентов 2-й группы она преобладала. Соответственно средние значения экскреции белка в 1-й группе оказались статистически достоверно выше (см. табл. 3). Можно полагать, следовательно, что протеинурия, как и АГ, является фактором, позволяющим прогнозировать скорость прогрессирования ХНО.

Для проверки высказанных предположений мы сопоставили выраженность каждого из рассмотренных факторов со скоростью прогрессирования ХНО, для чего был применен метод логистической регрессии. Оказалось, что прогностическая значимость выраженной АГ действительно очень высока: вероятность точного прогноза составляет 94,4%. В то же время прогностическую значимость протеинурии подтвердить не удалось: статистически значимой зависимости между экскрецией белка и скоростью прогрессирования ХНО установить не

удалось. Вместе с тем корреляционный анализ позволил установить достаточно тесную корреляцию (коэффициент корреляции 0,484, $p=0,008$) между АГ и протеинурией. Эти данные, как и отсутствие закономерного усиления протеинурии при быстром прогрессировании (см. рис. 1, б), ставят под сомнение самостоятельное прогностическое значение протеинурии и позволяют предполагать, что повышение экскреции белка является вторичным и опосредуется АГ.

Морфологическая картина ХНО у больных выделенных групп имела как общие черты, так и некоторые различия (табл. 4). Так у многих пациентов независимо от характера течения

Таблица 1
Влияние различных факторов на скорость прогрессирования ХНО (метод Кокса)

Признаки	Коэффициент регрессии	p
АГ	11,7	0,0006
Возраст, лет	9,91	0,0016
Коэффициент вариации внешних размеров клубочков	9,69	0,0018
Коэффициент вариации внутренних размеров клубочков	10,45	0,0012
Активность отторжения	6,98	0,0082
Протеинурия	6,77	0,0093

Таблица 2
Распределение больных по возрасту, полу, длительности наблюдения и особенностям раннего послеоперационного периода

Показатели	1-я группа	2-я группа	p
Количество больных	9	20	
Пол:			
Ж	1	8	
М	8	12	
Возраст, лет	28,6±3,45	32,1±2,84	p>0,1
Срок от АТП к моменту биопсии, мес	24±2,85	26,1±4,2	p>0,1
Срок после АТП к моменту начальных проявлений, мес	15,9±3,3	22,2±3,85	p>0,05
Ранние кризы отторжения	6 человек (66%)	9 человек (45%)	p>0,1
Отсроченная функция	3 человека (33%)	7 человек (35%)	p>0,1
Длительность наблюдения после биопсии, мес	3,4±0,6	18,0±1,6	p<0,01

Примечание. Здесь и в табл. 3, 4: 1-я группа — быстрое прогрессирование ХНО; 2-я группа — медленное прогрессирование.

Таблица 3

Основные клинко-функциональные параметры в группах больных с быстрым и медленным прогрессированием ХНО

Признаки	1-я группа	2-я группа	p
Рсг на момент биопсии, ммоль/л	0,29±0,03	0,26±0,02	p>0,1
Протеинурия, г/сут	2,58±0,52	1,28±0,29	p<0,05
Протеинурия, распределение больных:			
<1 г/сут	5 человек (56,6%)	16 человек (80%)	p>0,05
>1 г/сут	4 человека (44,4%)	4 человека (20%)	
АГ:			
I—II ст.	1 человек (11%)	18 человек (90%)	p<0,01
III—IV ст.	8 человек (89%)	2 человека (10%)	

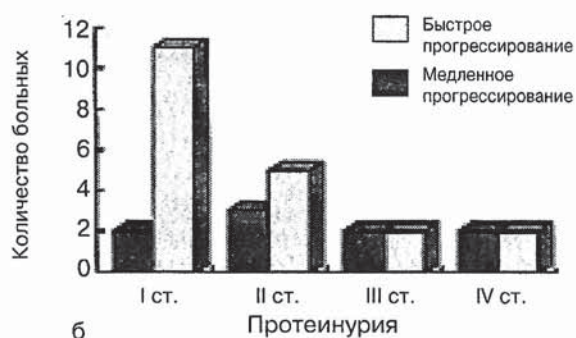
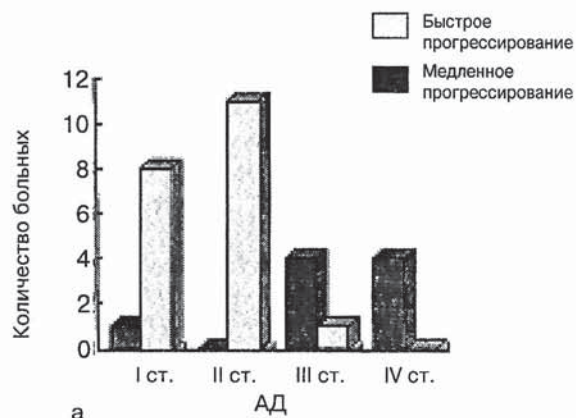


Рис 1. Гистограмма распределения больных в группах быстро и медленно прогрессирующей ХНО в зависимости от выраженности АГ (а) и протеинурии (б).

нефропатии отмечались расширение мезангия клубочков, пролиферация мезангиоцитов, утолщение БМК, реже — очаговый склероз мезангия и гиалиноз клубочков. Поражение сосудов проявлялось картиной пролиферативного васкулита либо гипертонической артериопатии

и/или артериолосклерозом. Степень окклюзии сосудов достоверно не различалась у больных в обеих группах (см. табл. 4). Практически у всех пациентов отмечались ТИ-склероз, атрофия канальцев и очаговая инфильтрация интерстиция лимфоцитами. В 8 случаях инфильтрация носила диффузный характер с повреждением стенок канальцев и/или артериол. Эта картина расценивалась как криз отторжения трансплантата на фоне ХНО [13]. Между признаками активности отторжения и степенью окклюзии сосудов наблюдалась статистически значимая корреляция ($r=-0,5295$; $p=0,005$).

Различия морфологической картины касались прежде всего размеров клубочков. Хотя при этом статистически значимых различий средних выявить не удалось, все же в 1-й группе обращали на себя внимание тенденция к их уменьшению, а также значительная вариабельность размеров (см. табл. 4). У больных этой группы коэффициент вариации внутреннего диаметра клубочков (показателя истинного объема их капиллярных петель) оказался статистически значимо выше, чем во 2-й.

Кроме того, создавалось впечатление, что у больных 1-й группы имеется тенденция к более тяжелому ТИ-склерозу. В то же время при выраженном ТИ-склерозе прогрессирование могло быть как быстрым, так и медленным, хотя для последнего медленное прогрессирование было более характерным (рис. 2).

Морфологические черты криза отторжения на фоне ХНО встречались несколько чаще у пациентов 1-й группы. Однако это отличие не было статистически значимым, что может быть обусловлено малым количеством наблюдений.

Несмотря на то, статистически значимых различий средних показателей по группам установить не удалось, все же, на основании полученных данных, создается впечатление, что в целом в 1-й группе удельный вес больных с ярко выраженной клинической картиной, более выраженным ТИ-склерозом и морфологическими признаками острого отторжения выше, чем во 2-й (рис. 3). Этот вопрос подлежит дальнейшему изучению.

ОБСУЖДЕНИЕ

В последние годы все более утверждается концепция, согласно которой уменьшение МДН играет важную роль в развитии и прогрессировании гломерулосклероза [3, 7, 12]. Экспериментально было доказано, что снижение МДН само по себе, независимо от его природы, вызывает нефропатию, клинически и морфологически сходную с таковой при ХНО [17, 18]. Предполагается, что основными звень-

ями патогенеза такой нефропатии являются компенсаторная гипертрофия оставшихся функционирующих клубочков, повышение в них внутриклубочкового давления, гиперфилтратация, механическое повреждение эндотелия и, как следствие, локальная продукция цитокинов, факторов роста и других веществ, что ведет к формированию гломерулосклероза и дальнейшему уменьшению МДН [6, 7, 10, 12, 16]. Клинически такая нефропатия проявляется протеинурией, артериальной гипертензией и прогрессирующим снижением функции почек. Основным же морфологическим ее эквивалентом является вторичный фокально-сегментарный гломерулосклероз [4, 7], хотя отмечается также артериолосклероз, ТИ-склероз и очаговая инфильтрация мононуклеарами [2, 18].

По мнению ряда авторов, ранним проявлением гломерулопатии, вызванной только уменьшением МДН ранее интактной почки, является увеличение вариабельности размеров клубочков [7]. При этом отмечается также тенденция к увеличению их средних размеров [4].

У всех наблюдавшихся нами больных отмечена вариабельность размеров клубочков. Особенно значительной она была в группе, отличавшейся быстрым прогрессированием. Эти данные согласуются с упомянутыми исследованиями и могут трактоваться как морфологическое выражение гломерулопатии, прогрессирование которой обусловлено действием упомянутых выше внутрипочечных гемодинамических механизмов. Однако в наших наблюдениях мы не смогли отметить увеличения средних размеров клубочков. Это отличие может быть объяснено различной природой первичного уменьшения МДН: в цитируемом экспериментальном материале оно вызывалось хирургическим удалением части интактной почки, у наших же пациентов — было следствием предшествующей патологии.

В литературе последних лет все более утверждается представление о важной роли системной АГ в механизме развития и прогрессирования гломерулосклероза [4, 12, 13]. Полагают, что при длительно существующей АГ за счет истощения компенсаторных механизмов, регулирующих тонус приносящей и уносящей артериол, возникают нарушения ауторегуляции внутрипочечной гемодинамики, следствием чего является передача повышенного гидростатического давления на капилляры клубочка [3, 12]. Результаты наших исследований с очевидностью демонстрируют роль АГ в прогрессировании ХНО (см. табл. 1; рис. 1, 3). Если принять, что вариабельность размеров клубочков отражает процессы, непосредственно связанные с гломерулосклерозом и компенсаторной

Таблица 4

Морфологическая характеристика биоптатов при быстром и медленном прогрессировании ХНО

Признаки	1-я группа	2-я группа	p
Размеры клубочков (внешние), мкм	389,8±11,32	399,2±13,92	p>0,1
Размеры клубочков (внутренние), мкм	296,5±17,07	312,96±10,65	p>0,1
Коэффициент вариации внешних размеров клубочков, %	18,4±2,68	15,0±1,2	p>0,1
Коэффициент вариации внутренних размеров клубочков, %	24,3±3,06	17,9±1,46	p<0,05
Коэффициент окклюзии сосудов	0,34±0,037	0,36±0,017	p>0,1
Выраженность тубулоинтерстициального склероза:			
I—II ст.	3 человека (33,3%)	12 человек (60%)	p>0,05
III—IV ст.	6 человек (66,6%)	8 человек (40%)	
Морфологические признаки активности отторжения	4 человека (44%)	4 человека (20%)	p>0,05

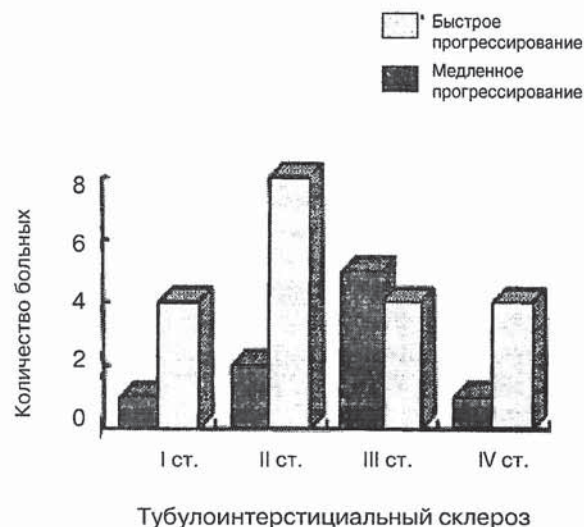


Рис 2. Гистограмма распределения больных с быстрым и медленным прогрессированием ХНО в зависимости от выраженности тубулоинтерстициального склероза.

гипертрофией оставшихся нефронов, в механизме которых важную роль играет внутриклубочковая гипертензия [7], то можно думать о взаимосвязи этого показателя и системной АГ. Действительно, между ними выявляется статистически значимая корреляция ($r=-0,39$; $p=0,043$).

Общепризнанно, что одним из проявлений повреждения клубочков является протеинурия, возрастающая по мере прогрессирования гло-

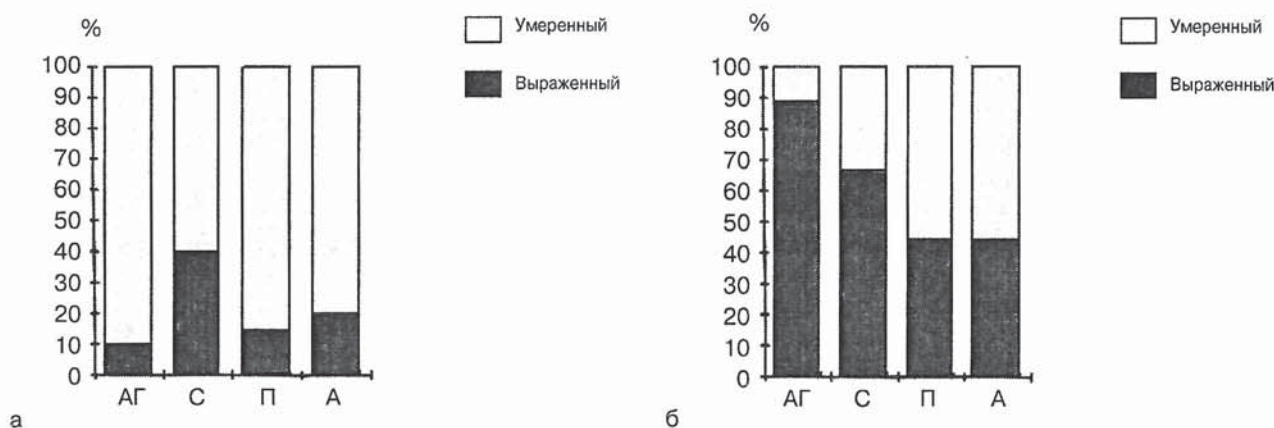


Рис 3. Выраженность артериальной гипертензии (АГ), протеинурии (П), ТИ-склероза (С) и наличие признаков активности отторжения (А) при медленном (а) и быстром (б) прогрессировании ХНО.

мерулосклероза. По мнению ряда авторов, повышенная экскреция белка может быть самостоятельным фактором развития и прогрессирования ХНО [5]. Полученные нами данные дают основание предполагать, что протеинурия может иметь прогностическое значение. Однако кажется более вероятным, что она является лишь проявлением гломерулопатии, в механизме которой первичную роль играет АГ.

По современным представлениям, в механизме уменьшения МДН важную роль играет атрофия клубочков в результате процессов, происходящих в интерстиции [1]. При проведении факторного и корреляционного анализа выяснилось, что размеры клубочков взаимосвязаны с выраженностью ТИ-склероза (коэффициент корреляции равен $-0,392$; $p=0,043$). В целом, можно сказать, что выраженный ТИ-склероз связан с быстрым прогрессированием только в тех случаях, когда он сопровождается достаточно высокой АГ.

Заслуживает внимания вопрос о связи между возрастом и скоростью прогрессирования ХНО. Однако противоречивые данные, полученные в рамках настоящего исследования, свидетельствуют о необходимости его дальнейшего изучения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. В механизме прогрессирования ХНО преобладающую роль играют неспецифические (антиген-независимые) факторы.

2. Среди клинических факторов прогрессирования первостепенное значение имеет артериальная гипертензия.

3. Выраженная протеинурия может рассматриваться как прогностически неблагоприятный признак. Однако она может быть лишь прояв-

лением гломерулопатии, первичную роль в генезе которой играет АГ.

4. Имеется тесная зависимость между скоростью прогрессирования нефропатии и вариабельностью размеров клубочков, которую можно рассматривать как морфологический эквивалент ранней стадии гломерулопатии, вызванной уменьшением МДН.

5. Значимой корреляции между выраженностью ТИ-склероза и скоростью прогрессирования ХНО выявить не удалось, однако выраженный ТИ-склероз является важным прогностическим фактором в тех случаях, когда он сочетается с АГ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bohle A., Mackensen-Haen S., Gise H. et al. The consequence of tubulointerstitial changes for renal function in glomerulopathies: a morphometric and cytological analysis // Tubulo-interstitial nephropathies: Proceedings of the 4th Bari seminar in nephrology. Bari, Italy. April 1990.—P. 29—36.
2. Diamond J.R., Tilney N.L., Frye J. et al. Progressive albuminuria and glomerulosclerosis in a rat model of chronic renal allograft rejection // Transplantation.—1992.—Vol. 54, № 4.—P. 710—716.
3. Dirks J.H., Brenner B.M. Mechanisms of injury in progressive renal disease: Insights from experimental data: Summary and concluding remarks // Kidney Int.—1994.—Vol. 45, Suppl. 45.—P. 22—24.
4. Herrera-Acosta J. The role of systemic and glomerular hypertension in progressive glomerular injury // Kidney Int.—1994.—Vol. 45, Suppl. 45.—P. 6—10.
5. Laine J., Krogerus L., Jalanko H. et al. Renal allograft histology and correlation with function in children on triple therapy // Nephrol. Dial. Transplant.—1995.—Vol. 10.—P. 95—102.
6. Lemstrom K., Koskinen P., Hayry. Molecular mechanisms of chronic renal allograft rejection // Kidney Int.—1995.—Vol. 48, Suppl. 52.
7. Mackenzie H.S., Azuma H., Rewke H. et al. Renal mass as a determinant of late allograft outcome: Insights from experimental studies in rats // Kidney Int.—1995.—Vol. 48, Suppl. 52.

8. Massy Z.A., Guijarro C., Wiederkehr M.R. et al. Chronic renal allograft rejection: immunologic and nonimmunologic risk factors // *Kidney Int.*—1996.—Vol. 49.—P. 518—524.
9. Matas A. Chronic rejection in renal transplant recipients—risk factors and correlates // *Clin. transplant.*—1994.—Vol. 8, № 3 (Pt. 2).—P. 332—335.
10. Paul L.C. Functional and histologic characteristics of chronic renal allograft rejection // *Clin. transplant.*—1994.—Vol. 8, № 3 (Pt. 2).—P. 319—323.
11. Paul L.C. Chronic renal transplant loss factors // *Kidney Int.*—1995.—Vol. 47.—P. 1491—1499.
12. Paul L.C., Benediktsson H. Post-transplant hypertension and chronic renal allograft failure // *Kidney Int.*—1995.—Vol. 48, Suppl. 52.—P. 34—38.
13. Sanders C.E., Curtis J.J. Role of hypertension in chronic renal allograft dysfunction // *Kidney Int.*—1995.—Vol. 48, Suppl. 52.—P. 43—47.
14. Solez K., Axelsen R.A., Benediktsson H. et al. International standardization of criteria for the histologic diagnosis of renal allograft rejection: The Banff working classification of kidney transplant pathology // *Kidney Int.*—1993.—Vol. 44.—P. 411—422.
15. Solez K. International standardization of criteria for histologic diagnosis of chronic rejection in renal allografts // *Clin. transplant.*—1994.—Vol. 8.—P. 345—350.
16. Terasaki P.I., Koyama H., Cecka J.M. et al. The hyperfiltration hypothesis in human renal transplantation // *Transplantation.*—1994.—Vol. 57, № 10.—P. 1450—1454.
17. Tullius S.G., Hancock W.W., Heemann U. et al. Reversibility of chronic renal allograft rejection — Critical effect of time after transplantation suggests both host immune dependent and independent phases of progressive injury // *Transplantation.*—1994.—Vol. 58, № 1.—P. 93—99.
18. Tullius S.G., Heemann U., Hancock W.W. et al. Long-term kidney isografts develop functional and morphologic changes that mimic those of chronic allograft rejection // *Annals of Surgery.*—1994.—Vol. 220, № 4.—P. 425—435.

Поступила в редакцию 13.03.98 г.

© Коллектив авторов, 1998
УДК 616.61-089.844-036.87-08:616-097

*С.В.Сучков, А.В.Ватазин, Е.О.Щербакова, Д.В.Перлин, И.П.Иванова,
Е.И.Прокопенко, А.Ю.Барышников, П.К.Иванов, Е.В.Полосухина*

ЛЕЧЕНИЕ ОСТРОГО ОТТОРЖЕНИЯ ПОЧЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА ПОЛИ- И МОНОКЛОНАЛЬНЫМИ АНТИЛИМФОЦИТАРНЫМИ АНТИТЕЛАМИ

*S.V.Suchkov, A.V.Vatazin, E.O.Shcherbakova, D.V.Perlin, I.P.Ivanova,
E.I.Prokopenko, A.Yu.Baryshnikov, P.K.Ivanov, E.V.Polosukhina*

TREATMENT OF ACUTE REJECTION OF RENAL TRANSPLANT WITH POLY- AND MONOCLONAL ANTILYMPHOCYTE ANTIBODIES

Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского МЗ РФ,
Онкологический научный центр РАМН, Россия

РЕФЕРАТ

В статье сравниваются результаты лечения острого отторжения почечных трансплантатов препаратами поликлональных (АТГ и антилимфолин — АЛН) и моноклональных (ior t3) антилимфоцитарных антител у 112 больных с трансплантированной почкой. Показано, что доля больных, имевших повторные кризы отторжения в течение 6 мес после терапии, была ниже при лечении ior t3 по сравнению с АТГ и АЛН (31,3 % против 38,2 и 43,5%, соответственно). Выживаемость трансплантатов через 1 и 6 мес и выживаемость реципиентов через 6 мес были наибольшими при лечении кризов ior t3 (81,3; 75,0 и 100%, соответственно). Частота образования антител к ior t3 через 1 мес после лечения составила 8,3%. В то же время, при лечении АТГ и АЛН антитела к препаратам образовались у 12,5% больных.

Не обнаружено существенных различий между препаратами по частоте возникновения большинства инфекционных осложнений, за исключением герпетической инфекции (Herpes simplex и H. zoster), встречаемость которой была несколько выше при лечении кризов ior t3 в сравнении с АТГ и АЛН (37,5% против 20,6 и 25,8%, соответственно). Однако тяжелых клинических форм герпеса не наблюдалось, и заболевание хорошо поддавалось терапии ацикловиром. Приведен клинический пример успешного использования моноклональных анти-CD3-антител отечественного производства ICO-90 (НПО «Медбиоспектр», Россия) с описанием динамики основных субпопуляций лимфоцитов периферической крови на фоне лечения.

Ключевые слова: трансплантация почки, острое отторжение, лечение, моноклональные антитела.

ABSTRACT

The aim of the study was to compare results of treatment of acute rejection with polyclonal (ATG and antilympholin — ALN) and monoclonal (ior t3) antilymphocyte antibodies in 112 renal transplant recipients. It was shown that the number of patients who had recurrent rejection episodes during 6 months after therapy was lower in the ior t3 group as compared with ATG and ALN groups (31,3% vs 38,2% and 43,5% respectively). The one and six months graft survival and six months survival of the patient were maximum after rejection therapy with ior t3 (81,3%, 75,0% and 100,0% respectively). The rate of anti-ior t3 antibodies formation was 8,3% after one month. The antibodies against ATG and ALN were detected in 12,5% of the recipients. There were no substantial differences in the appearance of most infectious complications except Herpes simplex and Herpes zoster which appeared more frequently in patients treated with ior t3 compared with ATG and ALN groups (37,5% vs 20,6% and 25,8% respectively). However, no severe clinical forms of herpes infection were observed and treatment with acyclovir was effective in all the recipients. A case of successful using monoclonal anti-CD3 antibodies of domestic ICO-90 («Medbiospectr», Russia) is described. During ICO-90 treatment the dynamics of peripheral blood lymphocyte subpopulations was studied.

Key words: kidney transplantation, acute rejection, treatment, monoclonal antibodies.

ВВЕДЕНИЕ

Общепризнанным высокоэффективным методом замещения утраченной функции почек у больных с терминальной стадией хронической почечной недостаточности (ХПН) является трансплантация почки. В 1996 г. только в Московских городских и областных центрах трансплантации выполнены свыше 350 операций, кроме того, в «листе ожидания» постоянно находятся около 500 больных с ХПН. Всего же по России под наблюдением находятся свыше 1200 реципиентов почечных трансплантатов. Вместе с тем в клинической трансплантологии существует ряд серьезных проблем. Одной из важнейших причин неудачных операций является развивающееся чаще всего в раннем послеоперационном периоде острое отторжение трансплантата, которое даже на фоне иммуносупрессивной терапии часто приводит к необратимым повреждениям почечной ткани и к потере трансплантированной почки. В настоящее время для лечения острого отторжения почечного трансплантата в большинстве центров трансплантации, помимо стероидных гормонов, применяются препараты поликлональных (АТГ, АЛГ) и моноклональных (ОКТ3) антител к Т-лимфоцитам [1, 4, 13, 15]. Однако данные сравнительной оценки эффективности этих препаратов достаточно противоречивы [5, 7, 10, 11]. В рамках настоящего исследования был проведен сравнительный анализ результатов применения препаратов поли- и моноклональных антилимфоцитарных антител (АТГ, антилимфолина — АЛН и антител анти-CD3) в лечении кризов отторжения ренальных трансплантатов.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Результаты лечения антилимфоцитарными антителами были изучены у 112 пациентов со стероидрезистентными кризами отторжения почечных трансплантатов, из которых 34 больных получали АТГ («Фрезениус», Германия), 62 — АЛН (НИИ КЭИ, Россия) и 16 — антитела анти-CD3 (ior t3 — Центр молекулярной иммунологии, Куба). Среди реципиентов было 77 (68,7%) мужчин и 35 (31,3%) женщин.

Возраст пациентов колебался от 16 до 68 лет. Основной причиной развития ХПН был хронический гломерулонефрит. АТГ и АЛН применяли в/в капельно в суточной дозе 4—5 мг/кг·сут в течение 12—14 дней; моноклональные анти-CD3-лимфоцитарные антитела вводили внутривенно 1 раз в сутки в дозе 5 мг на протяжении 10—12 дней. В диагностике вирусных осложнений использовали определение ДНК вирусов, антител к ним.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Доля больных, имевших кризы отторжения трансплантата в течение 6 мес после терапии, была минимальной при использовании ior t3 (31,3%); несколько выше она была при применении АТГ (38,2%) и еще выше — при использовании АЛН (43,5%) (табл. 1). Соответственно, доля больных с некупируемыми кризами отторжения также была наименьшей при терапии ior t3 (25,0%), а наибольшей (38,7%) — при лечении АЛН.

Таблица 1

Результаты применения АТГ, АЛН и ior t3 в ближайшем периоде после трансплантации почки

Параметры	Терапия		
	АТГ (n=34)	АЛН (n=62)	ior t3 (n=16)
Количество больных, имевших кризы отторжения в течение 6 мес после терапии	13	27	5
%	38,2	43,5	31,3
Уровень креатинина плазмы через 1 мес после терапии	0,16 ± 0,07	0,15 ± 0,06	0,15 ± 0,08
Клубочковая фильтрация через 1 мес после терапии	37,1 ± 4,8	36,8 ± 4,2	39,3 ± 5,1
Количество больных, имевших некупируемые кризы	11	24	4
%	32,4	38,7	25,0
Выживаемость трансплантатов через 1 мес	26	41	13
%	76,5	66,1	81,3
Выживаемость трансплантатов через 6 мес	21	33	12
%	61,8	53,2	75,0
Выживаемость реципиентов через 6 мес	32	59	16
%	94,1	95,2	100,0
Количество больных с протеинурией больше 0,5 г/сут через 6 мес	4	9	1
%	11,8	14,5	6,3
Количество обследованных на наличие антител	8	16	12
%	22,2	44,4	33,3
Наличие антител к препарату через 1 мес	1	2	1
%	12,5	12,5	8,3
Наличие антител к препарату через 6 мес	0	1	0
%	0	6,3	0

Значимых различий между группами пациентов по среднему уровню креатинина плазмы и средней величине клубочковой фильтрации через 1 мес после терапии не выявлено.

Выживаемость трансплантатов через 1 и 6 мес и выживаемость реципиентов через 6 мес были максимальными на фоне лечения ior t3 (81,3, 75,0 и 100%, соответственно). Более низкие показатели отмечены для групп реципиентов, получавших поликлональные антитела. При этом результаты трансплантаций, в целом, были несколько лучше при использовании ATG в сравнении с АЛН: выживаемость трансплантатов через 1 и 6 мес, выживаемость реципиентов через 6 мес составили соответственно 76,5, 61,6, 94,1% при терапии ATG и 66,1, 53,2 и 95,2% — при лечении АЛН.

Доля больных с протеинурией более 0,5 г/сут через 6 мес была достоверно ниже в группе больных, получивших курс ior t3, в сравнении с другими группами больных и составила 6,3% (при терапии ATG — 11,8%, АЛН — 14,5%).

Повторное использование антилимфоцитарных препаратов может быть ограничено образованием антител к ним в организме реципиента после первого курса терапии [14].

С этой точки зрения важно было оценить частоту образования антител к ior t3, ATG,

АЛН. Полученные данные свидетельствуют о том, что через 1 мес частота образования антител к ior t3 была на треть меньше, чем к ATG или АЛН. К последним двум препаратам частота встречаемости антител через 1 мес была одинаковой (12,5%), но через 6 мес антитела к ATG исчезали у всех больных, а антитела к АЛН продолжали сохраняться у 6,3% реципиентов почечных трансплантатов.

Главная опасность применения антилимфоцитарных препаратов заключается в увеличении риска развития инфекционных осложнений. Для оценки безопасности лечения отторжения мы исследовали частоту возникновения наиболее распространенных инфекционных осложнений после использования ATG, АЛН и ior t3 (табл. 2).

Анализ полученных результатов показал, что частота тяжелой цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекции при лечении антилимфоцитарными препаратами была невысокой — 5,9% при использовании ATG и 4,8% — АЛН, статистически достоверных различий между этими группами не выявлено ($p > 0,05$). Интересным представляется отсутствие случаев тяжелой ЦМВ-инфекции при лечении острого отторжения трансплантата моноклональными антителами к Т-лимфоцитам, хотя этот факт может объясняться небольшим количеством наблюдений. Частота легкой формы ЦМВ-инфекции была во всех группах практически одинаковой и не превышала 20%.

Тяжелой герпетической инфекции с системными поражениями не зарегистрировано ни в одной из групп реципиентов. Легкие формы простого и опоясывающего герпеса достоверно чаще возникали на фоне применения ior t3, чем при использовании ATG или АЛН (у 37,5% пациентов по сравнению с 20,6 и 25,8%, соответственно).

Неспецифические бактериальные пневмонии наблюдались у реципиентов, получавших ATG, АЛН или ior t3 примерно с одинаковой частотой.

Частота раневой инфекции составила 5,9% в группе больных, получавших ATG, 6,5% — получавших АЛН и 6,3% — леченных ior t3. Статистически достоверных различий между группами по этому показателю не найдено.

Транзиторная мочевого инфекция несколько чаще возникала при применении ior t3,

Таблица 2

Частота возникновения наиболее распространенных инфекционных осложнений при применении ATG, АЛН и ior t3

Вид инфекции	Степень тяжести	Терапия		
		ATG (n=34)	АЛН (n=62)	ior t3 (n=16)
Цитомегаловирусная	Тяжелая	2	3	0
	%	5,9	4,8	0
	Легкая	6	12	3
Герпетическая	%	17,6	19,4	18,8
	Тяжелая	0	0	0
	%	0	0	0
Неспецифическая легочная	Легкая	7	16	6
	%	20,6	25,8	37,5
	Бронхопневмония, сегментарная пневмония	4	8	2
	%	11,8	12,9	12,5
	Долевая, тотальная двусторонняя	2	3	1
	%	5,9	4,8	6,3
Раневая	—	2	4	1
	%	5,9	6,5	6,3
Мочевая	Транзиторная	5	10	3
	%	14,7	16,1	18,8
	Стойкая	2	2	1
	%	5,9	3,2	6,3
Итого	—	30	58	17
	%	28,6	55,2	16,2

чем при использовании АТГ (18,8% в сравнении с 14,7%, $p < 0,05$). В группах больных, получавших АТГ или АЛН, по частоте транзиторной мочевой инфекции достоверных различий не обнаружено. На развитие стойкой мочевой инфекции вид терапии существенного влияния также не оказывал.

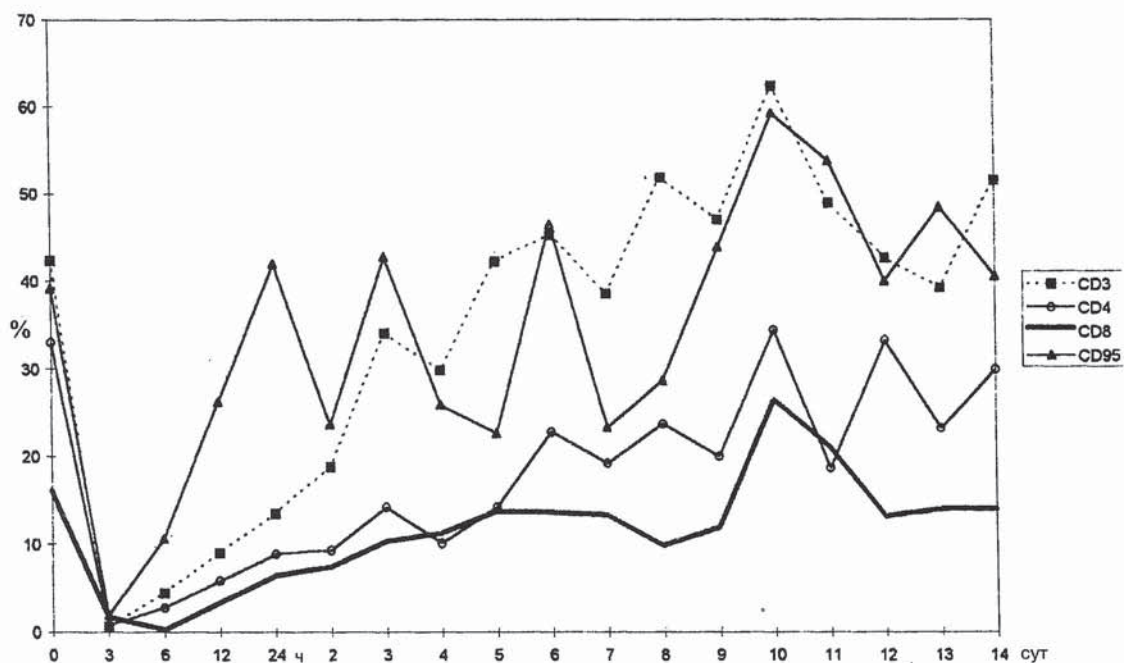
Приводим клинический пример успешного лечения острого отторжения ренального трансплантата моноклональными анти-CD3-антителами отечественного производства ICO-90 (НПО «Медбиоспектр», Россия).

Больная К., 21 года, поступила в отделение хронического гемодиализа и трансплантации почки в марте 1997 г. с клиническим диагнозом: врожденная аномалия мочевой системы. Хронический пиелонефрит. Хроническая почечная недостаточность. Последние два года находилась на постоянном гемодиализе, была внесена в «лист ожидания» трансплантации почки. Поводом для госпитализации послужило наличие совместимого донорского органа. Больной была выполнена аллотрансплантация трупной почки, имелась первичная функция пересаженной почки. На 3-и сутки после операции появились признаки острого отторжения трансплантата: снижение диуреза, быстрый рост креатинина плазмы, увеличение размеров и болезненность трансплантата. Другие причины указанных симптомов были исключены. В связи с неэффективностью «пульс-терапии» метилпреднизолоном пациентке был проведен курс лечения препаратом ICO-90. Использовали обычный для препаратов анти-CD3-антител режим введения: ежедневно по 5 мг препарата внутривенно, на протяжении 10 дней. В результате проведенного лечения через 3 дня после начала терапии у К. началось нарастание диуреза, креатинин плазмы снизился до нормы и стабилизировался. Через 4 нед больная была выписана из стационара в удовлетворительном состоянии с нормальной функцией трансплантата. При динамическом наблюдении в течение 9 мес повторных кризов отторжения не отмечено.

На фоне лечения у больной выполнялось фенотипирование лимфоцитов цитофлуориметрическим методом с использованием моноклональных антител производства фирмы Ortho Pharmaceutical Corporation (США) и серии ICO (НПО «Медбиоспектр», Россия). Интенсивность апоптоза клеток определяли цитофлуориметрически по количеству гиподиплоидной ДНК с помощью окрашивания пропидиум-йодидом. На рисунке видно, что уже к 3-му часу от начала введения антител уровень CD3-положительных клеток снижается практически до нуля. В дальнейшем происходит постепенное их нарастание. Характерно, что снижение, а затем повышение уровня Т-лимфоцитов идет параллельно за счет и Т-хелперов (CD4+) и Т-супрессоров (CD8+).

Доказательством того, что при введении ICO-90 в первые часы происходит именно гибель CD3-положительных клеток, а не просто исчезновение антигена, является массовое появление в периферической крови кариоцитов с гиподиплоидным содержанием ДНК, характерного для активации апоптоза.

Значительный интерес представляет исследование изменений экспрессии рецепторов CD95. Fas-антиген в последнее время привлекает к себе внимание исследователей способностью вызывать апоптоз в некоторых клетках. Первоначально после введения моноклональных антител происходит снижение относительного количества CD95, затем отмечается довольно значительный рост этой субпопуляции. Ближе к концу лечения процентное содержание



Динамика содержания CD3+, CD4+, CD8+ и CD95+ лимфоцитов периферической крови у больной К. на фоне лечения ICO-90.

изучаемых лимфоцитов оказалось выше исходного (до начала терапии) уровня.

ОБСУЖДЕНИЕ

Ведение пациентов с острым отторжением является одним из наиболее трудных вопросов трансплантации почки. Более 20 лет назад для лечения острого отторжения начали применять антитела к лимфоцитам человека. С этого времени были разработаны новые поколения антител, однако все еще нет полной ясности в вопросе о механизмах действия как поли-, так и моноклональных антител [6, 9, 12]. Возможный путь воздействия моноклональных антител ОКТ3 (или ior t3) состоит в следующем. Антитела специфически связываются с CD3-антигеном, расположенным на поверхности Т-лимфоцитов и, таким образом, блокируют их функциональную активность. Если это взаимодействие происходит вскоре после антигенного импульса, приведшего лимфоциты в активированное состояние, то связывание моноклональных антител с CD3-антигеном приводит к гибели клеток по механизму апоптоза и быстрому удалению их ретикулоэндотелиальной системой. Второй путь действия антител состоит в том, что они модулируют CD3-комплекс, т. е. под действием антител CD3-комплекс исчезает с поверхности и интернализуется в клетку, что приводит к продукции нефункционирующих Т-клеток, которые уже не в состоянии играть роль в реакции отторжения трансплантата. В нашем клиническом примере уже через 3–6 ч после введения первой дозы моноклональных антител происходит резкое снижение содержания в периферической крови основных субпопуляций лимфоцитов, что соответствует гибели клеток. Затем содержание CD3⁺-, CD4⁺-, CD8⁺- и CD95⁺-лимфоцитов постепенно повышается, но эти клетки уже не являются функционально активными (вторая фаза действия препарата).

Достаточно противоречивы сведения и об эффективности того или иного препарата. Кроме того, использование антилимфоцитарных антител может сопровождаться развитием серьезных инфекционных (в том числе вирусных) осложнений, таких как ЦМВ-инфекция, генерализованная герпетическая инфекция, неспецифическая пневмония, раневая и мочевиная инфекция [2, 3, 8, 16]. В нашем исследовании показана более высокая эффективность в лечении кризов отторжения почечного трансплантата моноклональных анти-CD3-антител по сравнению с поликлональными антилимфоцитарными препаратами без существенного увеличения доли инфекционных осложнений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение моноклональных анти-CD3-антител в лечении острого отторжения позволяет снизить число некупируемых кризов и повысить выживаемость трансплантатов в ближайшем и отдаленном послеоперационных периодах по сравнению с использованием поликлональных анти-Т-лимфоцитарных антител.

Следует отметить, что при использовании поли- и моноклональных антител к лимфоцитам человека не обнаружено существенных различий между разными препаратами по частоте возникновения большинства распространенных инфекционных осложнений. При терапии антителами анти-CD3 отмечается некоторое увеличение заболеваемости простым герпесом. Однако инфекция относительно легко поддавалась лечению ацикловиром и клинически тяжелых форм практически не встречалось.

Кроме того, лечение острого отторжения реального трансплантата антителами к CD3-рецепторам лимфоцитов реже сопровождалось образованием у пациентов антител к этим препаратам, чем использование поликлональных антител к лимфоцитам. Соответственно, чаще сохраняется возможность эффективного повторного применения моноклональных антител при развитии нового криза отторжения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Барышников А.Ю., Тоневский А.Г. Моноклональные антитела в лаборатории и клинике.—М., 1997.—235 с.
2. Войлокова Р.Я., Посева Т.А., Мойсюк Я.Г. и др. Влияние герпесвирусных инфекций на результат аллотрансплантации почки // *Вопр. вирусол.*—1992.—Т. 37, № 4.—С. 204—206.
3. Canioni D., MacKelvie P., Debure A., Nezelof C. Lymphadenopathy in renal transplant patients treated with immunosuppressive antibodies (OKT3 and anti-thymocyte globulin): A report of nine cases // *Amer. J. Surg. Pathol.*—1989.—№ 13/2.—Р. 87—96.
4. Clark K.R., Forsythe J.L.R., Stenton B.K. et al. Administration of ATG according to the absolute T lymphocyte count during therapy for steroid-resistant rejection // *Transpl. Int.*—1993.—Vol. 6.—Р. 18—21.
5. D'Alessandro A.M., Pirsch J.D., Stratta R.J. OKT3 salvage therapy in a quadruple immunosuppressive protocol in cadaveric renal transplantation // *Transplantation.*—1989.—Vol. 47.—Р. 297—300.
6. Haberal M., Sert S., Gulay U. et al. The treatment of steroid-resistant renal allograft rejection with OKT-3 and plasmapheresis // *Transpl. Proceed.*—1993.—Vol. 4 (August).—Р. 1761—1763.
7. Light J.A., Khawand N., Aquino A. et al. Quadruple immunosuppression: Comparison of OKT3 and Minnesota anti-lymphocyte globulin // *Amer. J. Kidney Dis.*—1989.—Vol. 14.—Р. 10—13.
8. Marks W.H., Perkal M., Lorber M.I. Aseptic encephalitis and blindness complicating OKT3 therapy // *Clin. Transplant.*—1991.—№ 5.—Р. 435.

9. Midtvedt K., Tafford A.B., Hartmann A. Half dose of OKT3 is efficient in treatment of steroid-resistant renal allograft rejection // Transplantation.—1996.—Vol. 62.—P. 38—42.

10. Opelz G. Efficacy of rejection prophylaxis with OKT3 in renal transplantation. // Transplantation.—1995.—Vol. 60.—P. 1220—1224.

11. Orto Multicenter Transplant Study Group. A randomized clinical trial of OKT3 monoclonal antibody for acute rejection of cadaveric renal transplants // New Engl. J. Med.—1988.—Vol. 313.—P. 337—42.

12. Papadogiannakis N., Nordstrom T.E., Andersson L.C., Wolff C.H. cAMP inhibits the OKT3-induced increase in cytoplasmic free calcium in the Jurkat T cell line: The degree of inhibition correlates inversely with the amount of CD3 binding ligand used // Europ. J. Immunol.—1989.—№ 19/10.—P. 1953—1956.

13. Richardson A.J., Higgins R.M., Liddington M. et al. Antithymocyte globulin for steroid resistant rejection in renal transplant recipients immunosuppressed with triple therapy // Transpl. Int.—1989.—Vol. 2.—P. 27—32.

14. Shield C.F., Hughes J.D. The reuse of OKT3 after previous rejection or induction therapy in cadaveric renal transplantation // Amer. J. Kidney Dis.—1989.—Vol. 14.—P. 35—38.

15. Stratta R.J., D'Alessandro A.M., Hoffman R.M. et al. Cadaveric renal transplantation in the cyclosporine and OKT3 eras // Surgery.—1988.—Vol. 104.—P. 606—615.

16. Suthanthiran M., Fotino M., Riggio R.R. et al. OKT3-associated adverse reactions: Mechanistic basis and therapeutic options // Amer. J. Kidney Dis.—1989.—Vol. 14/5.—P. 39—44.

Поступила в редакцию 19.05.98 г.

Вниманию нефрологов и врачей диализа!

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 90 тыс. 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

© А.П.Шевелев. 1998
УДК 616.61-085.38-07

А.П.Шевелев

ОЦЕНКА МОНИТОРИРОВАНИЯ ПАРАМЕТРОВ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ ВО ВРЕМЯ СЕАНСА ГЕМОДИАЛИЗА

A.P.Shevelev

ASSESSMENT OF MONITORING OF CENTRAL HEMODYNAMIC PARAMETERS DURING HEMODIALYSIS

Белорусский научно-исследовательский институт кардиологии, г. Минск, Беларусь

РЕФЕРАТ

Нами проведено мониторирование во время сеансов гемодиализа методом импедансной кардиографии следующих параметров центральной гемодинамики (ЦГД): ударного объема (УО), частоты сердечных сокращений (ЧСС), общего периферического сопротивления (ОПС), минутного объема (МО) и давления наполнения левого желудочка (ДНЛЖ). В исследование были включены 80 пациентов: склонные к внутривенной гипотензии (группа 1, n=30); пациенты с гипертензией (группа 2, n=25); гемодинамически стабильные пациенты (контроль, n=25). Не выявлено достоверных различий в параметрах ЦГД между контрольной группой и группой 1 вне эпизодов гипотензии, кроме более высокого ДНЛЖ в группе 1 ($16,1 \pm 1,3$ и $18,6 \pm 2,0$ мм рт. ст., $p < 0,05$). Во время эпизодов гипотензии наблюдалось снижение УО ($60,0 \pm 4,5$ и $38,1 \pm 3,0$ мл, $p < 0,001$), ОПС (1609 ± 97 и 1230 ± 62 дин $\times$ с $\times$ см $^{-5}$, $p < 0,001$), МО ($4,7 \pm 0,4$ и $3,9 \pm 0,3$ л/мин, $p < 0,01$) и ДНЛЖ ($18,6 \pm 2,0$ и $14,0 \pm 2,6$ мм рт. ст., $p < 0,01$), ЧСС возрастала ($78,0 \pm 5,6$ и $100,1 \pm 7,7$ уд/мин, $p < 0,001$). В группе 2 отмечено высокое ОПС, возраставшее во время парадоксального подъема артериального давления (АД) (2590 ± 205 и 3904 ± 225 дин $\times$ с $\times$ см $^{-5}$, $p < 0,001$) и низкие величины УО и МО, снижавшиеся при подъеме АД ($48,2 \pm 3,8$ и $35,1 \pm 2,9$ мл, $p < 0,001$; $3,6 \pm 0,3$ и $2,9 \pm 0,2$ л/мин, $p < 0,001$, соответственно). Мы считаем, что анализ профилей параметров ЦГД позволит целенаправленно воздействовать на гемодинамику диализных пациентов с целью ее стабилизации.

Ключевые слова: гемодиализ, гемодинамика, гипертензия, гипотензия, импедансная кардиография.

ABSTRACT

An intradialytic monitoring of changes in hemodynamic parameters such as stroke volume (SV), heart rate (HR), total peripheral resistance (TPR), cardiac output (CO) and left ventricular filling pressure (LVFP) was performed in 80 hemodialysis (HD) patients (30 hypotension-prone, 25 hypertensive and 25 hemodynamically stable patients chosen as a control group) using bioimpedance cardiography (BIC). There was no significant difference in hemodynamic parameters between the controls and the hypotension-prone patients out of hypotensive episodes except for higher LVFP in hypotension-prone patients ($16,1 \pm 1,3$ vs $18,6 \pm 2,0$ mmHg, $p < 0,05$). During acute hypotension there was a decrease in SV ($60,0 \pm 4,5$ vs $38,1 \pm 3,0$ ml, $p < 0,001$), TPR (1609 ± 97 vs 1230 ± 62 dyn $\times$ s $\times$ cm $^{-5}$, $p < 0,001$), CO ($4,7 \pm 0,4$ vs $3,9 \pm 0,3$ l/min, $p < 0,01$) and LVFP ($18,6 \pm 2,0$ vs $14,0 \pm 2,6$ mmHg, $p < 0,01$), while HR increased ($78,0 \pm 5,6$ vs $100,1 \pm 7,7$ beats/min, $p < 0,001$). In the group of hypertensive patients a significantly elevated TPR was observed which increased during hypertensive emergency (2590 ± 205 vs 3904 ± 225 dyn $\times$ s $\times$ cm $^{-5}$, $p < 0,001$) and a low SV and CO, which decreased further during hypertensive episodes ($48,2 \pm 3,8$ vs $35,1 \pm 2,9$ ml, $p < 0,001$ and $3,6 \pm 0,3$ vs $2,9 \pm 0,2$ l/min, $p < 0,001$, resp.) A conclusion is made that analysis of hemodynamic profiles can be a valuable diagnostical tool helpful in safeguarding hemodynamic stability during hemodialysis.

Key words: hemodialysis, hemodynamics, hypertension, hypotension, bioimpedance cardiography.

ВВЕДЕНИЕ

Гемодиализ (ГД) является высокоэффективным методом почечно-заместительной терапии, позволяющим в течение десятков лет поддерживать жизнь больных с терминальной стадией хронической почечной недостаточности (ТХПН). Благодаря медицинскому и техниче-

скому прогрессу постоянно повышается качество жизни гемодиализных больных и расширяются возможности их социальной и профессиональной реабилитации. Тем не менее ГД еще не может считаться простой и необременительной для больного процедурой. Важнейшей проблемой ГД являются колебания артериального давления (АД) во время сеанса — как в сторону

снижения, так и в сторону повышения. Эпизоды внутриадиализной гипотензии и парадоксального подъема АД в ответ на ультрафильтрацию — внутриадиализная гипертензия — сопровождаются тягостными для больных симптомами, снижают качество диализной терапии и в конечном счете ведут к сокращению продолжительности жизни и к ухудшению ее качества. Эпизоды гипотензии осложняют до 20–30% от всех сеансов ГД [16, 17]. Около 80% больных с ТХПН, начинающих лечение хроническим ГД, имеют повышенное АД [7]. У 34% из них гипертензия резистентна к ультрафильтрации (УФ), причем у 16% во время сеанса АД не только не снижается, а наоборот, наблюдается парадоксальный рост АД в ответ на удаление жидкости [5]. В связи с этим закономерен интерес исследователей к выявлению патогенетических механизмов данных осложнений и к поиску путей их профилактики. Наиболее перспективным направлением нам представляется создание систем непрерывного неинвазивного мониторингирования гемодинамических параметров непосредственно во время сеанса с целью прогноза и своевременной профилактики осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы [11, 13]. В отечественной литературе представлены несколько работ, авторы которых исследовали состояние центральной гемодинамики (ЦГД) до и после ГД [1, 2]. По нашему мнению, мониторингирование параметров ЦГД во время сеанса в течение всего диализного времени позволило бы получить более обширную и точную информацию о состоянии ЦГД, что, возможно, помогло бы прогнозировать возникновение осложнений и предпринять меры по их профилактике.

Задачей данного исследования являлось изучение профилей гемодинамических параметров во время сеанса ГД у различных групп гемодиализных больных с целью определения диагностической ценности импедансного мониторингирования ЦГД в отношении внутриадиализной гипотензии и гипертензии.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 80 гемодиализных пациентов, которые были разделены на 3 группы: 1-я группа — больные, склонные к внутриадиализным гипотензивным реакциям ($n=30$); 2-я группа — пациенты с УФ-резистентной гипертензией ($n=25$); 3-я группа (контрольная) — пациенты с относительно стабильной гемодинамикой ($n=25$). Данные по трем группам представлены в табл. 1.

Все больные получали трехразовый рутинный бикарбонатный диализ на аппаратах с кон-

Таблица 1

Пациенты, включенные в исследование

Группа	Число больных	Пол	Возраст, лет	Длительность диализной терапии, мес
		М/Ж		
1	30	16/14	32,2±10,7	23,8±5,8
2	25	15/10	40,6±12,5	18,9±4,4
3	25	12/13	36,1±5,0	20,7±6,8

тролируемой скоростью УФ, продолжительность сеанса — 4 ч. Состав диализирующего раствора: Na^+ — 140 ммоль/л, K^+ — 2 ммоль/л, Ca^{2+} — 1,75 ммоль/л, HCO_3^- — 32 ммоль/л. Диализаторы — F5 и F6 (FREBOR), скорость УФ — 827±256 мл/мин. Мониторирование параметров ЦГД осуществлялось методом тетраполярной грудной реографии на реографе РЕОДИН РПЦ 2-01 (г. Львов, Украина) с обработкой полученного сигнала на аппаратно-программном комплексе «ИМПЕКАРД» (БелНИИ кардиологии, г. Минск, Беларусь). Каждые 10 мин в течение всего сеанса регистрировали следующие параметры ЦГД: ударный объем (УО), частоту сердечных сокращений (ЧСС), общее периферическое сопротивление (ОПС), давление наполнения левого желудочка (ДНЛЖ), минутный объем (МО) и АД—систолическое (САД), диастолическое (ДАД), среднее (СрАД). УО и ОПС рассчитывали по следующим формулам [4]:

$$\text{УО (мл)} = p \times (L^2/Zo^2) \times A \times E.$$

$$\text{ОПС (дин} \times \text{с} \times \text{см}^{-5}) = 1,332 \times 60 \times [\text{ДАД} + (\text{САД} - \text{ДАД})/3]/\text{МО},$$

где p — удельное сопротивление крови (153 Ом × см); L — межэлектродное расстояние, см; Zo — базовый импеданс, Ом; A — амплитуда систолической полуволны, Ом/см; E — длительность периода изгнания, с.

ДНЛЖ вычисляли по формуле [3]:

$$\text{ДНЛЖ (мм рт. ст.)} = (24,3 \times \text{АДВ}/\text{АСВ}) + 12,9,$$

где АДВ — амплитуда диастолической волны; АСВ — амплитуда систолической волны. Метод импедансного определения ДНЛЖ верифицирован при проведении коронарографии и вентрикулографии (коэффициент корреляции — 0,886).

Эпизодом внутриадиализной гипотензии мы считали снижение САД ниже 90 мм рт. ст. или снижение СрАД более чем на 30 мм рт. ст. по сравнению с базальным уровнем, эпизодом внутриадиализной гипертензии — повышение САД выше 190 мм рт. ст. или повышение СрАД более чем на 30 мм рт. ст. по сравнению с базальным уровнем. Базальный уровень параметров ЦГД рассчитывали по данным, полученным в течение первого часа после подключения больного к аппарату.

Статистический анализ проведен с помощью парного t-теста Стьюдента. Статистическая достоверность различий между группами констатировалась при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Нами проведены 100 сеансов мониторингирования ЦГД у 80 больных. Были зарегистрированы 35 эпизодов внутридиализной гипотензии (в некоторых случаях мы наблюдали более 1 эпизода гипотензии во время одного и того же сеанса) и 26 эпизодов парадоксального подъема АД во время сеанса.

Параметры ЦГД у пациентов, склонных к гипотензии. Прежде всего необходимо отметить достоверно более низкие исходные цифры АД в 1-й группе (табл. 2) по сравнению с контрольной ($p < 0,05$). Это можно объяснить тем, что часть пациентов, склонных к гипотензивным реакциям, страдают хронической гипотензией, характеризующейся снижением систолического АД менее 100 мм рт. ст. в междиализный период [8]. Мы не выявили достоверных различий других параметров ЦГД между контрольной группой и базальным уровнем в группе 1, за исключением более высокого исходного ДНЛЖ в группе 1 ($p < 0,05$).

Падение АД мы регистрировали через 177 ± 25 мин после начала сеанса ГД. При наступлении эпизода гипотензии наблюдаются следующие изменения параметров ЦГД: уменьшение УО ($p < 0,001$), резкое увеличение ЧСС ($p < 0,001$), значительное снижение ОПС ($p < 0,001$), падение МО ($p < 0,01$) и уменьшение ДНЛЖ ($p < 0,01$). При анализе профилей изменения показателей ЦГД во время сеанса мы обнаружили, что снижение УО и рост ЧСС начинаются за 20–30 мин до падения АД, однако АД, ОПС и МО остаются относительно стабильными, вплоть до развития гипотензивного эпизода. Снижение ОПС и АД происходит непосредственно перед падением АД (за 5–10 мин), одновременно происходит дальнейший рост ЧСС, падение УО

и МО с развитием симптомов коллапса, требующих срочного терапевтического вмешательства.

Параметры ЦГД у пациентов, склонных к парадоксальному подъему АД. В стабильном состоянии нами выявлены следующие достоверные различия параметров ЦГД (табл. 3) между группой 2 и 3: более низкий УО и МО ($p < 0,001$ и $p < 0,01$ соответственно), повышенное ОПС и ДНЛЖ ($p < 0,001$), высокий исходный уровень АД ($p < 0,01$). В момент парадоксального подъема АД отмечены дальнейшее снижение УО и МО ($p < 0,001$) и значительный рост ОПС ($p < 0,001$). ДНЛЖ и ЧСС значительным изменениям не подвергались. Анализ профилей параметров ЦГД показал, что медленный линейный рост ОПС и снижение МО и УО отмечались практически с самого начала сеанса, однако за 20–25 мин скорость изменений возрастала,

Таблица 2

Показатели ЦГД в 1-й группе пациентов (склонных к внутридиализной гипотензии)

Показатель	Группа 3 (контрольная)	Группа 1		Р ₁	Р ₂
		Базальный уровень	Эпизод гипотензии		
УО, мл	65,3±5,1	60,0±4,5	38,1±3,0	НД	<0,001
ЧСС, уд/мин	75,2±8,2	78,0±5,6	100,1±7,7	НД	<0,001
ОПС, дин х с х см ⁻⁵	1633±147	1609±97	1230±62	НД	<0,001
ДНЛЖ, мм рт. ст.	16,1±1,3	18,6±2,0	14,0±2,6	<0,05	<0,01
МО, л/мин	5,0±0,7	4,7±0,4	3,9±0,3	НД	<0,01
САД, мм рт. ст.	140,5±5,7	132,0±4,2	82,5±2,0	<0,05	<0,001
ДАД, мм рт. ст.	82,3±3,8	76,1±3,2	50,2±2,1	<0,05	<0,001
СрАД, мм рт. ст.	101,2±4,5	95,0±3,6	60,6±2,4	<0,05	<0,001

Примечание. р₁ — статистическая достоверность различий показателей ЦГД между контрольной группой и базальным уровнем в группе 1; р₂ — статистическая достоверность различий показателей ЦГД между базальным уровнем и во время эпизода гипотензии в группе 1. НД — различие статистически недостоверно.

Таблица 3

Показатели ЦГД во 2-й группе пациентов (склонных к внутридиализному подъему артериального давления)

Показатель	Группа 3 (контрольная)	Группа 2		Р ₁	Р ₂
		Базальный уровень	Эпизод гипертензии		
УО, мл	65,3±5,1	48,2±3,8	35,1±2,9	<0,001	<0,001
ЧСС, уд/мин	75,2±8,2	74,0±5,0	80,6±4,9	НД	НД
ОПС, дин х с х см ⁻⁵	1633±147	2590±205	3904±225	<0,001	<0,001
ДНЛЖ, мм рт. ст.	16,1±1,3	22,0±1,5	24,1±1,7	<0,001	НД
МО, л/мин	5,0±0,7	3,6±0,3	2,9±0,2	<0,01	<0,001
САД, мм рт. ст.	140,5±5,7	160,0±9,2	201,3±10,1	<0,01	<0,001
ДАД, мм рт. ст.	82,3±3,8	95,0±6,7	112,1±7,7	<0,01	<0,01
СрАД, мм рт. ст.	101,2±4,5	119,0±6,3	148,6±7,2	<0,001	<0,001

Примечание. р₁ — статистическая достоверность различий показателей ЦГД между контрольной группой и базальным уровнем в группе 2; р₂ — статистическая достоверность различий показателей ЦГД между базальным уровнем и во время эпизода гипертензии в группе 2. НД — различие статистически недостоверно.

приобретая практически экспоненциальный характер. Увеличение скорости УФ приводило к результатам, обратным ожидаемым.

ОБСУЖДЕНИЕ

Вне эпизодов гипотензии гемодинамические показатели склонных к гипотензии пациентов практически не отличаются от показателей в группе стабильных пациентов, однако обращает на себя внимание более высокая величина ДНЛЖ в 1-й группе. Причиной этого мы считаем диастолическую дисфункцию (ДД) левого желудочка (ЛЖ), очевидно более выраженную у склонных к гипотензии пациентов. ДД является следствием гипертрофии ЛЖ и интерстициального миокардиального фиброза [10] и выражается в том, что для адекватного наполнения ригидного ЛЖ во время диастолы необходимо более высокое давление в легочных венах (и в малом круге). Это достижимо при нормо- или гиперволемии, однако весьма затруднительно при наличии гиповолемии, закономерно возникающей при удалении жидкости путем УФ. В этот момент ДНЛЖ падает, ухудшается наполнение ЛЖ [12], снижается УО и АД, что мы и наблюдали в нашем исследовании. Снижение УО и повышение ЧСС, наступившее за 20–30 мин до падения АД, не может считаться прогностическим признаком, поскольку лишь в 50% случаев мы в дальнейшем наблюдали развитие эпизода гипотензии. Таким образом, по результатам импедансного мониторингирования ЦГД внутридиализная гипотензия представляется неожиданно наступающим, малопредсказуемым явлением [6]. По нашему мнению, возникающая при УФ гиповолемия до определенного момента компенсируется привлечением жидкости из интерстиция в сосудистое русло и перераспределением кровотока в пользу важнейших сосудистых областей. В дальнейшем, когда эти механизмы становятся недостаточными для сохранения МО, начинает возрастать ЧСС, что в определенной степени компенсирует падение УО. Однако при дальнейшем углублении гиповолемии и падении УО и МО наступает ишемия тканей, что вызывает высвобождение вазоактивных субстанций [14] и ведет к угнетению сосудодвигательного центра и снижению симпатической эфферентации [6, 13]. В результате мы наблюдаем быстрое падение ОПС и АД. Необходимо отметить, что нам не удалось наблюдать «брадикардических коллапсов», сопровождающихся снижением ЧСС и ростом УО на фоне резкого падения АД [13]. В нашем исследовании мы неизменно наблюдали более или менее выраженное повышение ЧСС и падение УО.

Пациенты, склонные к парадоксальным подъемам АД, изначально имели гипокинетически-застойный тип кровообращения, свидетельствующий о недостаточно активном подходе к коррекции АД в междиализном периоде. На этом патологическом фоне диализная терапия провоцировала дальнейший рост ОПС и снижение УО и МО, что еще более компрометировало периферическое кровообращение и увеличивало нагрузку на миокард, одновременно ухудшая его кровоснабжение. Форсированная УФ не приводила к желаемому результату, поскольку в данной группе пациентов гипертензия не является объемзависимой, а обусловлена измененным гормональным и вегетативным статусом [5, 18].

В данном случае попытки прогнозирования во время сеанса не являются целесообразными, поскольку результаты нашего исследования показывают, что нормальные исходные показатели ЦГД сводят к минимуму возможность парадоксального подъема АД во время ГД. Необходимо делать упор на адекватную терапию гипотензивными препаратами, на достаточность (адекватность) диализа и на индивидуальный подбор его параметров для конкретного больного.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты данного исследования доказывают техническую выполнимость неинвазивного импедансного мониторингирования параметров ЦГД во время сеанса гемодиализа, тем не менее мы считаем, что в данном исполнении импедансное мониторингирование является трудоемкой процедурой. Необходимо создание систем непрерывного мониторингирования ЦГД с автоматическим построением профилей параметров ЦГД в реальном масштабе времени. Ценную дополнительную информацию может дать мониторингирование объема циркулирующей крови [9] как показателя, более точно отражающего степень гиповолемии [15]. Анализ получаемой с помощью импедансного мониторингирования информации даст врачу возможность более рационально и целенаправленно использовать медикаментозные и немедикаментозные средства воздействия на гемодинамику пациента с целью предотвращения колебания АД во время сеансов гемодиализа.

ЛИТЕРАТУРА

1. Власов Л.Е., Гапанович С.Е., Пилотович В.С., Слизский С.И. Коррекция нарушений системной гемодинамики и реологических показателей крови у больных с хронической почечной недостаточностью в процессе гемодиализа // Тер. арх.—1989.—№ 7.—С. 73–75.

2. Певзнер А.С., Федоров В.В., Воронина Е.О. и др. Показатели центральной гемодинамики у больных с хронической почечной недостаточностью, леченных гемодиализом // *Врач. дело.*—1989.—№ 1.—С. 14—16.
3. Полонецкий Л.З., Гелис Л.Г., Фролов А.В. Импедансная плетизмография // *Инструментальные методы исследования в кардиологии: руководство.*—Минск: БелНИИ кардиологии, 1994.—Гл. 4.—С. 81—119.
4. Фролов А.В., Полонецкий Л.З., Воробьев А.П. и др. Оперативная оценка показателей центральной гемодинамики на основе компьютерной грудной реографии: Метод. реком.—Минск: БелНИИ кардиологии, 1992.—25 с.
5. Bazilinski N., Dunea G. Hypertension // *Handbook of dialysis* / Daugirdas J.T., Ing T.S. Little, Brown and Company, Boston-New York-Toronto-London, 1994.—Ch. 26.—P. 433—444.
6. Converse R.L., Jacobsen T.N., Jost C.M. et al. Paradoxical withdrawal of reflex vasoconstriction as a cause of hemodialysis-induced hypotension // *J. Clin. Invest.*—1992.—Vol. 90, № 5.—P. 1657—1665.
7. De Lima J.J.G., Abensur H., Bernardez-Silva H. et al. Role of arterial hypertension in left ventricular hypertrophy in hemodialysis patients: an echocardiographic study // *Cardiology.*—1992.—Vol. 80.—P. 161—167.
8. Esforzado Armengol N., Cases Amenos A., Bono Illa M. et al. Autonomic nervous system and adrenergic receptors in chronic hypotensive haemodialysis patients // *Nephrol. Dial. Transplant.*—1997.—Vol. 12, № 5.—P. 939—944.
9. Ishihara T., Igarashi I., Kitano T. et al. Continuous hematocrit monitoring method in an extracorporeal circulation system and its application for automatic control of blood volume during artificial kidney treatment // *Artif. Org.*—1993.—Vol. 17, № 8.—P. 708—716.
10. Ritz E., Rambašek M., Mall G. et al. Cardiac changes in uraemia and their possible relationship to cardiovascular instability on dialysis // *Nephrol. Dial. Transplant.*—1990.—Vol. 5, Suppl. 1.—P. 93—97.
11. Roeher O., Schmidt R., Gliesche T., Korth S. Fuzzy-controlled closed loop system for blood pressure control during hemodialysis (abstr.) // *Nephrol. Dial. Transplant.*—1996.—Vol. 11, № 6.—P. A176.
12. Ruffmann K., Mandelbaum A., Bommer J. et al. Doppler echocardiographic findings in dialysis patients // *Nephrol. Dial. Transplant.*—1990.—Vol. 5, № 6.—P. 426—431.
13. Santoro A., Mancini E., Spongano M. et al. A haemodynamic study of hypotension during haemodialysis using electrical bioimpedance cardiography // *Nephrol. Dial. Transplant.*—1990.—Vol. 5, Suppl. 1.—P. 147—153.
14. Shinzato T., Nakai S., Odani H. et al. Relationship between dialysis-induced hypotension and adenosine released by ischemic tissue // *ASAIO J.*—1992.—Vol. 38, № 3.—P. 286—290.
15. Snit M., Gumprecht J., Burak W. et al. Correlation of changes of haemodynamic parameters and blood volume during haemodialysis estimated by two non-invasive methods // *Cardioneurology.*—Timio M., Wizemann V., Venanzi S. Editoriale Bios; Cosenza, 1997.—P. 315—317.
16. Takahashi H., Matsuo S., Toriyama T. et al. Autonomic dysfunction in hemodialysis patients with persistent hypotension // *Nephron.*—1996.—Vol. 72.—P. 418—423.
17. Zucchelli P., Santoro A. Dialysis-induced hypotension: a fresh look at pathophysiology // *Blood Purif.*—1993.—Vol. 11, № 2.—P. 85—98.
18. Zucchelli P. Hypertension and hypertensive emergencies in dialysis patients // *Cardioneurology.*—Timio M., Wizemann V., Venanzi S. Editoriale Bios; Cosenza, 1997.—P. 341—343.

Поступила в редакцию 19.06.98 г.

© В.А.Добронравов, 1998
УДК 616.633.962.4-036-02:616.379-008.64

В.А. Добронравов

КЛИНИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ, СВЯЗАННЫЕ С РАЗВИТИЕМ МИКРОАЛЬБУМИНУРИИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ I ТИПА

V.A. Dobronravov

CLINICAL FACTORS ASSOCIATED WITH APPEARANCE OF MICROALBUMINURIA IN PATIENTS WITH TYPE I DIABETES MELLITUS

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

РЕФЕРАТ

Исследовали влияние целого ряда клинических параметров на развитие микроальбуминурической стадии диабетической нефропатии у 90 больных сахарным диабетом I типа, из которых у 15 выявлена альбуминурия 30—300 мг/сут. Корреляционный анализ показал наличие достоверных связей между микроальбуминурией и артериальной гипертензией, выраженностью ретинопатии, курением, наличием артериальной гипертензии у матерей, больных сахарным диабетом, липидными нарушениями. Аналитическая модель, построенная на основе множественной логистической регрессии с включением всех указанных параметров, показала, что только наличие артериальной гипертензии у матери и курение являются независимыми факторами, связанными с риском развития микроальбуминурии.

Ключевые слова: сахарный диабет инсулинозависимый, микроальбуминурия, прогноз.

ABSTRACT

An influence of various clinical parameters on the development of microalbuminuric stage of diabetic nephropathy was studied in 90 patients with type I diabetes mellitus. Albumin excretion was 30—300 mg daily in 15 patients. Univariate analysis has shown the significant correlations between microalbuminuria (MAU) and arterial hypertension, smoking, presence of parental hypertension, lipid abnormalities. The analytic model based on multiple logistic regression has shown that parental hypertension and cigarette smoking are the only independent factors influencing the risk of MAU development.

Key words: insulin-dependent diabetes mellitus, microalbuminuria, prognosis.

ВВЕДЕНИЕ

Диабетическая нефропатия (ДН) является в настоящее время наиболее частой причиной развития хронической почечной недостаточности (ХПН), требующей проведения диализа [14]. Доля больных сахарным диабетом (СД) I типа среди диабетиков, поступающих для проведения заместительной почечной терапии, составляет около 40%. В развернутой стадии, при развитии стойкой протеинурии, ДН неуклонно и быстрыми темпами прогрессирует до ХПН. В то же время, проведенные ранее исследования показали, что наибольшего эффекта в отношении замедления прогрессирования ДН можно добиться при обнаружении скрытой (микроальбуминурической) ее стадии [13]. Кроме того, сама по себе микроальбуминурия (МАУ) у больных с инсулинозависимым СД является предиктором повышенной сердечно-сосудистой смертности [4]. Поэтому нами была предприня-

та попытка выявления прогностических факторов, связанных с развитием МАУ у больных с СД I типа путем комплексного анализа целого ряда клинических признаков.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Ретроспективно исследовали течение заболевания у 90 больных с СД I типа. У 15 из них было установлено наличие МАУ (суточная экскреция альбумина 30—300 мг). Изучаемые параметры включали (табл. 1) определение пола, возраста больных в момент исследования и в дебюте СД, среднюю суточную дозу инсулина, наличие и выраженности артериальной гипертензии (АГ) (транзиторная — эпизодические повышения АД более 140 и 90 мм рт. ст., стабильная — стойкое повышение АД без терапии или необходимость регулярного приема антигипертензивных препаратов), продолжительности АГ, наличие 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 — нет (0), непролиферативная (1), препролиферативная (2), пролиферативная (3). Лабораторные показатели были представлены гликозилированным гемоглобином, уровнями общего белка, альбумина, мочевой кислоты, мочевины, показателями электролитного состава сыворотки крови и 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 сроки развития МАУ от момента начала СД.

Методы статистического анализа включали использование 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, Краскала-Уоллиса, χ^2 -критерию). В дальнейшем те признаки, по которым были выявлены существенные различия между группами или достоверная корреляционная связь с развитием МАУ, были проанализированы с помощью логистической регрессии. В качестве зависимой переменной было представлено время, прошедшее от начала СД до развития МАУ. Случаи с наличием МАУ считали полными наблюдениями, случаи с отсутствием ДН — цензурированными [3]. Статистическую значимость определяли при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В рассматриваемых группах больных не было выявлено существенных различий по полу, возрасту, продолжительности СД. В группе больных с МАУ были достоверно больше частота и выраженность АГ. Кроме

того, чаще выявлялась АГ у матерей этих больных. Из сосудистых осложнений более выражены были только проявления ретинопатии. Более половины больных с МАУ являлись курильщиками, в то время как в у пациентов без ДН этот показатель составил только 4%. Уровень гликозилированного гемоглобина был существенно больше у больных с МАУ, однако, следует отметить, что и в группе сравнения этот показатель был также существенно выше нормы (8%), что свидетельствует о недостаточном метаболическом контроле у большинства исследованных пациентов. У пациентов с МАУ был достоверно выше уровень мочевой кислоты. Сравнение групп по показателям липидного обмена выявило существенно более высокие уровни ОХ, ЛПНП и ЛПОНП у больных с МАУ, в то же время не обнаружено достоверных различий по концентрациям ТГ и ЛПВП.

Корреляционный анализ показал наличие достоверных связей между развитием

Таблица 1

Клинические данные у больных с СД I типа с отсутствием (n=75) и наличием МАУ (n=15; $\bar{X} \pm m$)

Признак	ДН отсутствует	МАУ	p
Пол, м/ж, %	28,4/71,6	45,7/54,3	нд
Возраст, лет	45,4 $\pm$ 1,67	45,7 $\pm$ 3,9	нд
Возраст в момент начала СД, лет	26,4 $\pm$ 1,5	24,8 $\pm$ 3,6	нд
Продолжительность СД, лет	19,0 $\pm$ 1,04	19,3 $\pm$ 1,6	нд
АГ, баллы	0,26 $\pm$ 0,08	1,00 $\pm$ 0,25	0,004
Длительность АГ, лет	2,7 $\pm$ 0,8	3,3 $\pm$ 1,8	нд
АГ у матери, %	27,2	87,5	0,01
АГ у отца, %	25,9	25,0	нд
СД у родственников, %	17,1	21,4	нд
Суточная доза инсулина, ЕД	52,95 $\pm$ 3,64	45,6 $\pm$ 4,74	нд
Курение, %	4	53,3	0,004
Нейропатия, %	54,3	66,7	нд
Выраженность ретинопатии, баллы	0,84 $\pm$ 0,07	1,33 $\pm$ 0,23	0,032
ИБС, %	12,3	20	нд
СН, %	3,7	6,7	нд
Катаракта, %	50,6	73,3	нд
МАНК, %	6,2	6,7	нд
Гликозилированный гемоглобин, %	10,07 $\pm$ 0,20	11,34 $\pm$ 0,63	0,035
Общий белок, г/л	74,76 $\pm$ 0,56	74,88 $\pm$ 1,37	нд
Альбумин, г/л	43,69 $\pm$ 0,36	43,42 $\pm$ 0,91	нд
Мочевая кислота, ммоль/л	168,3 $\pm$ 8,85	210,1 $\pm$ 19,12	0,05
Мочевина, ммоль/л	5,40 $\pm$ 0,18	5,93 $\pm$ 0,51	нд
Кальций, ммоль/л	2,29 $\pm$ 0,02	2,30 $\pm$ 0,05	нд
Неорганический фосфат, ммоль/л	1,12 $\pm$ 0,02	1,16 $\pm$ 0,05	нд
Натрий, ммоль/л	141,54 $\pm$ 0,59	140,59 $\pm$ 0,89	нд
Калий, ммоль/л	4,6 $\pm$ 0,06	4,51 $\pm$ 0,10	нд
Общий ХС, ммоль/л	5,16 $\pm$ 0,12	5,99 $\pm$ 0,33	0,009
ТГ, ммоль/л	1,12 $\pm$ 0,07	1,43 $\pm$ 0,17	нд
ЛПВП, ммоль/л	1,60 $\pm$ 0,05	1,65 $\pm$ 0,09	нд
ЛПНП, ммоль/л	3,01 $\pm$ 0,12	3,69 $\pm$ 0,31	0,025
ЛПОНП, ммоль/л	0,52 $\pm$ 0,03	0,65 $\pm$ 0,08	нд
ХС/ЛПВП	3,38 $\pm$ 0,13	3,79 $\pm$ 0,26	нд

Примечание. нд — различия недостоверны.

МАУ и выраженностью АГ, наличием АГ у матерей больных, курением, выраженностью ретинопатии, уровнем гликозилированного гемоглобина, уровнем мочевой кислоты в сыворотке крови, а также концентрациями общего ХС, ЛПНП и ЛПОНП (табл. 2).

Для определения относительного влияния этих переменных на риск развития МАУ было использовано построение аналитической модели, основанной на логистической регрессии (табл. 3). Включение всех признаков, имевших достоверную связь с развитием МАУ при одновариантном анализе, привело к построению модели с достаточно высоким уровнем достоверности ($p=0,00011$). Последовательное исключение из модели всех независимых переменных, кроме АГ у матерей больных и курения, существенно не сказывалось на общей достоверности модели. Следовательно, только эти признаки в данной группе больных достоверно и независимо от других влияют на риск развития МАУ в данной группе больных.

ОБСУЖДЕНИЕ

Ранее было показано, что развитие МАУ в значительной мере ассоциируется с недостаточным контролем гликемии, и она может быть обратима или предотвращена более жестким режимом коррекции СД [13]. В обследованной нами группе больных с МАУ уровень гликозилированного гемоглобина был существенно выше. Этот показатель имел достоверную связь с фактом развития МАУ при одновариантном анализе. Однако и в группе больных с отсутствием ранней стадии ДН этот показатель был значительно больше нормы, что следует расценивать как особенность обследованного контингента. Поэтому потеря значимости данного показателя в отношении риска развития МАУ при множественной регрессии может свидетельствовать о том, что при недостаточном контроле СД появление начальных стадий ДН определяется независимым действием иных факторов.

Появление у больных с СД I типа АГ в большинстве случаев коррелирует с развитием начальных стадий ДН [8]. Пока, однако, остается открытым вопрос о том, предшествует ли повышение АД МАУ или развивается после ее появления [1, 8]. По крайней мере, в целом ряде исследований четко продемонстрировано снижение уровня МАУ на фоне редукции АГ [7]. Большая выраженность АГ также обнаружена и в обследованной группе больных с МАУ. Одновариантный анализ показал достоверную связь АГ и факта развития МАУ.

Представляет интерес тот факт, что эффект АГ в отношении развития МАУ существенно

различается в группах больных с наличием и отсутствием РП. При наличии РП повышенное АД приводит к возникновению и нарастанию МАУ, при отсутствии изменений глазного дна такая зависимость отсутствует [12]. По-видимому, подобного рода тесная взаимосвязь АГ и РП приводит к тому, что несмотря на достоверную связь этих показателей и МАУ при одновариантном анализе достоверного влияния на риск развития МАУ при множественном анализе они не оказывают. Кроме того, эти данные позволяют предполагать, что АГ, скорее, является маркером начальных морфологических изменений клубочков, нежели предшествует им.

Известно, что развитие ДН у больных с СД связано с определенной наследственной предрасположенностью к развитию АГ. В проведенных к настоящему времени исследованиях показано, что родители больных с СД I типа и ДН имели более высокий уровень АД, нежели родители больных без нефропатии [15], а также что у пациентов с ДН и их родителей повышен натриево-литиевый котранспорт в эритроцитах, являющийся генетическим маркером АГ [16]. Поэтому наличие АГ у родителей больного с СД расценивается как дополнительный фактор риска ДН [6].

Таблица 2
Корреляционный анализ связи МАУ с другими параметрами

Признак	p
АГ	0,0028
АГ у матери	0,0086
Курение	0,0031
Ретинопатия	0,035
Гликозилированный гемоглобин	0,017
Мочевая кислота	0,049
Общий ХС	0,0093
ЛПНП	0,033
ЛПОНП	0,029

Таблица 3
Регрессионный анализ влияния различных признаков на сроки развития МАУ (логистическая регрессия)

$\chi^2 = 30,36$
 $p = 0,00011$

Признак	t
АГ	-0,480
АГ у матери	-3,721*
Курение	-3,376*
Ретинопатия	0,27
Гликозилированный гемоглобин	-1,485
Мочевая кислота	-2,230
Общий ХС	-0,065
ЛПНП	0,405
ЛПОНП	0,092

* $p < 0,05$.

Теоретически вероятно, что генетические маркеры гипертензии могут быть связаны с некоторыми, пока неустановленными, наследственными детерминантами, определяющими композицию базальной мембраны и предрасположенность к ДН [4]. Это позволяет предполагать и обнаруженное нами независимое влияние наличия АГ у матерей больных с СД на развитие МАУ в данной группе больных.

Курение как при одновариантном, так и при мультивариантном анализе достоверно связано с риском развития МАУ, что указывает на независимый от других параметров характер влияния этого показателя на развитие микроальбуминурической стадии ДН. Аналогичные данные были получены и в нескольких других исследованиях [2, 9, 11]. Механизмы влияния курения на сосуды клубочка достаточно не изучены. Предполагают, что при этом развивается дисфункция гломерулярных капилляров вследствие увеличения содержания карбоксигемоглобина с развитием тканевой гипоксии, также как и повышенная агрегация тромбоцитов [9]. Не исключается и дополнительное отрицательное влияние курения на структурные изменения клубочков, опосредованных изменениями липидного спектра крови.

В свою очередь, в экспериментах на животных установлено, что нарушения липидного состава крови могут иметь существенное значение в развитии ДН, стимулируя рост мезангиальных клеток и приводя к прогрессированию клубочковых изменений [5]. Нами выявлены существенно более высокие уровни ОХ, ЛПНП, ЛПОНП у больных с МАУ. Эти же показатели тесно коррелировали с наличием МАУ при одновариантном корреляционном анализе. Однако, по результатам моделирования, на основе множественного регрессионного анализа, независимого влияния на риск развития МАУ данные параметры не оказывали. Поэтому можно предположить, что неблагоприятное воздействие липидных нарушений в отношении развития и прогрессирования ДН реализуется не самостоятельно, а совместно с действием дополнительных факторов — в частности, в комплексе с гипергликемией, которая приводит к образованию продуктов повышенного гликозилирования ЛПНП и их дальнейшей модификации под влиянием реакций перекисного окисления [10].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в представленном исследовании показано, что при одинаковой продолжительности СД, в условиях недостаточного метаболического контроля, значимыми и неза-

висимыми предикторами развития МАУ являются наследственные факторы (наличие АГ у матери больного с СД) и курение. Другие клинические признаки, такие как АГ, РП и липидные нарушения, по-видимому, оказывают свое влияние опосредованно.

ЛИТЕРАТУРА

1. Chase P.H., Garg S.K., Harris S. et al. High normal blood pressure and early diabetic nephropathy // *Arch. Intern. Med.*—1990.—Vol. 150.—P. 639—641.
2. Chase P.H., Garg S.K., Marshall G. et al. Cigarette smoking increases the risk of albuminuria among subjects with type I diabetes // *JAMA.*—1991.—Vol. 265.—P. 614—617.
3. Cox D.R. Regression models and life-tables (with discussion) // *J.R.Statist.Soc.*—1972.—B34.—P. 187—220.
4. Deckert T., Kofoed-Enevoldsen A., Norgaard K. et al. Microalbuminuria: Implications for micro- and macrovascular disease // *Diabetes Care.*—1992.—Vol. 15, № 9.—P. 1181—1191.
5. Keane W.F., Kasiske B.L., O'Donnel M.P. // *Amer. J. Nephrol.*—1988.—Vol. 8.—P. 261—271.
6. Krolewski A.S., Canessa M., Warram J.H. Predisposition to hypertension and susceptibility to renal diseases in insulin-dependent diabetes mellitus // *New Engl. J. Med.*—1988.—Vol. 318.—P. 140—145.
7. Lewis E.J., Hunsicker L.G., Bain R.P., Rohde R.D. The effect of angiotensin converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy // *New Engl. J. Med.*—1993.—Vol. 329.—P. 1456—1462.
8. Matthiessen E.R., Ronn B., Jensen T. et al. Relationship between blood pressure and urinary albumin excretion in development of microalbuminuria // *Diabetes.*—1990.—Vol. 39.—P. 245—249.
9. Norden G., Nyberg G. Smoking and diabetic nephropathy // *Acta Med. Scand.*—1984.—Vol. 215.—P. 257—261.
10. Salahudeen A.K., Kanji V., Reckelhoff J.F., Schmidt A.M. // *Nephrol. Dial. Transplant.*—1997.—Vol. 12.—P. 664—668.
11. Sawicki P.T., Didjurgott U., Muhlhauser I. et al. Smoking is associated with progression of diabetic nephropathy // *Diabetes Care.*—1994.—Vol. 17.—P. 126—131.
12. Stephenson J.M. Is parental hypertension a risk factor for the development of nephropathy in IDDM? // *Nephrol. Dial. Transplant.*—1995.—Vol. 10, № 4.—P. 448—451.
13. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications of insulin-dependent diabetes mellitus // *New Engl. J. Med.*—1993.—Vol. 329.—P. 977—986.
14. 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.
15. Viberti G.C., Keen H., Wiseman M.J. Raised arterial pressure in parents of proteinuric insulin dependent diabetics // *Brit. Med. J.*—1987.—Vol. 295.—P. 515—517.
16. Walker J.D., Tarig T., Viberti G.C. Sodium-lithium countertransport activity in red cells of patients with insulin dependent diabetes and nephropathy and their parents // *Brit. Med. J.*—1990.—Vol. 301.—P. 635—638.

© В.А.Жук, 1998
УДК 616.61-036.15-07-02:616.379-008.64

В.А.Жук

РОЛЬ ГИПЕРФИЛЬТРАЦИИ И ФУНКЦИОНАЛЬНОГО ПОЧЕЧНОГО РЕЗЕРВА В ДИАГНОСТИКЕ РАННИХ СТАДИЙ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ

V.A.Zhuk

THE ROLE OF HYPERFILTRATION AND RENAL FUNCTIONAL RESERVE IN THE DIAGNOSTICS OF EARLY DIABETIC NEPHROPATHY

Республиканский нефрологический центр, г. Минск, Беларусь

РЕФЕРАТ

На примере 45 больных инсулинзависимым сахарным диабетом (ИЗСД), не имеющих клинических признаков диабетической нефропатии (ДН), показали, что клубочковая гиперфильтрация сопровождается снижением функционального почечного резерва (ФПР). ФПР определяли по разнице между исходной скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) и ее величиной после нагрузки белком (1,5 г/кг). ФПР и СКФ оценивали при различной компенсации заболевания и показали, что состояние метаболического контроля ИЗСД значительно влияет на СКФ, а декомпенсация заболевания может приводить к снижению ФПР.

Результаты исследования указывают на целесообразность оценки почечного резерва фильтрации на ранних стадиях ДН до появления микроальбуминурии (МАУ), учитывая состояние компенсации ИЗСД. Полученные данные подчеркивают роль ФПР в качестве самостоятельного критерия ранней ДН, который позволяет глубже оценить значение гиперфильтрации при появлении начальных патофизиологических изменений поражения почек при ИЗСД.

Ключевые слова: инсулинзависимый сахарный диабет (I тип), диабетическая нефропатия, скорость клубочковой фильтрации, функциональный почечный резерв, микроальбуминурия.

ABSTRACT

An experience with observation of 45 IDDM patients not associated with any clinical signs of diabetic nephropathy (DN) has shown that glomerular hyperfiltration is associated with a loss of renal functional reserve (RFR). The glomerular filtration reserve was detected by an oral protein load (1,5 g/kg) and estimated as the difference between the initial and stimulated levels of GFR. GFR and RFR were assessed under condition of different metabolic control at the time of testing. It was concluded that metabolic control significantly influenced the GFR response in subjects with diabetes, as poor control may lead to decreased RFR. The results of the investigation show the expedience to estimate RFR in case of the absence of microalbuminuria (taking into account the metabolic control).

The data obtained show RFR to be an independent criterion of subclinical DN. Measurement of renal reserve helps to clarify the importance of hyperfiltration in early pathophysiological mechanisms of renal injury in IDDM.

Key words: insulin dependent diabetes mellitus, diabetic nephropathy, glomerular filtration rate, renal functional reserve, microalbuminuria.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время ДН является основной причиной, определяющей прогноз ИЗСД. Опасность этого грозного осложнения заключается в том, что оно начинает развиваться скрыто, а появление первых клинических признаков ДН соответствует глубоким необратимым изменениям почечной ткани [2, 12]. Микроальбуминурия (экскреция белка с мочой 20—200 мкг/мин или 30—300 мг/сут) является общепринятым критерием ранней (доклиниче-

ской) ДН [12]. Но при ИЗСД наличие стойкой МАУ соответствует третьей (из пяти) стадии развития патологического процесса в почках, которую, на наш взгляд, едва ли можно назвать ранней. Вероятно, это продиктовано тем, что долгое время протеинурия являлась основным и начальным клиническим признаком ДН. С другой стороны, правильное и своевременно начатое лечение поражения почек на стадии МАУ позволяет не только предупредить дальнейшее прогрессирование этого осложнения, но и до-

биться его обратного развития [3]. И все же гемодинамические изменения в почках начинаются не с появления МАУ, а характеризуются более ранними проявлениями, которые представляют на сегодняшний день большой интерес.

Гиперфилтрация у больных с ИЗСД была впервые описана Fiaschi в 1952 г. [цит. по 10] и, по мнению одних авторов, является предвестником развития ДН [2, 3, 10], в то же время не является таковым по мнению других [11]. В 1983 г. Bosch вводит понятие «функционального почечного резерва». Его смысл заключается в способности почек отвечать изменением СКФ в ответ на острую нагрузку белком, аминокислотами или малыми дозами допамина [4]. Повышение СКФ после стимуляции свидетельствует о включении в работу ранее не функционировавших нефронов, т. е. о сохранном ФПР [1, 7]. Тогда как отсутствие изменения величины СКФ или ее снижение говорит о том, что все нефроны работают на пределе своих возможностей, и дополнительная нагрузка не может вызвать повышения СКФ. Несмотря на то, что ФПР зависит от компенсации заболевания, количества употребляемого с пищей белка, наличия сопутствующей почечной патологии и других осложнений сахарного диабета, его оценка позволяет глубже определить величину СКФ.

Целью настоящего исследования явилось изучение роли ФПР в оценке гиперфилтрации, их взаимосвязи и последовательности гемодинамических изменений в развитии ранней ДН.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 45 больных с ИЗСД (I типа) в возрасте от 11 до 32 лет (в среднем, 22 ± 8 лет) с длительностью заболевания от 2 до 8 лет (в среднем, $6 \pm 3,5$ года). Соотношение мужчин и женщин составило 1:3.

Наличие доклинических признаков ДН оценивали по:

1) базальной СКФ, определяемой по клиренсу эндогенного креатинина (проба Реберга-Тареева);

2) среднему артериальному давлению (АД), которое измеряли в положении больного сидя тонометром MITSUMI (Япония);

3) суточной экскреции альбумина с мочой, определяемой индикаторными тест-полосками. Микраль-тест фирмы «Берингер Маннгейм» (Германия) и иммунологическим методом;

4) функциональному почечному резерву (острая проба с нагрузкой белком из расчета 1,5 г белка на 1 кг массы тела). В качестве бел-

ка использовали отварную несоленую говядину (5 г/кг). Определяли СКФ до и после белковой нагрузки. По разнице между СКФ определяли величину ФПР, который считался сохраненным при ее значении $\geq 5\%$ и истощенным, если она составляла $< 5\%$.

Все пациенты были разделены на четыре группы: 1-ю (она же являлась контрольной), составили 13 больных, не имеющих доклинических признаков ДН; 2-ю — 6 человек с истощенным ФПР и отсутствием МАУ, 3-ю группу — 13 больных с МАУ. Все пациенты 1—3-й группы имели удовлетворительную компенсацию заболевания, которую оценивали по концентрации гликозилированного гемоглобина HbA_1 , который определяли калориметрическим методом. 4-ю группу составили 13 больных с декомпенсацией заболевания. Базальную СКФ, ФПР, динамику АД этой группе оценивали в состоянии декомпенсации и через 4 нед после достижения удовлетворительной компенсации заболевания.

Больные с протеинурией, артериальной гипертензией ($AD > 140/90$ мм рт. ст.), наличием выраженных других осложнений сахарного диабета и сопутствующей почечной патологией из исследования исключались.

Все больные получали свободную белковую диету (до 1 г/кг).

Полученные данные были обработаны статистически. Определение достоверности сравниваемых средних величин производили по критерию Стьюдента. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Уровень гликозилированного гемоглобина HbA_1 у больных 1-, 2-й и 3-й группы был меньше или равен 8,5% (табл. 1). Все пациенты 1-й группы не имели доклинических признаков ДН.

Больные с декомпенсацией сахарного диабета (табл. 2) выделены в отдельную группу с целью проследить динамику ФПР и СКФ в условиях высокого HbA_1 (8,8—11,1%) и после достижения удовлетворительной компенсации сахарного диабета. Среднее АД во всех группах наблюдения существенно не отличалось. Такое условие отбора больных для исследования выполнялось в целях исключения влияния артериальной гипертензии на величину СКФ и ФПР. Только в 3-й группе выявлено неоднократное нестойкое повышение АД до 140/90 мм рт. ст.

Базальная СКФ 2-й группы существенно превышала базальную СКФ 1-й ($151,7 \pm 15,4$ и

95,2±10,8 мл/мин, $p<0,001$), но ее значения были сходными с величиной этого показателя в 4-й группе при декомпенсации заболевания (151,7±15,4 и 141,3±15,3 мл/мин). В обеих этих группах (2-й и 4-й) гиперфльтрация сочеталась с истощенным ФПР. Уровень экскреции белка с мочой в 4-й группе при декомпенсации сахарного диабета значительно ниже ее значений в 3-й (41,8±18,6 и 145,4±34,8 мг/сут, $p<0,05$), но превышает его во 2-й группе (41,8±18,6 и 18,2±5,9 мг/сут, $p<0,01$).

Обращает на себя внимание сочетание МАУ и истощенного ФПР в 3-й группе, тогда как базальная СКФ в этой группе ниже, чем во 2-й (121,2±21,9 и 151,7±15,4 мл/мин, $p<0,001$). ФПР в обеих этих группах истощен.

Важно отметить положительную динамику по всем сравниваемым параметрам в 4-й группе через 4 нед после достижения удовлетворительной компенсации заболевания: существенно снизилась СКФ, возрос или восстановился ФПР, а МАУ снизилась в 2 раза. На примере этой группы хорошо прослеживается влияние декомпенсации заболевания на почечную гемодинамику, подчеркивая значение ее правильной оценки.

ОБСУЖДЕНИЕ

Гиперфльтрация при сахарном диабете обусловлена выраженным расширением приносящей артериолы клубочков и незначительным спазмом выносящей [1 – 3]. Она развивается в дебюте ИЗСД [12]. Поскольку величина СКФ зависит от компенсации заболевания, употребления белка и др., этот показатель не стабилен. Интенсивная инсулинотерапия снижает гиперфльтрацию через несколько дней у пациентов с впервые выявленным ИЗСД и может нормализовать ее значения в течение нескольких месяцев у больных с ранее установленным заболеванием [6].

Для определения роли гиперфльтрации в связанных с ее возникновением начальных гемодинамических изменений в почках при ДН нельзя ограничиться исследованием лишь базальной СКФ вследствие, как было указано выше, ее нестабильности. Поэтому возникла необходимость в дополнительном методе ее оценки. Замеченная Bosch способность почек отвечать повышением клубочковой фильтрации в ответ на стимуляцию, определяемая понятием ФПР, позволила более точно представить роль гиперфльтрации на ранних стадиях поражения почек при ИЗСД.

По мнению F.V.Gabbai, исследование СКФ без ФПР уменьшает ее диагностическую точ-

ность, а истощение ФПР (снижение СКФ в ответ на стимуляцию) является маркером гиперфльтрации [8]. Хотя S.L.Jones и G.C.Viberti не согласны с такой точкой зрения, полагая, что в клинической практике определение базальной СКФ достаточно, так как методика исследования ФПР и оценка его величины требуют большой точности [9, 10]. Поэтому мы проследили динамику СКФ и ФПР на ранних, но различных стадиях ДН и в разных условиях компенсации ИЗСД. В зависимости от исходного ФПР и состояния компенсации заболевания выделены четыре группы больных. Наличие истощенного ФПР при декомпенсации и его восстановление через 4 нед после установления компенсации заболевания свидетельствует о влиянии состояния углеводного обмена на почечный резерв. Еще в 1987 г. Bosch указал на истощение ФПР при высоких значениях гликозилированного гемоглобина HbA_{1c} и на восстановление резервов фильтрации при достижении компенсации ИЗСД [6]. Поэтому в оценке величины гиперфльтрации необходимо учитывать состояние компенсации заболевания.

На примере 1-, 2-, 3-й группы наблюдения мы проанализировали СКФ и ФПР при удовлетворительной компенсации сахарного диабета. Сочетание гиперфльтрации и истощенного ФПР свидетельствует об их тесной взаимосвязи. Ответ почек на стимуляцию белком помог выяснить, является ли высокий уровень СКФ

Таблица 1
Функциональное состояние почек у больных с различным ФПР при удовлетворительной компенсации ИЗСД ($HbA_{1c} \leq 8,5$)

Параметры	1-я группа, n=13	2-я группа, n=6	3-я группа, n=13
СКФ, мл/мин	95,2±10,8	151,7±15,4	121,2±21,9
ФПР, %	30,0±8,1	-4,3±3,8	-15,5±3,9
МАУ, мг/сут	6,7±2,7	18,2±5,9	145,4±34,8
АД, мм рт. ст.	88,7±3,6	91,7±6,3	97,4±4,5
HbA_{1c} , %	8,0±0,24	7,9±0,15	8,1±0,27

Таблица 2
Изменение гемодинамических показателей почек больных с ИЗСД при декомпенсации заболевания и после достижения его компенсации ($\bar{X} \pm m$)

Параметры	4-я группа, n=13		p
	Декомпенсация	Компенсация	
СКФ, мл/мин	141,3±15,3	105,8±7,5	<0,0001
ФПР, %	-7,6±2,4	4,7±1,8	<0,00001
МАУ, мг/сут	41,8±18,6	19,0±10,8	<0,01
АД, мм рт. ст.	94,6±4,5	91,3±3,2	<0,05
HbA_{1c} , %	9,5±4,2	8,0±0,17	<0,0001

при ИЗСД максимальным или же резервы еще большего ее повышения сохранены.

Полученные нами данные согласуются с предыдущими исследованиями [1, 2], в результате которых отмечена обратно пропорциональная зависимость между исходной СКФ и ее изменением в ответ на нагрузку, т. е. чем выше был исходный уровень клубочковой фильтрации, тем значительнее снижение в ответ на стимуляцию, а следовательно, тем меньше величина ФПР. Кроме того, морфологическими исследованиями выявлены начальные изменения почечной ткани у лиц с истощенным ФПР при отсутствии МАУ [1]. А все пациенты с МАУ имели истощенный ФПР (3-я группа).

Анализ полученных данных позволил представить последовательность изученных нами ранних критериев ДН в следующем порядке: повышение СКФ—истощение ФПР—появление МАУ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты свидетельствуют в пользу необходимости исследования ФПР для правильной оценки гиперфильтрации в последовательности гемодинамических изменений при развитии ДН.

Не вызывает сомнения, что резервы фильтрации характеризуют состояние внутриклубочкового гидростатического давления, позволяя оценить его максимальный уровень и, тем самым, предположить темпы прогрессирования диабетической нефропатии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мухин Н.А., Дедов И.И., Шестакова М.В. и др. Функциональные почечные резервы у больных сахарным диабетом // Тер. арх.—1990.—№ 2.—С. 107—109.
2. Шестакова М.В., Дедов И.И., Мухин Н.А. и др. Метаболические и гемодинамические аспекты диабетической нефропатии // Пробл. эндокринологии.—1993.—Т. 39, № 3.—С. 22—26.
3. Шестакова М.В., Дедов И.И., Шереметьева О.В., Ивлева А.А. Показания к применению эналаприла при диабетической нефропатии // Клиническая фармакология и терапия.—1993.—№ 3.—С. 22—26.
4. Amiel C., Blanchet F., Friedlander G., Nitenberg A. La reserve fonctionnelle renale // Nephrologie.—1991.—Vol. 12, № 2.—P. 55—61.
5. Bilous R.W. Early diagnosis of diabetic nephropathy // Diabetes metabolism reviews.—1996.—Vol. 12, № 3.—P. 243—253.
6. Brouhard B.H., Lagrone L. Effect of dietary protein restriction on functional renal reserve in diabetic nephropathy // Amer. J. Med.—1990.—Vol. 89, № 10.—P. 427—431.
7. Fliser D., Zeier M., Nowack R., Ritz E. Renal functional reserve in healthy elderly subjects // J. Amer. Soc. Nephrol.—1993.—Vol. 3, № 7.—P. 1371—1377.
8. Gabbaï F.B. Renal reserve in patients with high blood pressure // Sem. in Nephrol.—1995.—Vol. 15, № 5.—P. 482—487.
9. Jones S.L., Wiseman M.J., Viberti G.C. Glomerular hyperfiltration as a risk factor of diabetic nephropathy: five years report of a prospective study // Diabetologia.—1991.—Vol. 34.—P. 59—60.
10. Jones S.L., Viberti G.C. Renal functional reserve in subjects with diabetes mellitus // Sem. Nephrol.—1995.—Vol. 15, № 5.—P. 475—481.
11. Lervang H.H., Jensen S., Brochner-Mortensen J. et al. Early diabetic hyperfiltration and the development of late nephropathy in type I insulin-dependent diabetes mellitus // Diabetologia.—1988.—Vol. 31.—P. 723—729.
12. Pedersen M.M. Early renal hyperfunction and hypertrophy in IDDM patients including comments on early intervention // The kidney and hypertension diabetes mellitus / C.E. Mogensen.—Boston-Dordrecht-London, 1994.—P. 297—308.

Поступила в редакцию 19.06.98 г.

© Коллектив авторов, 1998
УДК 616.153:616.61

А.И.Куликова, Ф.А.Тугушева, И.М.Зубина, С.В.Барановская, В.В.Козлов

ВЗАИМОСВЯЗЬ ПАРАМЕТРОВ ЛИПОПЕРОКСИДАЦИИ И АНТИОКСИДАНТНОГО СТАТУСА КРОВИ С УРОВНЕМ ТРИГЛИЦЕРИДОВ СЫВОРОТКИ БОЛЬНЫХ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПОЧЕК

A.I.Kulikova, F.A.Tugusheva, I.M.Zubina, S.V.Baranovskaya, V.V.Kozlov

THE INTERRELATIONS BETWEEN THE INDICES OF LIPOPEROXIDATION AND ANTIOXIDANT STATUS OF BLOOD AND THE LEVEL OF SERUM TRIGLYCERIDES IN PATIENTS WITH RENAL DISEASES

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

РЕФЕРАТ

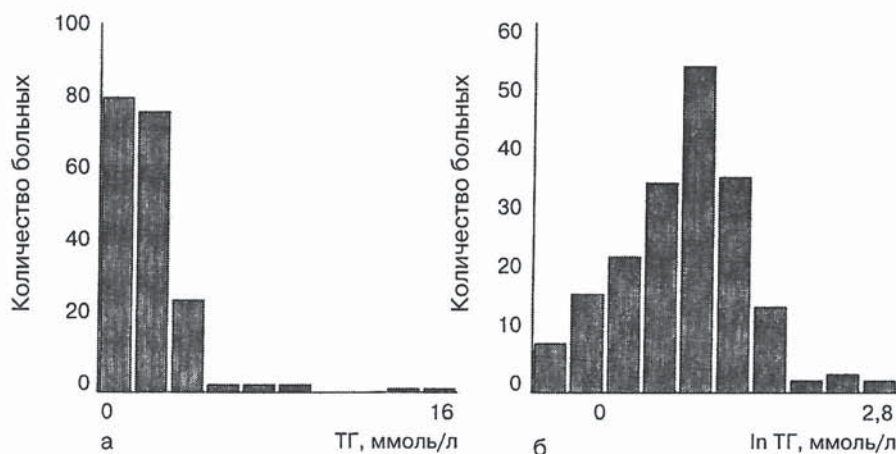
Проведен анализ взаимосвязи уровня триглицеридов (ТГ) сыворотки с содержанием продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и параметрами системы антиоксидантной защиты (АОЗ) крови больных с заболеваниями почек (ЗП). В крови 364 больных с ЗП определяли уровни диеновых конъюгатов (ДК) и малонового диальдегида (МДА) в качестве продуктов ПОЛ. Содержание общих и небелковых восстановленных сульфгидрильных групп (Т-SH гр. и NP-SH гр., соответственно), токоферолподобных соединений (ТФ), активность каталазы и общая пероксидазная активность (ОПА) характеризовали систему АОЗ. Определяли также уровни ТГ, общих липидов (ОЛ) и общего белка (ОБ). Корреляционный анализ выявил взаимосвязь уровня ТГ не только с параметрами плазмы (ДК, МДА, ОЛ), но и эритроцитов (МДА, ОЛ, Т-SH гр.). Гипертриглицеридемия не сопровождается накоплением в эритроцитах МДА и истощением ОЛ и сохраняет уровень Т-SH гр. вполне достаточным. По результатам кластерного анализа, проведенного с помощью метода восстановления отсутствующих данных, больные были разделены на 2 кластера. Первый (272 человека) отличала выраженная гипертриглицеридемия и накопление ДК и ОЛ в плазме, а в эритроцитах отмечено только умеренное снижение ТФ и ОПА. Во втором кластере (92 человека), наоборот, эритроциты характеризуются значительным накоплением МДА и падением уровней ОЛ и ОПА. Кластеры достоверно отличались друг от друга по уровням ТГ, ДК, ОБ и ОЛ плазмы, а в эритроцитах — по содержанию МДА, ТФ, NP-SH гр., ОЛ и ОПА. Подобные результаты получены при делении больных на группы с выраженной и умеренно выраженной гипертриглицеридемией. Полученные данные требуют дальнейшего анализа, так как не ясно, какие механизмы лежат в основе сохранения в пределах нормы большинства показателей эритроцитов больных на фоне высокого уровня ТГ. Следует обращать самое пристальное внимание на антиоксидантный статус крови у всех больных с ЗП и по возможности корректировать его путем добавления в схемы лечения препаратов, повышающих антиоксидантный потенциал организма.

Ключевые слова: заболевания почек, триглицериды, липопероксидация.

ABSTRACT

The interrelation between the level of serum triglycerides (TG) and the contents of lipid peroxidation (LP) products and the antioxidant (AO) parameters of blood of patients with renal diseases (RD) was analyzed. In blood of 364 patients the levels of diene conjugates (DC) and malone dialdehyde (MDA) as the LP products were determined. The contents of tocopherol-like compounds (TP), total and nonprotein sulfhydryl groups (T-SHgr. and NP-SHgr. correspondingly), the catalase and total peroxidase activities (TPA) characterized the AO system. The levels of TG, total protein (TPr) and total lipids (TL) were also evaluated. The correlation analysis revealed the interconnections of the TG level not only with the plasma parameters (DC, MDA, TL), but also with the indices of erythrocytes (MDA, T-SHgr., TL). The increase of serum TG was not accompanied by the MDA accumulation and the depletion of TL in erythrocytes. At the same time the level of T-SHgr. was quite sufficient. The cluster analysis was supported by the method of the missing data reconstruction. The patients were divided into 2 clusters. The first one (272 patients) was characterized by a considerable increase of TG, DC and TL in the plasma, but the only disturbances in erythrocytes were moderately decreased TP and TPA. On the contrary, in the second cluster (92 patients) there were considerable accumulation of MDA and the decreased TL and TPA in the erythrocytes. The reliable differences between the two clusters are found in the plasma levels of TG, DC, TPr and TL; in erythrocytes — MDA, TP, NP-SH gr., TL and TPA. Similar results were obtained when the data of patients with pronounced and moderate increase of TG were analyzed separately. The data obtained need further analysis because it is not clear yet what concrete mechanisms are responsible for the preservation of erythrocyte parameters against the background of high TG level. More attention should be given to the AO status of erythrocytes in all the patients with RD. The AO status of erythrocytes in all the patients with RD. The AO status must be corrected by adding medicines with AO properties to traditional combinations.

Key words: renal diseases, triglycerides, lipoperoxidation.



Гистограмма распределения уровней ТГ сыворотки у больных с заболеваниями почек.

а — исходные данные;

б — после логарифмирования величин содержания ТГ сыворотки.

ВВЕДЕНИЕ

Практически все хронические заболевания почек, центральное место среди которых занимает хронический гломерулонефрит (ХГН), протекают на фоне выраженных нарушений обмена липидов. Наиболее характерными среди этих нарушений являются гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия, гипоальфахолестеринемия, сочетающиеся со значительными сдвигами в белковом составе липопротеидных комплексов, а также падение активности липопротеидлипазы и триглицеридлипазы. Вышеперечисленные нарушения являются доказанными факторами атерогенеза и наиболее выражены у больных с нефротическим синдромом (НС) и на стадии хронического нарушения функции почек (ХПН) [3, 6, 9]. Возникновение

гипер- и дислипопротеидемий создает благоприятные условия для стимуляции перекисного окисления липидов (ПОЛ) и приводит к абсолютной или относительной недостаточности факторов системы антиоксидантной защиты (АОЗ) [1, 2].

В ходе наших более ранних исследований были выявлены значительные нарушения в системе ПОЛ-АОЗ у больных с заболеваниями почек (ЗП), которые также были наиболее выражены на фоне НС и ХПН. Так, наиболее характерными для обследованных больных явля-

ются накопление первичных продуктов ПОЛ-диеновых конъюгатов (ДК) и почти двукратное падение уровня общих сульфгидрильных групп (Т-SH гр.) в плазме, а в эритроцитах — значительное накопление конечного метаболита ПОЛ малонового диальдегида (МДА) и снижение активности защитных ферментов — каталазы (КАТ) и общей пероксидазной активности (ОПА). Очень важно отметить, что выявленные нарушения возникали независимо от морфологической формы ХГН, длительности его течения, варианта лечения, пола, возраста пациентов и т. д. Специфика состояния системы ПОЛ-АОЗ у больных с ЗП на фоне НС и при ХПН неоднократно описана нами ранее [7, 8].

Целью настоящего исследования стало изучение взаимосвязи параметров системы ПОЛ-АОЗ крови с уровнем триглицеридов (ТГ) сыворотки крови больных с ЗП.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Аналізу были подвергнуты результаты обследования 364 больных, из которых у 81% (295 пациентов) ХГН был верифицирован морфологически. Второй по представительности группой больных были пациенты с хроническим пиелонефритом (40 человек). Материалом исследования являлась свежесобранная венозная кровь, стабилизированная гепарином. Только ОПА и КАТ определяли в цельной крови, уровни остальных показателей выявляли раздельно в плазме и эритроцитарной взвеси с помощью стандартных методик с незначительной модификацией. Об уровне ПОЛ судили по накоплению ДК в плазме и МДА в плазме и в

Таблица 1

Величины коэффициентов линейной корреляции (r) между параметрами системы ПОЛ-АОЗ плазмы и эритроцитов и уровнем ТГ сыворотки

Показатель плазмы	r	Показатель эритроцитов	r
ДК	+0,63 (189) p<0,0000	МДА	-0,16 (187) p<0,0281
МДА	+0,21 (186) p<0,0042	ТФ	—
ТФ	—	Т-SHгр.	+0,16 (169) p<0,0394
Т-SHгр.	—	NP-SHгр.	—
ОБ	—	ОБ	—
ОЛ	+0,63 (190) p<0,0000	ОЛ	+0,21 (190) p<0,0036

Примечание. В скобках указано число опытов, прочерк означает отсутствие корреляционной связи.

эритроцитах. Состояние АОЗ оценивали по содержанию токоферолподобных компонентов (ТФ), общих и небелковых восстановленных сульфгидрильных групп (Т-SH гр. и NP-SH гр., соответственно). Уровни общего белка (ОБ) и общих липидов (ОЛ) служили в качестве вспомогательных показателей. Содержание компонентов в плазме выражали в стандартных единицах в расчете на единицу объема, а в эритроцитах — в расчете на содержание в материале ОЛ (для МДА и ТФ) и в расчете на объем взятого в анализ материала (для уровней Т-SH гр. и NP-SH гр.). Полученные материалы были подвергнуты методам стандартной описательной статистики, корреляционного, множественного регрессионного и кластерного анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На первом этапе исследований было выявлено, что уровень ТГ у здоровых людей (25 доноров) составляет $1,29 \pm 0,13$ ммоль/л. Уровень ТГ у больных с ЗП был определен в 190 случаях: минимальное значение составило 0,52 ммоль/л, максимальное — 33,0 ммоль/л. Гистограмма распределения позволила установить, что 45% данных (86 человек) укладывается в диапазон от 0,52 до 2,14 ммоль/л, 40% (76 человек) — в диапазон от 2,14 до 3,77 ммоль/л, у 10% больных (19 человек) уровень ТГ составлял от 3,77 до 5,39 ммоль/л и только в 9 случаях (5%) — превышает значение 5,39 ммоль/л. Таким образом, изучение распределения исходных величин ТГ выявило сдвиг вправо (коэффициент асимметрии, $A=6,75$; $D=0,22$; $p<0,0001$), которое, однако, после преобразования путем логарифмирования становится нормальным, гауссовским, при анализе по Колмогорову—Смирнову ($D=0,06$; $p>0,10$) (рисунок). Выявив логнормальное распределение значений ТГ, мы смогли путем последующей нелинейной интерполяции восстановить отдельные

Таблица 2

Величины параметров системы ПОЛ–АОЗ доноров и больных, разделенных на группы по результатам кластерного анализа, проведенного с использованием метода восстановления недостающих данных с помощью нелинейной интерполяции ($\bar{X} \pm m$)

Показатель	Доноры	Больные с ЗП		P _{1–2}
		Кластер 1, n=272	Кластер 2, n=92	
Сыворотка				
ТГ, ммоль/л	$1,29 \pm 0,13$ (25)	$2,90 \pm 0,14^*$	$2,29 \pm 0,10^*$	0,016
Плазма				
ДК, Е/мл	$1,91 \pm 0,07$ (114)	$2,83 \pm 0,12^*$	$2,39 \pm 0,17^*$	0,049
МДА, нмоль/мл	$3,36 \pm 0,15$ (97)	$3,32 \pm 0,10$	$3,20 \pm 0,13$	ns
ТФ, мкмоль/мл	$0,26 \pm 0,01$ (82)	$0,33 \pm 0,01^*$	$0,31 \pm 0,01^*$	ns
Т-SH гр., мкмоль/мл	$0,77 \pm 0,02$ (66)	$0,49 \pm 0,01^*$	$0,49 \pm 0,02^*$	ns
ОБ, г/л	$65,7 \pm 1,37$ (111)	$65,8 \pm 0,87$	$60,2 \pm 1,23^*$	0,001
ОЛ, г/л	$4,54 \pm 0,13$ (117)	$6,84 \pm 0,21^*$	$4,91 \pm 0,23$	0,001
Эритроциты				
МДА, нмоль/мг ОЛ	$22,9 \pm 1,24$ (68)	$20,0 \pm 0,48$	$51,5 \pm 1,39^*$	0,001
ТФ, мкмоль/мг ОЛ	$2,15 \pm 0,13$ (77)	$1,68 \pm 0,04^*$	$2,61 \pm 0,10^*$	0,001
Т-SH гр., мкмоль/мл	$2,24 \pm 0,09$ (67)	$2,34 \pm 0,06$	$2,36 \pm 0,09$	ns
NP-SH гр., мкмоль/мл	$0,16 \pm 0,02$ (60)	$0,18 \pm 0,01$	$0,15 \pm 0,01$	0,004
ОБ, г/л	$36,2 \pm 1,01$ (101)	$36,3 \pm 0,55$	$34,8 \pm 0,90$	ns
ОЛ, г/л	$0,52 \pm 0,02$ (89)	$0,61 \pm 0,02^*$	$0,39 \pm 0,01^*$	0,001
Кровь				
КАТ, кмоль/ч • л	$1,06 \pm 0,05$ (20)	$0,87 \pm 0,05$	$0,89 \pm 0,01$	ns
ОПА, мкмоль/мин • г Нв	$2,09 \pm 0,11$ (21)	$1,33 \pm 0,08^*$	$1,44 \pm 0,15^*$	0,028

Примечание. Звездочка — данные статистически отличаются от данных доноров; ns — отсутствие статистически достоверной разницы между данными двух групп; в скобках указано число обследованных лиц.

недостающие данные, после чего был применен кластерный анализ (метод К-средних).

Корреляционный анализ выявил множественные линейные взаимосвязи между уровнем ТГ и факторами ПОЛ–АОЗ, причем не только плазмы, но и эритроцитов (табл. 1).

Следующим этапом стало проведение кластерного анализа, при этом уровень ТГ сыворотки был принят в качестве основного кластерообразующего фактора. Результаты анализа позволили разделить больных на 2 кластера. Описание кластеров, сравнение их между собой, а также данные доноров приведены в табл. 2. В первый из кластеров вошли $\frac{3}{4}$ всех обследованных пациентов (272 человек). Этот кластер характеризуется более высоким, по сравнению

Таблица 3

Величины параметров системы ПОЛ–АОЗ доноров и больных, разделенных на группу с выраженной (группа 1) и умеренно выраженной (группа 2) гипертриглицеридемией ($\bar{X} \pm m$)

Показатель	Доноры	Больные с ЗП		p _{1–2}
		Группа 1	Группа 2	
Сыворотка				
ТГ, ммоль/л	1,29±0,13 (25)	4,79±0,53* (65)	1,69±0,05* (125)	0,001
Плазма				
ДК, Е/мл	1,91±0,07 (114)	3,51±0,28* (64)	2,09±0,13* (125)	0,001
МДА, нмоль/мл	3,36±0,15 (97)	3,59±0,21 (64)	3,29±0,12 (122)	ns
ТФ, мкмоль/мл	0,26±0,01 (82)	0,29±0,02 (65)	0,31±0,01* (125)	ns
T-SHgr., мкмоль/мл	0,77±0,02 (66)	0,46±0,03* (55)	0,48±0,01* (116)	ns
ОБ, г/л	65,7±1,37 (111)	64,3±2,17 (65)	65,6±1,26 (116)	ns
ОЛ, г/л	4,54±0,13 (117)	8,27±0,53* (65)	4,89±0,17 (125)	0,001
Эритроциты				
МДА, нмоль/мг ОЛ	22,9±1,24 (68)	25,8±1,55 (64)	35,5±1,65* (123)	0,001
ТФ, мкмоль/мг ОЛ	2,15±0,13 (77)	1,82±0,09* (65)	2,09±0,08 (125)	0,030
T-SHgr., мкмоль/мл	2,24±0,09 (67)	2,38±0,13 (52)	2,19±0,08 (117)	ns
NP-SHgr., мкмоль/мл	0,16±0,02 (60)	0,16±0,01 (55)	0,15±0,01 (118)	ns
ОБ, г/л	36,2±1,01 (101)	33,5±1,11 (65)	35,6±0,79 (122)	ns
ОЛ, г/л	0,52±0,02 (89)	0,55±0,03 (65)	0,48±0,02 (125)	0,036
Кровь				
КАТ, кмоль/ч·л	1,06±0,05 (20)	0,95±0,07 (9)	0,84±0,05* (11)	ns
ОПА, мкмоль/мин·г Нв	2,09±0,11 (21)	1,44±0,17* (19)	1,19±0,13* (18)	ns

Примечание. Звездочка — данные статистически отличаются от данных доноров; в скобках указано число обследованных лиц; ns — отсутствие статистически достоверной разницы между данными двух групп.

со вторым, уровнем ТГ и ОЛ и, как следствие, большим накоплением в плазме ДК. С другой стороны, содержание ОБ в плазме у этих больных также несколько выше.

Наиболее интересные данные получены при исследовании эритроцитов. Так, при выраженной гипертриглицеридемии в эритроцитах сохраняется достаточный уровень ОЛ и восстановленных сульфгидрильных групп и не происходит накопления МДА. Только некоторое понижение уровня токоферола и ОПА свидетельствует о нарушении баланса в системе ПОЛ–АОЗ эритроцитов у больных с ЗП. В то же время умеренное повышение ТГ в сыворотке (кластер 2) сопровождается двукратным накоплением в них МДА и падением ОЛ, что не может предотвратить ни несколько повышенный уровень ТФ,

ни достаточное содержание восстановленных тиолов. Достоверные различия между двумя полученными кластерами найдены по уровням ТГ, ДК, ОБ и ОЛ плазмы и по содержанию МДА, ТФ, NP-SH гр., ОЛ и ОПА эритроцитов.

Как уже указывалось выше, для проведения кластерного анализа мы воспользовались возможностью восстановить недостающие значения методом интерполяции, абсолютно обоснованного в данном случае в силу большого объема наблюдений и устойчивого характера полученных оценок. Приняв уровень ТГ сыворотки в качестве основного кластеробразующего фактора, мы получили среднее значение его в первом кластере 2,90 ммоль/л, а во втором — 2,29 ммоль/л. Таким образом, граница по содержанию ТГ между двумя кластерами составляет приблизительно 2,6 ммоль/л. Приняв за основу этот факт, мы для дальнейшего анализа вычленили данные только тех 190 больных, у которых реально было проведено определение уровня ТГ. В первую группу (65 пациентов) вошли больные, уровень ТГ сыворотки которых составил более 2,6 ммоль/л, а во вторую (125 человек) — содержание ТГ у которых было менее 2,6 ммоль/л. Достоверная

разница между этими двумя группами пациентов была выявлена по уровням ДК и ОЛ плазмы, МДА, ТФ и ОЛ эритроцитов (табл. 3). В отличие от результатов кластерного анализа с использованием метода восстановления недостающих значений не найдено различий по содержанию ОБ плазмы, ОПА и NP-SH гр. эритроцитов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, проведенный анализ выявил взаимосвязь уровня ТГ сыворотки крови больных с ЗП с показателями системы ПОЛ–АОЗ не только плазмы (что было вполне предсказуемо), но и красных кровяных клеток. В плазме увеличение содержания ТГ вполне за-

кономерно способствует липопероксидации и накоплению продуктов ПОЛ, о чем свидетельствует наличие прямой положительной корреляции между уровнем ТГ и содержанием ДК и МДА (см. табл. 1). В эритроцитах, наоборот, гипертриглицеридемия приводит к понижению накопления МДА и предотвращает истощение ОЛ. Повышение концентрации ТГ сыворотки оказывает своего рода защитное действие на эритроциты от избыточной липопероксидации также путем поддержания общих восстановленных тиолов красных кровяных клеток. Данные кластерного анализа, проведенного с помощью метода восстановления отсутствующих данных, однозначно подтверждают этот вывод: наряду с увеличением накопления ДК в плазме, при гипертриглицеридемии сохраняются на нормальном уровне МДА, Т-SH гр., NP-SH гр. и ОЛ эритроцитов, и только пониженный уровень ТФ и ОПА свидетельствует о дисбалансе про- и антиоксидантных параметров клеток этих больных. С другой стороны, умеренная гипертриглицеридемия (кластер 2) сопровождается накоплением в эритроцитах МДА и значительным истощением ОЛ на фоне пониженной ОПА. Практически такие же данные получены при делении больных на группы с выраженной и умеренно выраженной гипертриглицеридемией: когда уровень ТГ не превышает двукратной их концентрации у здоровых лиц, то изучаемые показатели плазмы (за исключением уровня Т-SH гр.) практически не отличаются от данных у доноров, в то время как в эритроцитах происходит накопление МДА, истощение ОЛ и значительное падение ОПА и активности КАТ. В то же время у больных со значительным повышением концентрации ТГ в сыворотке пропорционально накапливаются ДК плазмы, а уровень показателей эритроцитов практически не отличается от нормальных, кроме падения содержания ТФ и снижения ОПА.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С одной стороны, хорошо известно, что гипер- и дислипидемия являются маркерами неблагоприятного течения ЗП и что липиды оказывают прямое повреждающее воздействие на ткань почек [4, 5]. С другой стороны, наши исследования свидетельствуют в пользу относительной сохранности липидного компонента эритроцитов и состояния ПОЛ в них в условиях гипертриглицеридемии. Выявленный таким образом защитный эффект гипертриглицеридемии на состояние мембран эритроцитов требу-

ет дальнейших детальных исследований относительно соотношения в них отдельных фракций липидов.

Таким образом, можно сделать предварительный вывод о том, что при всех вариантах клинического течения ЗП и при принятии мер по борьбе с гипер- и дислипидемией в практике нефрологических отделений следует помнить о нарушениях антиоксидантного потенциала крови больных и по возможности включать в традиционные схемы препараты, поддерживающие антиоксидантный статус клеток (витамины Е, С, Р; серосодержащие аминокислоты и другие препараты антиоксидантного действия), чтобы поддержать достаточный антиоксидантный потенциал эритроцитов и других клеточных структур организма.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балашова Т.С., Рудько И.А., Ермоленко В.М. и др. Перекисное окисление липидов как возможный механизм повреждения эритроцитов у больных с хронической почечной недостаточностью в условиях гемодиализа // Тер. арх.—1992.—№ 6.—С. 66—69.
2. Гринштейн Ю.И., Лундина Т.А., Кнубовец Т.Л. и др. Свободнорадикальное окисление и канальцевые дисфункции у больных хронической почечной недостаточностью // Тер. арх.—1991.—№ 6.—С. 62—65.
3. Дмитриев Л.Ф. Биохимические аспекты атерогенеза: роль антиоксидантов // Тер. арх.—1995.—Т. 67, № 12.—С. 73—77.
4. Колмакова Е.В. Липиды плазмы у больных хроническим гломерулонефритом // Урол. и нефрол.—1990.—№ 1.—С. 16—19.
5. Неверов Н.И., Иванов А.А. Гиперлипидемия и гломерулосклероз при нефропатиях: клинко-морфологические сопоставления // Тер. арх.—1994.—№ 7.—С. 73—76.
6. Смирнов А.В., Кузнецов А.С. Атерогенез и уремия // IV конференция нефрологов Северо-Запада России «Проблемы ХПН» (27—29 апреля 1995 г.): Материалы.—СПб., 1995.—С. 81—86.
7. Тугушева Ф.А., Куликова А.И., Зубина И.М. Особенности перекисного окисления липидов в дозотемической стадии хронического гломерулонефрита // Вопр. мед. химии.—1993.—№ 3.—С. 18—21.
8. Тугушева Ф.А., Куликова А.И., Зубина И.М., Сазонец Г.И. Взаимосвязь липопероксидации с клинко-лабораторными показателями у больных с заболеваниями почек на фоне нефротического синдрома // Рабочее совещание нефрологов Северо-Запада России «Нефрология»: Сборник материалов.—СПб., 1996.—С. 48—52.
9. Шишкин А.Н., Шулуто Б.И., Будай О.П., Колмакова Е.В. Клиническая, иммунологическая и морфологическая характеристика нефротического синдрома // Клин. мед.—1990.—№ 6.—С. 58—61.

Поступила в редакцию 04.03.98 г.

© А.В.Смирнов, 1998
УДК 616.153.915:616.611-002

А.В. Смирнов

ХАРАКТЕРИСТИКА ДИСЛИПОПРОТЕИДЕМИЙ У БОЛЬНЫХ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ

A. V. Smirnov

CHARACTERIZATION OF DYSLIPOPROTEIDEMIA IN PATIENTS WITH GLOMERULONEPHRITIS

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

РЕФЕРАТ

Обследованы 247 больных с ХГН. В 82,4% случаев диагноз был верифицирован морфологически. У 66 человек ведущий клинический синдром был представлен в виде изолированного мочевого синдрома (ИМС), у 68 больных выявлялась вторичная гипертензия (ВГ), у 44 человек отмечался нефротический синдром (НС) и у 69 пациентов имела хроническая почечная недостаточность (ХПН) (креатинин — $0,39 \pm 0,03$ ммоль/л; мочевины — $15,5 \pm 0,9$ ммоль/л). При ИМС различные типы гиперлипопротеидемий (ГЛП) определялись в 24% случаев, при ВГ — в 41, при НС — в 100 и при ХПН — в 89,7% случаев. Данные аналитического ультрацентрифугирования плазмы крови больных с ХГН позволили установить факт накопления в ней липопротеидов промежуточной плотности (ЛППП) не только при НС и ХПН, но и у больных с ХПН с ИМС или с ВГ с нормолиппротеидемией. Результаты исследований свидетельствуют, что абсолютно у всех больных с ХГН, даже при самых благоприятных клинических (метаболических) вариантах его течения, отмечается дефект в системе периферической утилизации низкоплотных липопротеидов. При анализе профилей флотации липопротеидов высокой плотности (ЛВП) у всех больных с ХГН было выявлено увеличение третьей и уменьшение второй субфракций ЛВП, что косвенно указывает на снижение активности фермента лецитинхолестеринацилтрансферазы.

Ключевые слова: гломерулонефрит, дислиппротеидемия.

ABSTRACT

An examination of 247 patients with chronic glomerulonephritis was performed. In 82,4% of the cases the diagnosis was verified morphologically. In 66 patients the leading clinical syndrome was thought to be the isolated urinary syndrome (IUS), secondary hypertension (SH) was diagnosed in 68 patients, 44 patients had the nephrotic syndrome (NS) and 69 patients had chronic renal failure (CRF) (creatinin $0,39 \pm 0,03$ mmol/l; urea $15,5 \pm 0,9$ mmol/l). Different types of hyperlipoproteidemias (HLP) were detected in 24% of cases in patients with IUS, in 41% of patients with SH, in 100% of patients with the NS and in 89,7% of cases with CRF. The data obtained by the analytical centrifuging of the blood plasma of patients with CGN have revealed the fact of accumulation in it of the intermediate density lipoproteins (IDL) not only in patients with NS and CRF, but also in patients with CRF and IUS or with SH and normolipoproteidemia. The results of the investigation show that absolutely all patients with CGN, even with the very favourable clinical (metabolic) variants of the disease, have a defect in the system of peripheral utilization of low-density lipoproteins. An analysis of the floatation profiles of high density lipoproteins (HDL) in all patients with CGN had an increase in the third and decrease in the second HDL subfractions which is an indirect indication to lower activity of the enzyme lecithincholesterinacetyltransferase.

Key words: glomerulonephritis, dyslipoproteidemia.

ВВЕДЕНИЕ

Нарушения липидного обмена у больных гломерулонефритом обычно рассматриваются в связи с двумя клиническими синдромами: нефротическим и хронической почечной недостаточностью. Такой подход особенно характерен для зарубежных исследователей. В обширной периодической научной литературе и в самых

последних крупных руководствах по нефрологии [22, 31, 32] мы не найдем описаний дислиппротеидемий (ДЛП) у больных гломерулонефритом с изолированным мочевым синдромом (ИМС) или со вторичной гипертензией (ВГ). Считается, что только при длительно персистирующей значительной протеинурии (в пределах, близких к нефротической) могут от-

мечаться метаболические изменения, в том числе и липидного обмена [31, 40].

Заслугой отечественных исследователей явилось то, что нарушения липидного обмена изучали у больных гломерулонефритом не только в связи с НС или с ХПН. При хроническом гломерулонефрите (ХГН) с ИМС было отмечено повышение уровня триглицеридов (ТГ) сыворотки крови, увеличение концентраций холестерина (ХС) и фосфолипидов (ФЛ) [1, 6, 12, 14, 20], снижение уровня α -липопротеидов или α -ХС [1, 6, 14], а в ряде случаев формирование патологических типов гиперлипопротеидемии (ГЛП) [14]. Присоединение ВГ приводило к более выраженным сдвигам в показателях липидного обмена. В плазме крови повышались концентрации ХС, ТГ, жирных кислот, ФЛ [2, 6, 9, 11, 14], прогрессировала гипоальфахолестеринемия [6, 9, 14]. Некоторыми исследователями было продемонстрировано наличие связи между уровнем АД и степенью выраженности нефрогенной дислипидемии [9, 11], что подтверждалось не только математически, но и клинически: на фоне гипотензивной терапии выявлялась тенденция к нормализации показателей липидного обмена [9]. Рядом исследователей отмечено формирование патологических типов ГЛП у больных с ХГН с гипертоническим синдромом, причем с наибольшей частотой обнаруживались II б и IV типы [2, 14].

Изучение особенностей формирования дислипопротеидемий у больных гломерулонефритом вне связи с НС или ХПН приобрело особую актуальность в последние годы, когда в литературе появились данные об участии липопротеидов в развитии склеротических процессов в паренхиме почек [15, 16, 44], а гиперлипопротеидемия стали рассматривать в качестве одного из неиммунных механизмов прогрессирования гломерулонефрита [38, 45]. Упомянутые исследования и высказанные на основании их гипотезы позволяют по-новому оценить клиническое значение нефрогенной дислипопротеидемии и требуют более строгих подходов к ее изучению.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Всего были обследованы 247 больных с ХГН, из них у 208 человек диагноз был подтвержден с помощью прижизненной биопсии (табл. 1). Средний возраст больных с ХГН составил $24,5 \pm 0,9$ лет, длительность заболевания, в среднем, равнялась $55,2 \pm 5,9$ мес. У 178 пациентов функция почек была сохранной: креатинин крови — $0,103 \pm 0,003$ ммоль/л, мочевина крови — $6,4 \pm 0,2$ ммоль/л, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) — $92,7 \pm 2,9$ мл/мин. У

Таблица 1

Характер распределения типов ГЛП у больных с различными морфологическими формами гломерулонефрита (n=208)

Морфологическая форма	Тип ГЛП						
	N	I	IIa	IIб	III	IV	V
ГНМИ (n=7)	2/-	-	1/-	4/-	-	-	-
МБГН (n=26)	9/35	-	7/27	6/23	-	4/15	-
МБПГН (n=36)	11/31	-	3/8	9/25	-	13/36	-
МезПГН (n=123)	71/58	-	8/7	25/20	-	19/15	-
ФСГН (n=10)	3/-	-	1/-	4/-	-	1/-	-
СКГН (n=6)	3/-	-	-	3/-	-	-	-

Примечание. В графах таблицы указано через дробь: в числителе — абсолютное число случаев, в знаменателе — процент от общего числа наблюдений. ГНМИ — гломерулонефрит с минимальными изменениями; МБГН, МБПГН, МезПГН — соответственно мембранозный, мембранозно-пролиферативный и мезангиально-пролиферативный гломерулонефрит; ФСГН и СКГН — соответственно фокально-склерозирующий и склерозирующий гломерулонефрит.

69 пациентов с ХПН средние значения креатинина и мочевины крови соответственно составляли: $0,39 \pm 0,03$ и $15,5 \pm 0,9$ ммоль/л.

Из 178 пациентов с достаточной функцией почек у 66 человек ведущий клинический синдром был представлен в виде ИМС (СПБ — $1,85 \pm 0,30$ г/сут), у 68 больных выявлялась ВГ (АД: систолическое — $145,2 \pm 2,1$ мм рт. ст., диастолическое — $98,5 \pm 2,1$ мм рт. ст.), у 44 человек отмечался НС (СПБ — $7,1 \pm 0,6$ г/сут, альбумин — $23,2 \pm 1,1$ г/сут).

Накануне исследования в 19 ч больной получал легкий ужин без содержания жиров. Кровь забирали на следующий день в 9 ч из кубитальной вены в пробирку, содержащую ЭДТА (конечная концентрация — 1 мг/мл). Плазма отделялась от форменных элементов центрифугированием при 600g в течение 3 мин и ее использовали для анализа немедленно или хранили при температуре 4 °C, но не более 24 ч. Руководствуясь рекомендациями экспертов ВОЗ для липидных лабораторий, общий ХС плазмы крови определяли с помощью многоступенчатого метода в модификации L.L.Abel и соавт. [21] в описании В.Г. Колба и В.С. Камышников-ва [5]. Для определения триглицеридов плазмы крови пользовались методом S.P.Gottfried и B.Rosenberg [33]. Для определения холестерина в составе липопротеидов высокой плотности (α -холестерин) использовали методику в описании В. Н. Титова и соавт. [18]. Для определения содержания апопротеина-В в плазме крови использовали метод количественного ракетного иммуноэлектрофореза в модификации M.D.Curry и соавт. [28].

Суммарные липопротеиды из плазмы крови выделяли путем однократного ультрацентрифугирования. Для этого плазму крови смешивали с раствором 6,506 М NaBr (плотность — 1,485 г/мл) в соотношении 1:1,25. На 7 мл этой смеси наслаивали 2 мл 3,273 М NaBr (плотность — 1,250 г/мл), а затем 0,5 мл 0,196 М NaCl. Ультрацентрифугирование проводили в роторе 40, ультрацентрифуга L-8 (Beckman) при 4 °С, 36 000 об/мин в течение 40 ч. Отбирали 0,5 мл верхнего слоя из пробирки и диализировали против раствора 0,196 М NaCl, 4,017 М NaBr, 0,01 ЭДТА (плотность 1,250 г/мл) в течение 18–40 ч. Аналитическое ультрацентрифугирование проводили на центрифуге Beckman, модель E, со стандартной оптической системой при 26 °С и 52 000 об/мин. Профили флотации регистрировали на 8-, 14-й и 52-й минуте. Корреляция ширин-профилей, распределение липопротеидов по скорости флотации и графическое представление результатов проводили на компьютере HP 98 45 T (Hewlett-Packard) по известному алгоритму [29].

Липопротеиды очень низкой и низкой плотности выделяли из плазмы крови путем ультрацентрифугирования в градиенте плотности бромистого натрия. В пробирку помещали 4 мл плазмы крови, добавляли сухой NaBr до плотности 1,055 г/мл (78 мг/мл). Сверху наслаивали 4 мл раствора NaBr с плотностью 1,040, а затем 3,5 мл раствора NaBr с плотностью 1,020 г/мл. Центрифугирование проводили в роторе SW 40 Ti при 35 000 об/мин, 15–18 °С, в течение 20 ч. Для определения чистоты выделенной фракции ЛНП материал из средней части пробирки подвергали электрофорезу на ацетат-целлюлозе (материал имел подвижность β -липопротеидов). При гелефильтрации в додецилсульфате натрия белок этой зоны был представлен одним компонентом с молекулярной массой выше 500 килодальтон, т. е. апо-В. При нанесении на сепарозу с ковалентно пришитыми антителами

против апо-В материал средней зоны полностью связывался с носителем, а после элюции 0,2 М глицин-HCl, pH 2,5, по данным корреляционной лазерной спектроскопии, имел средний радиус 8–10 нм, т. е. выделенные частицы имели свойства липопротеидов низкой плотности.

Препаративное и аналитическое ультрацентрифугирование плазмы крови выполняли в биохимической лаборатории ИЭМ АН РФ, Санкт-Петербург (ст. науч. сотр. А.С. Кузнецов, ст. науч. сотр. В.Т. Лозовский).

Во фракциях ЛОНП и ЛНП определяли общепринятыми методами содержание липидов и апопротеина В [37]. Для фенотипирования гиперлипидемий использовали электрофорез липопротеидов в 3-слойной системе полиакриламидного геля (ПААГ) [12]. При визуальной оценке электрофореграмм исходили из классификации гиперлипидемий D.S. Fredrickson и соавт. [30]. Окончательное заключение о типе ГЛП давали на основании оценки внешнего вида сыворотки до и после ее хранения в холодильнике при температуре 4 °С в течение 24 ч, сопоставления концентраций ХС и ТГ, подсчета коэффициента ХС/ТГ, картины электрофоретического распределения липопротеидов в ПААГ. При фенотипировании использовались алгоритмы выявления ГЛП [3, 10, 34].

РЕЗУЛЬТАТЫ

При электрофорезе образцов плазмы крови, полученных от 247 пациентов с ХГН, у 99 человек (40%) была выявлена нормальная электрофоретическая картина распределения ЛП (нормолипопротеидемия), у 21 человека (8,5%) обнаружена ГЛП IIa типа, у 64 человек (26%) — IIb и у 63 человек (26%) диагностирована ГЛП IV типа. Ни у одного из обследованных больных не были выявлены ГЛП I, III и V типа. Частота встречаемости отдельных типов ГЛП при различных морфологических формах гломерулонефрита приведена в табл. 1. Как видно, процент больных с нормолипопротеидемией преобладал при тех морфологических формах нефрита, где была высока доля пациентов с ИМС, т. е. при МезПГН и в меньшей степени при МБГН и МБПГН, где преобладали больные с НС. Определяющее значение клинического варианта течения гломерулонефрита или наличия ХПН в частоте обнаружения патологических типов ГЛП иллюстрируется данными табл. 2. При ИМС патологические типы ГЛП выявлялись в 24% случаев, при ВГ — в 41%, при НС — в 100% и при ХПН — в 87%

Таблица 2
Характер распределения типов ГЛП у больных с ХГН (n=247) в зависимости от клинического варианта заболевания или наличия ХПН

Клинический вариант, ХПН (n=247)	N	Тип ГЛП					
		I	IIa	IIb	III	IV	V
ИМС (n=66)	50/76	—	1/1,5	8/12	—	7/10,5	—
ВГ (n=68)	40/59	—	3/4	16/24	—	9/13	—
НС (n=44)	—	—	15/34	17/39	—	12/27	—
ХПН (n=69)	9/13	—	2/3	23/33	—	35/51	—

Примечание. В графах таблицы указано через дробь: в числителе — абсолютное число случаев, в знаменателе — процент от общего числа наблюдений. N — нормолипопротеидемия.

случаев. С наибольшей частотой встречались ГЛП IIб (26%) и IV (26%) типов.

Группа больных с ХГН с нормолиппротеидемией была подвергнута более подробному анализу в зависимости от клинического варианта течения заболевания и наличия ХПН (табл. 3). Как видно, уже при ИМС отмечались низкие значения α -ХС плазмы крови. Гипоальфахолестеринемия нарастала в случае присоединения ВГ или развития ХПН. Межгрупповые различия по остальным показателям липидного обмена отсутствовали или были незначительными.

С целью наиболее точной характеристики соотношения липопротееидов различной плотности и косвенной оценки уровня периферического катаболизма ЛП нами был применен метод аналитического ультрацентрифугирования образцов плазмы крови больных с ХГН с ИМС (n=12), ВГ (n=9), НС (n=10) и при ХПН IIб—IIIа стадии (n=7).

На рис. 1 представлена диаграмма распределения липопротееидов различной плотности у больных с ХГН с ИМС. Показан усредненный профиль флотации ЛП трех больных, четырех здоровых людей и приведено графическое отображение различий между ними (в нижней части рисунка). Следует заметить, что все больные с ХГН с ИМС имели нормолиппротеидемию, и концентрация основных липидов плазмы крови составляла: ХС — 5,6, 6,2 и 6,32 ммоль/л; ТГ — 1,65, 1,5, 0,98 ммоль/л; α -ХС — 0,85; 1,0; 0,95 ммоль/л. Как видно из рисунка, у больных с ХГН с ИМС отмечалось умеренное, но вполне отчетливое увеличение фракции ЛП со скоростью флотации S_f от 12 до 20, что соответствовало фракции липопротееидов промежуточной плотности (ЛППП), несколько увеличенной была и фракция с S_f — 0—20, т. е. ЛНП. Пик флотации ЛП с $F_{0,1,2}$ был сдвинут в сторону 0—3,5, что свидетельствовало о накоплении в плазме крови более мелких и одновременно более тяжелых частиц ЛВП, т. е. ЛВП₃.

На рис. 2 представлены профили флотации липопротееидов 3 больных с ХГН с ВГ (верхние три кривые) по сравнению с больными с ХГН с ИМС и нормолиппротеидемией (нижняя кривая). Верхняя кривая характеризует распределение ЛП у больного с ХГН с ВГ и ГЛП IIб типа, вторая принадлежит больному со IIа типом ГЛП и третья — пациенту с нормолиппротеидемией. Изменения на всех 4 кривых сходны и различаются только количественно. Так же, как и у больных с ХГН с ИМС, имеется увеличение фракции ЛППП (S_f — 12—20), в наибольшей степени выраженное у первого больного со IIб типом ГЛП (верхняя кривая). Еще более заметным становится сдвиг в сторону увеличения

Таблица 3
Содержание липидов и аполипротеина-В в плазме крови и в составе низкоплотных липопротееидов у больных с ХГН с нормолиппротеидемией при различных клинических вариантах течения заболевания и при ХПН по сравнению с контролем

№	Группа обследованных (n=223)	Плазма крови				Коэффициент атерогенности	ЛНП		ЛОНП		
		ХС, ммоль/л	ТГ, ммоль/л	α -ХС, ммоль/л	апо-В, мг%		ХС, ммоль/л	апо-В, мг%	ХС, ммоль/л	ТГ, ммоль/л	апо-В, мг%
1	Контроль (n=25)	4,93±0,25	1,29±0,13	1,33±0,05	123,9±3,0	2,9±0,3	2,7±0,2	23,7±1,6	0,55±0,05	0,46±0,002	3,3±0,2
2	Вся группа ХГН с нормо-ЛП (n=99)	5,13±0,15	1,31±0,06	1,04±0,03*	110,3±2,9***	4,6±0,3**	2,2±0,1	24,1±0,9	1,1±0,6	0,52±0,02	3,7±0,3
3	В том числе с:										
4	ИМС (n=50)	5,03±0,20	1,11±0,08	1,13±0,04**	105,4±4,2**	3,8±0,4	2,16±0,12	22,1±1,4	0,45±0,02***	0,45±0,03	3,7±0,6
	ВГ (n=40)	5,05±0,23	1,48±0,09	0,95±0,05*	116,3±4,9	5±1**	2,3±0,1	25±1	2,1±1,5	0,52±0,03	3,8±0,2
	ХПН (n=9)	5,36±0,61	1,18±0,17	0,94±0,14*	107,6±11,6	7±2**	2,5±0,7	25,9±3,1	0,46±0,06	0,65±0,09**	3,9±0,7
	2—3	—	0,002	0,01	—	—	—	—	—	—	—
	p ≤ 2—4	—	—	0,01	—	0,02	—	—	—	0,01	—
	3—4	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

* Различия с контролем: p<0,001.

** p<0,01.

*** p<0,05.

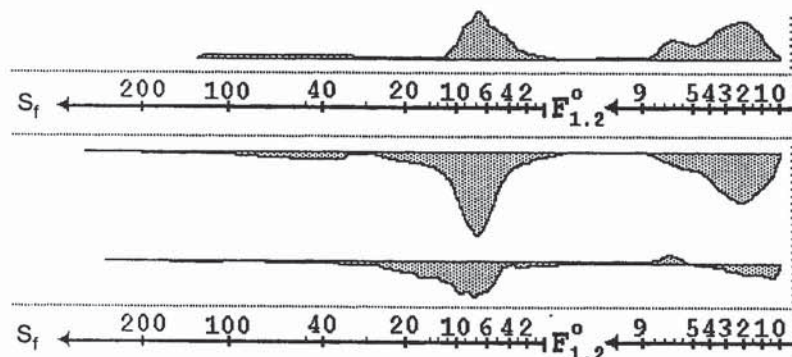


Рис. 1. Распределение липопротеидов по скорости флотации у больных с ХГН с ИМС и нормолиппротеидемией по данным аналитического ультрацентрифугирования плазмы крови.

Представлены усредненные профили флотации ЛП 4 здоровых людей (верхняя кривая) и 3 больных с ХГН с ИМС и нормолиппротеидемией (средняя кривая). В нижней части рисунка дана разность между профилями (объяснения в тексте). S_f — скорость флотации частиц в среде с плотностью 1,063 г/мл; $F_{1,2}^0$ — скорость флотации частиц в среде с плотностью 1,21 г/мл.

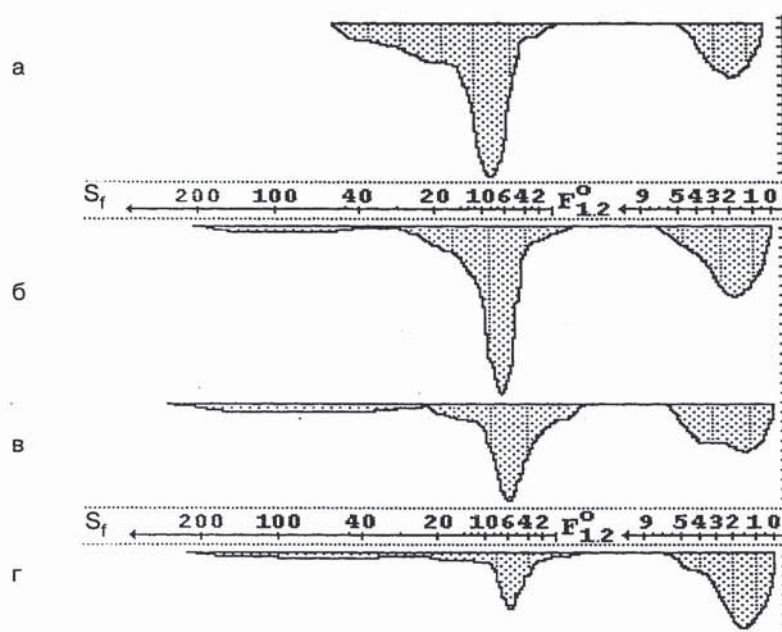


Рис. 2. Распределение липопротеидов по скорости флотации у больных с ХГН с ВГ по данным аналитического ультрацентрифугирования плазмы крови.

Представлены профили флотации ЛП при ХГН с ВГ и ГЛП IIб (а), IIа (б) типов и нормолиппротеидемией (в). Нижняя кривая (г) представляет усредненные профили флотации 3 больных с ХГН с ИМС и нормолиппротеидемией (объяснения в тексте). Остальные обозначения те же, что на рис. 1.

фракции ЛП с $F_{1,2}^0 = 0-3,5$, т. е. ЛВП₃. При аналитическом ультрацентрифугировании плазмы крови больных с ХГН с ХПН IIб—IIIа стадией, получающих консервативную терапию (рис. 3), отмечалось увеличение концентраций ЛОНП и ЛНП, что соответствовало электрофоретическому распределению ЛП при ГЛП IIб типа. При сравнении с данными обследования здоровых людей при ХПН выявлялся аномальный состав ЛНП (преобладание ЛНП₂), накопление ЛППП, уменьшение фракции ЛВП₂ и увеличение содержания ЛВП₃.

У больных с ХГН с НС и ГЛП IIб типа был значительно повышен уровень ЛНП (S_f 0—12), ЛОНП (S_f 20—400) и ЛППП (S_f 12—20). Содержание общей фракции ЛВП было больше, чем в норме, и это увеличение было обусловлено нарастанием фракции ЛВП₃ ($F_{1,2}^0$ 0—3,5) с одновременным снижением ЛВП₂ ($F_{1,2}^0$ 3—6) (рис. 4). Таким образом, при анализе профилей флотации плазменных ЛП при ХГН, вне зависимости от клинического варианта течения заболевания, наличия ХПН, нормо- или гиперлиппротеидемии, прослеживалась единая закономерность, заключающаяся в более высоком, чем в норме, содержании ЛППП и в снижении общей фракции ЛВП (за счет ЛВП₂) с одновременным нарастанием подфракции ЛВП₃.

ОБСУЖДЕНИЕ

В литературе отсутствуют четкие представления о частоте выявления нефрогенных ДЛП. В наших исследованиях при обследовании 250 больных с ХГН ГЛП была обнаружена в 60% случаев. Из них в 8% случаев была диагностирована ГЛП IIа, в 26% — IIб и в 26% — ГЛП IV типа. У 40% больных концентрация липидов (ХС, ТГ) и апо-В в плазме крови и в составе низкоплотных липопротеидов (ЛОНП, ЛНП) находилась в нормальных пределах (нормолиппротеидемия), однако и у них уровень ЛВП был снижен по сравнению не

только с группой больных с ХГН с ГЛП, но и с контролем. Таким образом, полученные данные подтвердили необходимость и диагностическую целесообразность термина ДЛП для характеристики нефрогенных нарушений липидного метаболизма. В современной литературе достаточно прочно укоренилось мнение, что нарушения липидного обмена у больных гломерулонефритом встречаются в основном при двух синдромах: нефротическом и хронической почечной недостаточности [22, 31, 32]. Действительно, при этих двух патологических состояниях рас-

стройства липидного метаболизма представлены особенно ярко. Вместе с тем, нельзя не принимать во внимание тех данных, что в ряде исследований дислипидемии выявлялись при ИМС и у больных с ХГН с ВГ [1, 2, 6, 9, 13]. Изучение механизмов возникновения и развития ДЛП у больных с ХГН вне связи с НС и ХПН представляется нам чрезвычайно важным направлением научных исследований, учитывая современные данные об участии липопротеидов в развитии склеротических процессов в почечной паренхиме [7, 8, 15, 16, 35, 39, 42, 44, 45].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенных исследований позволили установить следующие закономерности. Нарушения липидного обмена в виде ГЛП (различные ее типы) выявляются при любом из клинических вариантов течения ХГН и при ХПН, но с разной частотой. При ИМС различные типы ГЛП определялись в 24% случаев, при ВГ — в 41%, при НС — в 100% и при ХПН — в 87% случаев (см. табл. 2). По данным литературы, при НС процент обнаружения ГЛП находится в пределах 80–90% [17, 43], а при ХПН колеблется от 30 до 80% [24–26, 36]. Более высокая частота выявления ГЛП при НС в наших исследованиях объяснялась, по-видимому, составом больных, так как в разработку включались пациенты только с непрерывно-рецидивирующим течением НС.

Данные аналитического ультрацентрифугирования плазмы крови больных с ХГН при различных клинических вариантах течения заболевания позволили нам установить факт накопления в плазме крови ЛППП не только при НС и ХПН, что описывалось в литературе ранее [19, 27, 41], но и у больных с ХГН с ИМС или с ВГ. Результаты наших исследований означают, что абсолютно у всех больных с ХГН, даже при самых благоприятных клинических (метаболических) вариантах его течения (например, ИМС с нормолипопротеидемией), отмечается дефект в системе периферической утилизации низко-

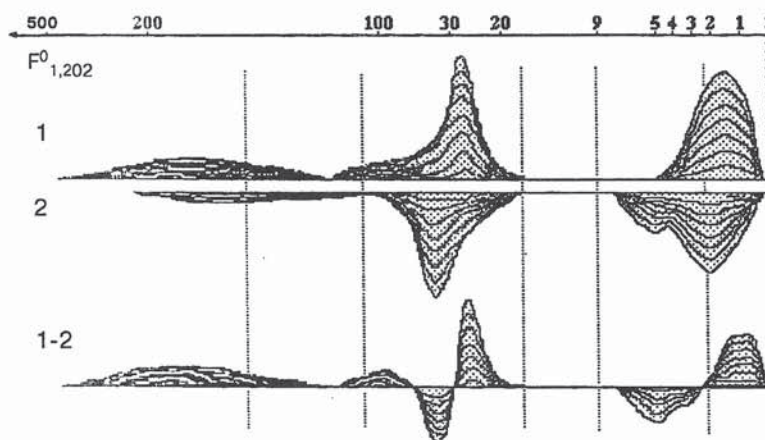


Рис. 3. Распределение липопротеидов по скорости флотации у больных с ХГН с ХПН IIб–IIIа стадии, получающих консервативную терапию, по данным аналитического ультрацентрифугирования плазмы крови.

Представлены усредненные профили флотации ЛП 4 больных с ХГН с ХПН IIб–IIIа стадии с ГЛП IIб типа (1) и у 4 здоровых людей (2). Внизу рисунка дана разница между профилями флотации ЛП (объяснения в тексте). Остальные обозначения те же, что на рис. 1.

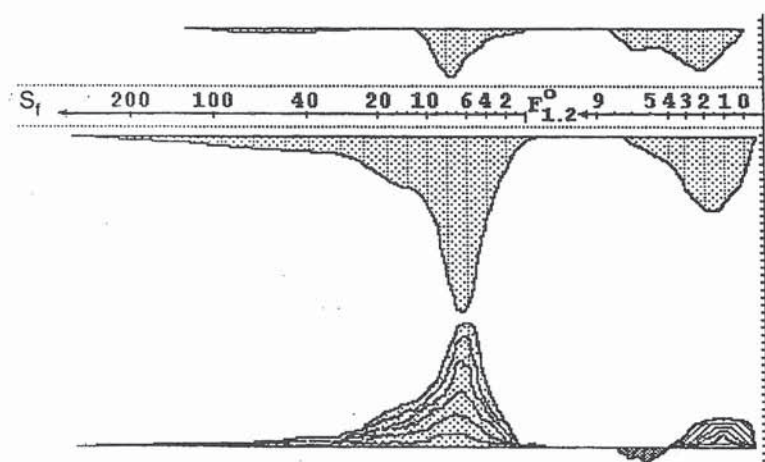


Рис. 4. Распределение липопротеидов по скорости флотации у больных с ХГН с НС по данным аналитического ультрацентрифугирования плазмы крови.

Представлены усредненные профили флотации липопротеидов 4 здоровых людей (верхняя кривая) и 4 больных с ХГН с НС и ГЛП IIб типа (средняя кривая). На нижней кривой приведена разница между профилями флотации (объяснения в тексте). Остальные обозначения те же, что на рис. 1.

плотных липопротеидов. Очевидно, в случаях ХГН с нормолипопротеидемией накопление в плазме крови ЛППП и/или ЛОНП не достигает той степени выраженности, которая приводит к увеличению концентраций сывороточных липидов (ХС и ТГ). Столь же универсальный дефект был выявлен нами в распределении липопротеидов высокой плотности. Как и другие исследователи, мы обнаружили увеличение ЛВП₃- и уменьшение ЛВП₂-фракций у больных с ХГН с НС или с ХПН [23, 43, 46], наряду с этим такой же дефект в распределении ЛВП был констатирован нами при ХГН с ИМС или с ВГ, о чем ранее в литературе не сообщалось.

Увеличение третьей (ЛВП₃) и уменьшение второй (ЛВП₂) субфракций липопротеидов высокой плотности косвенно может указывать на снижение активности фермента ЛХАТ, отвечающего за процессы эстерификации свободного ХС в ЛВП и превращение ЛВП₃ в ЛВП₂. Важно подчеркнуть, что данный дефект ферментативной системы формируется уже у больных с ИМС и нормолипопротеидемией и, по-видимому, является главной причиной гипоальфахолестеринемии при всех клинических вариантах течения ХГН.

ЛИТЕРАТУРА

- Алексеев Г.И., Стороженко А.А. Состояние липидного обмена при остром и хроническом гломерулонефрите // *Клин. мед.*—1974.—Т. 52, № 1.—С. 70—74.
- Бугрий Т.В. Нарушения липидного обмена у больных хроническим нефритом с гипертоническим и нефротическим синдромами и возможные пути их фармакологической коррекции // Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1982.
- Житная В.И., Людвиг И.А. Алгоритм типирования гиперлипопротеидемий // *Врач. дело.*—1978. — № 1.—С. 17—20.
- Климов А.Н., Ганелина И.Е. Фенотипирование гиперлипопротеидемий: Метод. реком.—М., 1975.
- Колб В.Г., Камышников В.С. Справочник по клинической химии.—Минск: Беларусь, 1982.—366 с.
- Митрофанова О.В., Куликова А.И. Состояние фосфолипидов крови при ХГН // Сб. материалов раб. совещ. нефрологов С.-Запада России (Санкт-Петербург, 16 мая 1996 г.).—СПб., 1996.—С. 72—76.
- Неверов Н.И., Иванов А.А. Гиперлипидемия и гломерулосклероз при нефропатиях: клинико-морфологические сопоставления // *Тер. арх.*—1994.—Т. 66, № 7.—С. 73—76.
- Неверов Н.И., Иванов А.А., Северина Э.С. и др. Морфологические аспекты нефротической гиперлипидемии // *Тер. арх.*—1991.—Т. 63, № 6.—С. 33—37.
- Неверов Н.И., Козлова Р.И., Виноградова И.В. и др. Гипотензивная терапия и содержание липидов в крови больных хроническим нефритом с артериальной гипертензией // *Тер. арх.*—1989.—Т. 61, № 6.—С. 123—126.
- Никольцева Н.Г., Перова Н.В. Типы дислипидемий в популяциях мужчин 40—59 лет Москвы и Ленинграда // Дислипидемии и ишемическая болезнь сердца / Под ред. Е.И.Чазова, А.Н.Климова: АМН СССР.—М.: Медицина, 1980.—С. 179—190.
- Новиков В.Т., Байматова Д.Д., Козлова Р.И. и др. Содержание основных классов липидов в сыворотке крови у больных с почечным гипертоническим синдромом // *Тер. арх.*—1985.—Т. 57, № 6.—С. 103—105.
- Пыриг Л.А., Мельман Н.Я., Анищенко В.М. Оценка показателей метаболизма липидов у больных с хронической почечной недостаточностью // *Врач. дело.* — 1981.—№ 1.—С. 32—35.
- Пыриг Л.А., Мельман Н.Я., Анищенко В.М. Изменение метаболизма липидов в эволюции гломерулонефрита // *Врач. дело.* — 1981.—№ 8.—С. 85—88.
- Смирнов А.В. Клиническое значение и характеристика дислипидемий при различных клинико-морфологических вариантах гломерулонефрита // Дис. ... канд. мед. наук.—Л., 1985.
- Смирнов А.В., Сазонец Г.И., Демьянович Е.Ю., Ракитянская И.А. Участие гиперлипопротеидемии в прогрессировании склеротических процессов при гломерулонефрите // 3-я Конф. нефрологов Северо-Запада РСФСР (Новгород, 17—18 октября 1991 г.).—С. 218.
- Смирнов А.В., Сазонец Г.И., Ракитянская И.А., Травкина Е.С. Гиперлипопротеидемия как фактор прогрессирования гломерулонефрита с нефротическим синдромом // *Тер. арх.*—1992.—Т. 64, № 11.—С. 45—48.
- Тареева И.Е., Полянцева Л.Р., Кутырина И.М. Нефротический синдром: этиология, патогенез, клиника // *Клин. мед.*—1993.—Т. 71, № 1.—С. 47—51.
- Титов В.Н., Бренер Е.Д., Халтаев Н.Г. и др. Метод и диагностическая значимость исследования содержания холестерина в α -липопротеидах // *Лаб. дело.*—1979.—№ 1.—С. 36—41.
- Титов В.Н., Герасимова Е.А., Щербакова И.А., Джумаев Д.С. Липидный состав липопротеидов плазмы крови при первичных и вторичных гиперлипидемиях // *Тер. арх.*—1976.—Т. 48, № 9.—С. 66—73.
- Шульцев Г.П., Мутин Е.С. Изменение липидного обмена при некоторых заболеваниях почек // *Тер. арх.*—1969.—Т. 41, № 4.—С. 35.
- Abell L.L., Levy B.B., Brodie B.B., Kendall F.E. A simplified method for the estimation of total cholesterol in serum and demonstration of its specificity // *J. Biol. Chem.*—1952.—Vol. 195, № 1.—P. 357—366.
- Anderson Sh., Kennefick T.M., Brenner B.M. Renal and systemic manifestation of glomerular disease / *The Kidney* / Ed. by B.M.Brenner, 5-th ed.—Vol. II.—P. 1981—2010.
- Anderson S., Meyer T.W., Brenner B.M. The role of hemodynamic factors in the initiation and progression of renal disease // *J. Urol.*—1985.—Vol. 133, № 3.—P. 363—368.
- Attman P.O. Hyperlipoproteinemia in renal failure: pathogenesis and perspectives for intervention // *Nephrol. Dial. Transplant.*—1993.—Vol. 8.—P. 294—295.
- Attman P.O., Alaupovic P., Tavella M., Knight-Gibson C. Abnormal lipid and apolipoprotein composition of major lipoprotein density classes in patients with chronic renal failure // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 1996. — Vol. 11, № 1.—P. 63—69.
- Attman P.O., Gustafson A. Lipid and carbohydrate metabolism in uraemia // *Europ. J. Invest.*—1979.—Vol. 9, № 4.—P. 285—291.
- Chan M.K., Varghese Z., Moorhead I.F. Lipid abnormalities in uremia, dialysis, and transplantation // *Kidney Int.*—1981.—Vol. 19, № 5.—P. 625—637.
- Curry M.D., Gustafson A., Alanpovic P., McConatty W.J. Electroimmuno-diffusion assay evaluated for quantification of human apolipoprotein B // *Clin. Chem.*—1978.—Vol. 24, № 2.—P. 280—286.
- Ewing A.M., Freeman N.K., Lindgren F.T. The analysis of human serum lipoprotein distribution // *Adv. Lipid Res.*—1965.—Vol. 3.—P. 25—61.
- Fredrickson D.C., Levy B.I., Lees R.S. Fat transport in lipoproteins: An integrated approach to mechanism and disorders // *New Engl. J. Med.*—1967.—Vol. 276, № 1.—P. 148—167.
- Glasscock R.J. Syndromes of glomerular disease / *Textbook of Nephrology* / Ed. by S.G.Massry, R.J.Glasscock. 3rd ed.— Baltimore: Williams & Wilkins, 1995.—Vol. 1, Ch.41.—P. 681—764.
- Glasscock R.J., Cohen A.H., Adler S.G. Primary glomerular disease / *The Kidney* / Ed. by B.M.Brenner, F.C.Rector. 5-th ed.—1996.—P. 1392—1497.
- Gottfried S.P., Rosenberg B. Improved manual spectrophotometric procedure for determination of serum triglycerides // *Clin. Chem.*—1973.—Vol. 19, № 9.—P. 1077—1078.

34. (Haller B.H., Hanefeld M., Jaross W.) Галлер Г., Ганефельд М., Яросс В. Нарушения липидного обмена: Диагностика, клиника, терапия / Пер. с нем.— М.: Медицина, 1979.— 335 с.
35. Joles J.A., van Tol A., Jansen E.H.J.M. et al. Plasma lipoproteins and renal apolipoproteins in rats with chronic adriamycin nephrosis // *Nephrol. Dial. Transplant.*—1993.—Vol. 8, № 9.—P. 831—838.
36. Joven J., Vilella E., Ahmad S. et al. Lipoprotein heterogeneity in end-stage renal disease // *Kidney Int.*—1993.—Vol. 43, № 2.—P. 410—418.
37. Kane J.P. A rapid electrophoretic technique for identification of subunit species of apoproteins in serum lipoproteins // *Anal. Biochem.*—1973.—Vol. 54.—P. 350—364.
38. Moorhead J.F., Chan M.K., El-Nahas M., Varghese Z. Lipid nephrotoxicity in chronic progressive glomerular and tubulo-interstitial disease // *Lancet.*—1982.—Vol. 2, № 8311.—P. 1309—1311.
39. Saku K., Sata T., Naito S., Fukushima K., Takebayashi S., Arakawa K. Apolipoproteins in human biopsied nephrotic kidneys // *Int. Urol. and Nephrol.*—1988.—Vol. 20.—P. 429—438.
40. Short C.D., Durrington P.N., Mallick N.P. et al. Serum lipoprotein(a) in men with proteinemia due to idiopathic membranous nephropathy // *Nephrol. Dial. Transplant.*—1992.—Vol. 7, Suppl.1.—P. 109—113.
41. Sparks C.E., Marsh J.B. Very low density lipoprotein catabolism in experimental nephrosis // *Fed. Proc.*—1978.—Vol. 37, № 6.—P. 1321.
42. van Gooz H., van der Horst M.L.C., Admosoerodjo J. et al. Apolipoproteins in experimental nephrotic syndrome // *Kidney Int.*—1992.—Vol. 42, № 5.—P. 1284—1285.
43. Warwick G.L., Packard C.J. Lipoprotein metabolism in the nephrotic syndrome // *Nephrol. Dial. Transplant.*—1993.—Vol. 8, № 5.—P. 385—396.
44. Watanabe Y., Ozaki I., Yoshida F. et al. A case of nephrotic syndrome with glomerular lipoprotein deposition with capillary ballooning and mesangiolysis // *Nephron.*—1989.—Vol. 51, № 2.—P. 265—270.
45. Wheeler D.C. Lipids – what is the evidence for their role in progressive renal disease? // *Nephrol. Dial. Transplant.*—1995.—Vol. 10, № 1.—P. 14—16.
46. Wheeler D.C., Varghese Z., Moorhead J.F. Hyperlipidemia in nephrotic syndrome // *Amer. J. Nephrol.*—1989.—Vol. 9, Suppl.1.—P. 78—84.

Поступила в редакцию 19.05.98 г.

© Н.Н.Петрова, И.А.Васильева. 1998
УДК 616.61-085.38-082.5+159.9

Н.Н.Петрова, И.А.Васильева

ПСИХОЛОГИЧЕСКИЙ ПОРТРЕТ БОЛЬНЫХ, НАХОДЯЩИХСЯ НА ЛЕЧЕНИИ МЕТОДОМ ПЕРМАНЕНТНОГО ГЕМОДИАЛИЗА

N.N.Petrova, I.A.Vasilieva

PSYCHOLOGICAL PORTRAIT OF PATIENTS UNDER CHRONIC HAEMODIALYSIS

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

РЕФЕРАТ

Перманентный гемодиализ, как специфическая искусственно созданная форма жизни, сопряженная с постоянной витальной угрозой, обуславливает особенности психической адаптации пациентов, что отражается в характере психологической защиты, личностных изменений, системе отношений больных.

Ключевые слова: психология, адаптация, гемодиализ.

ABSTRACT

Chronic haemodialysis as a specific artificial form of life associated with permanent vital threat causes the peculiarity of psychic adaptation of patients which is responsible for the character of psychological defence, personal features, system of relations.

Key words: psychology, adaptation, haemodialysis.

ВВЕДЕНИЕ

Лечение перманентным гемодиализом (ГД) сопряжено с постоянной витальной угрозой, приводит к выраженным физическим, психологическим и социальным нарушениям, формированию новой искусственной формы жизни. Это обуславливает необходимость адаптации индивидуума к изменившимся условиям жизнедеятельности, установлению нового устойчивого, пусть даже патологического, равновесия, ведущего к сохранению гомеостаза. Психическая адаптация является результатом включения психологических механизмов, направленных на приспособление личности к хронической ситуации фрустрации — психологической защиты как глубинной, устойчивой системы. Процессы адаптации больных и здоровых людей также связаны со способностью и умением личности справляться с социальными сложностями и условиями окружающей среды, получившими название механизмов совладания (копинг-поведения). Копинг-механизмы существенно влияют на функционирование личности и в последнее время им уделяется большое внимание отечественных и зарубежных исследователей [3 — 6].

«Платой» за адаптацию служит трансформация личности, которую можно, с одной стороны, рассматривать как патологическое развитие на фоне болезни, а с другой стороны, как совокупность черт, приобретенных в процессе психической адаптации и направленных на приспособление к хронической психотравмирующей ситуации витальной угрозы.

На основании обобщения результатов исследования особенностей адаптационного процесса в специфической ситуации витальной угрозы, складывающейся в условиях лечения ГД, были определены основные черты «психологического портрета» пациента на ГД.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 150 больных, получающих лечение централизованным ГД (длительность лечения — $45,2 \pm 17,6$ мес). 31,8% пациентов находились на этапе адаптации к ГД, большинство — на этапе стабильного ГД. Программный ГД осуществляли на полностью компьютеризированных индивидуальных мониторах. Проводили низкоточный диализ (с кровотоком примерно 300 мл/мин), продолжительностью сеанса 5—6 ч и частотой сеансов 3 раза в неделю. Лечение

осуществляли на аппаратах «искусственная почка» фирмы «Althin», «Gambro-AK10» с применением капиллярных диализаторов, бикарбонатного диализующего раствора и системы очистки воды.

В исследовании использовали клинко-психопатологический метод в сочетании с экспериментально-психологическими методиками для изучения механизмов психологической защиты (МПЗ) — «Индекс жизненного стиля» Келлермана—Плутчека и копинг-поведения — опросник Э.Хейма. Особенности личности диагностировали с применением 16-факторного личностного опросника Кеттелла. Психическое состояние пациента, основные зоны конфликта, нарушение системы отношений оценивали с помощью проективной методики цветowych предпочтений Люшера и незаконченных предложений. Для изучения ятрогенных механизмов психических расстройств у больных при лечении ГД использовали экспериментально-психологическую методику «оценочного конструирования». Систему отношений больных исследовали с помощью методики «Тип отношения к болезни», предназначенной для хронических соматических заболеваний. Ее теоретической основой послужила концепция «психологии отношений» В.Н.Мясищева. Метод позволяет диагностировать сложившийся под влиянием болезни паттерн отношений к заболеванию и лечению, врачам и медперсоналу, родным и близким, окружающим, работе (учебе), одиночеству, прошлому и будущему, а также к своим витальным функциям (самочувствие, настроение, сон, аппетит). Э.Б. Карпова [1] считает, что диагностика типов отношения к болезни предоставляет информацию, необходимую для оптимального построения реабилитационных программ. Характер реагирования в сложных фрустрирующих ситуациях оценивали на основе теста «Рисуночной ассоциации» Розенцвейга. Под фрустрацией понимается «состояние человека, выражающееся в характерных особенностях переживаний и поведения и вызываемое объективно непреодолимыми (или субъективно так понимаемыми) трудностями, возникающими на пути к достижению цели или решению задачи». С.Розенцвейг ввел также понятие фрустрационной толерантности. Под фрустрационной толерантностью подразумевается выносливость человека по отношению к фрустрирующим ситуациям. Она характеризует возможности индивида справляться со сложными ситуациями. В основе ее лежит способность адекватно оценить трудную ситуацию и найти рациональный выход из конфликта. Препятствия, дезорганизующие деятельность, имеют, как правило, социальную природу и связаны с ломкой

социального статуса, изменением социальных ролей, нравственными утратами.

Полученные данные обработаны статистически с использованием критерия Стьюдента, линейного корреляционного, множественного регрессионного и факторного анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Наличие психологических конфликтных ситуаций в различных сферах жизнедеятельности в условиях лечения ГД демонстрирует «роза качества жизни» (рис. 1). Наиболее неблагополучными сферами являются «жизненные цели», «страхи и опасения» и «чувство вины». Наименее конфликтны отношения с друзьями, знакомыми, сотрудниками и подчиненными, что может свидетельствовать о смещении интересов в другие сферы. 76% больных дают положительную оценку таких жизненных сфер, как досуг, семья, секс. В целом, общение является источником конфликта лишь для 14% диализных больных.

С переходом к лечению ГД здоровье становится главной жизненной ценностью для больных (84% случаев). Сравнительный анализ показал, что совпадение понятий счастья и здоровья встречается у больных с ХПН на консервативном этапе лечения лишь в 22% случаев. Таким образом, направленность на сохранение здоровья доминирует в структуре мотивации больных. При лечении ГД в большей степени, чем у пациентов консервативного этапа, фрустрирована потребность социального достижения. Типична высокая конфликтность в об-

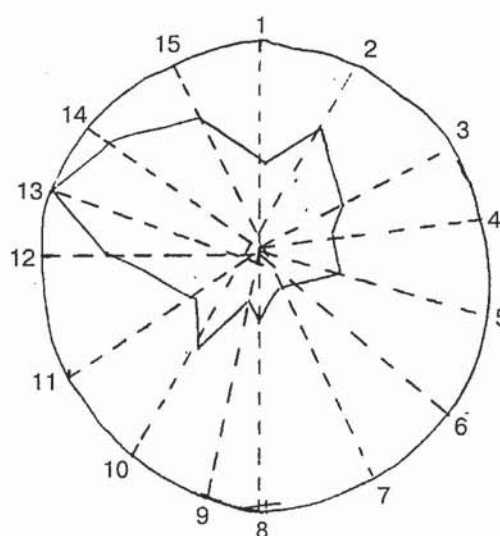


Рис. 1. Сферы отношений гемодиализных пациентов.

1 — отношение к матери; 2 — к отцу; 3 — к семье; 4 — к противоположному полу; 5 — к сексу; 6 — к друзьям; 7 — к коллегам; 8 — к вышестоящим; 9 — к подчиненным; 10 — к себе; 11 — к прошлому; 12 — к будущему; 13 — жизненные цели; 14 — страхи и опасения; 15 — чувство вины.

ласти жизненных целей, прямо коррелирующая с частотой депрессивных расстройств.

Трансформация системы жизненных ценностей, актуальность поиска смысла жизни, необходимость приспособления к новым условиям жизни, искусственно созданным при лечении ГД, воздействие на психику больных специфических психотравмирующих факторов, связанных с ГД, ведет к активизации психологической защиты.

Повышенная интенсивность большинства МПЗ по сравнению с общей популяцией указывает на наличие фрустрации и актуальность процесса адаптации. Интенсивность напряжения вытеснения (устранения из сознания субъективно значимых переживаний) свидетельствует о подверженности этих пациентов психосоматическим расстройствам.

Демонстрируют действие психологической защиты следующие клинические примеры. На вопрос о будущем пациенты на ГД часто отвечали: «буду бабушкой» (бездетные пациентки), «буду старая, буду копать в огороде» — проявление вытеснения. Таким образом, больные «защищаются» от сознания неизбежной скорой смерти и отсутствия перспектив. Высказывания: «наступит день, когда не будет ГД», «когда я снова буду здоров» также иллюстрируют вытеснение мыслей о неизлечимости болезни. Примером рационализации может служить отношение женщин, получающих лечение ГД и не имеющих возможности иметь детей, к рождению ребенка: «Зачем рожать ребенка-урода», «Рождение ребенка может повредить моему здоровью». МПЗ по типу переключения проявляется в актуализации интереса к семье, работе, воспитанию детей, прочим жизненным сферам, не привлекавшим ранее. Уход от проблем находит выражение в ответах, оторванных от реальности, в погруженности в вымышленные, «книжные» переживания, «детские увлечения», например, различные формы коллекционирования.

При регрессии (возврат к инфантильным формам реагирования) отмечаются повышенная частота развития психических расстройств (68%) и закономерное возникновение ряда депрессивных симптомов, что свидетельствует о неэффективности этого МПЗ для больных, находящихся на ГД. Благоприятно для этого контингента больных наличие МПЗ по типу вытеснения: «Всячески стараюсь не думать о своих неприятностях» (частота психических расстройств — 17%).

Такая личностная характеристика как тревожность сочетается с напряжением всех МПЗ, за исключением вытеснения и отрицания, которые являются наиболее эффективными

ми в отношении профилактики психогенных расстройств в специфических условиях лечения методом ГД. Женщины, получающие ГД, отличаются превалированием регрессии, гиперкомпенсации и проекции (перенос на окружающих собственных негативных чувств и представлений), являющихся, по нашим данным, неэффективными защитными механизмами. Таким образом, больные женского пола с повышенной тревожностью особенно предрасположены к психотравмирующим воздействиям и представляют собой группу риска в плане развития эмоциональных расстройств.

Нарастание с возрастом гиперкомпенсации, связанной с чрезмерной активизацией больных в доступных сферах деятельности, специфично для ГД и также, по-видимому, отражает процесс адаптации к лечению, способствует успешной реабилитации пациентов.

Личностные особенности больных и психологическая защита определенным образом взаимодействуют между собой, и результатом этого взаимодействия является адекватность или неадекватность процесса адаптации.

Установлено превалирование определенных МПЗ у больных с разными типами личности, что позволяет оценить вероятность развития психических расстройств.

В целом, синтонным, эпилептоидным и гипертимным личностям не свойствен МПЗ по типу ухода (регрессии), что создает предпосылки для их устойчивости в условиях фрустрирующей ситуации. У эпилептоидных и сенситивных больных преобладает рационализация, у истероидных — вытеснение, у инфантильных — вытеснение и уход. Значимых различий по частоте встречаемости типов психологической защиты у тревожно-мнительных больных не обнаружено.

По частоте психических расстройств в зависимости от типа личности обследованные пациенты подразделились на три группы (рис. 2).

В первую группу вошли лица с синтонными и эпилептоидными особенностями личности, у которых наблюдается наименьшая частота психогенных нарушений. Во вторую группу были включены пациенты с тревожно-мнительными и сенситивными чертами. У них зарегистрирована максимальная частота расстройств. Различия между этими группами — на высоком уровне статистической значимости ($p < 0,001$). Промежуточное положение занимают инфантильные, гипертимные и истероидные личности.

Изучение комплексного влияния МПЗ и типа личности на возникновение психических расстройств показало, что для эффективности

психологической защиты имеет значение соответствие ее типу личности.

Прогностически благоприятным в плане адаптации к ситуации лечения ГД является использование конструктивных копинг-механизмов. Конструктивные копинг-механизмы встречаются у 54% пациентов, конструктивные механизмы в сумме с относительно конструктивными — у 77% пациентов ГД.

В поведенческой сфере преобладает альтруизм, относящийся к конструктивным механизмам (25% больных), характерны сотрудничество и обращение (за помощью) (соответственно 25 и 17% больных), которые относятся к конструктивным механизмам, объединенным стремлением к кооперации. Эти психологические механизмы могут лежать в основе активного вовлечения пациентов в организационный процесс лечения, соблюдения режима ГД и терапевтических рекомендаций.

Из неконструктивных поведенческих механизмов для больных, находящихся на ГД, типично активное избегание (17% больных), что клинически может проявляться в психологической изоляции больного, сепарации от проблем болезни и лечения ГД и негативно отражаться на соблюдении лечебного режима.

В когнитивной сфере из конструктивных механизмов нередко встречается «сохранение апломба», что выражается в самообладании, стремлении не показывать своего состояния — 17% случаев. Это может быть расценено как гиперкомпенсация специфического чувства вины и неполноценности, свойственного гемодиализным больным (40% случаев).

Из неконструктивных механизмов в когнитивной сфере наиболее распространенным является «смирение» (8% больных), что соответствует личностным изменениям, свойственным больным, получающим ГД.

Эмоциональная сфера копинга пациентов на ГД характеризуется преобладанием конструктивного механизма «оптимизм» (42%), редко встречаются неконструктивные механизмы (8%).

Наиболее распространенными среди больных на ГД были сенситивный и эргопатический типы отношения к болезни. Сенситивный тип отношения к болезни, характеризующийся повышенной чувствительностью, встретился у 40% больных, а эргопатический, связанный с «уходом от болезни в работу», — у 39% больных. Редко наблюдались апатический, параноидальный и эгоцентрический типы.

Сравнительный анализ трех групп нефрологических больных свидетельствует, что больные с терминальной ХПН на консервативном лечении отличаются наибольшей выраженностью

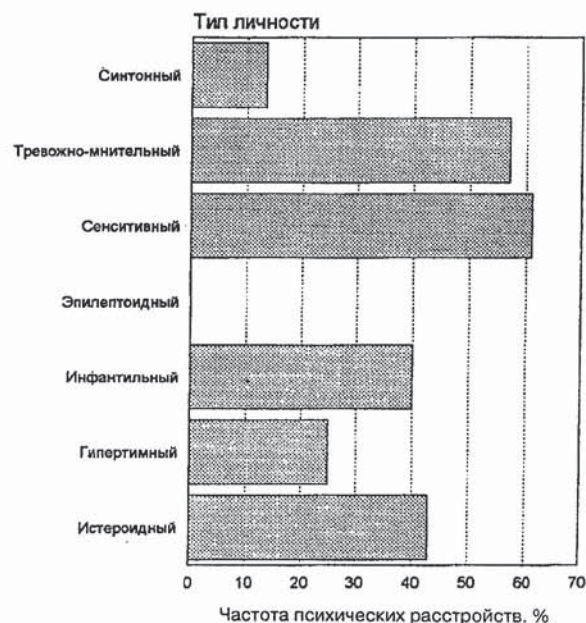


Рис. 2. Частота психических расстройств в условиях лечения гемодиализом при различных типах личности.

личностного реагирования на болезнь. Наименьшая степень личностного реагирования отмечается в группе больных с сохранной функцией почек. Больные на ГД занимают по отношению к этим двум группам промежуточное положение по выраженности личностного реагирования на болезнь.

Большая выраженность личностной дезадаптации больных, получающих консервативную терапию ХПН на терминальной стадии, по сравнению с пациентами ГД связана, по-видимому, со спецификой психотравмирующей ситуации: угроза жизни в связи с нарастанием ХПН, необходимость принятия решения о начале ГД. Лечение ГД в какой — то степени снимает эту неопределенность, улучшает их соматическое состояние, позволяет избежать смерти, что может способствовать более высокому уровню адаптированности на этом этапе.

Тип отношения к болезни в значительной степени определяет развитие психических расстройств психогенной и смешанной этиологии в условиях лечения ГД (табл. 1).

Наличие у больных неврастенического (характеризуется раздражительной слабостью), меланхолического (пессимистического), апатического (безразличие в отношении лечения), ипохондрического (фиксированность на болезни, уход в болезнь) и сенситивного (повышенная чувствительность, ранимость в отношении болезни) типов повышает риск развития психических расстройств. Адекватная оценка заболевания при гармоничном типе, дезактуализация проблем, связанных с болезнью и лечением, за

счет «ухода в работу» при эргопатическом типе и недооценка тяжести своего состояния больными с анозогнозией препятствуют развитию психических расстройств у больных при лечении ГД. Напротив, чрезмерная чувствительность, озабоченность своим состоянием, неведение в успех лечения при сенситивном, неврастеническом и меланхолическом вариантах отношения служат почвой для формирования психических расстройств.

Наиболее адекватное отношение к лечению формируется у больных с преморбидными синтонными особенностями личности (устойчивые, активные, оптимистичные). У тревожно-мнительных больных наблюдается наиболее вы-

раженная личностная дезадаптация в связи с болезнью. У этих пациентов достоверно выше процент ипохондрического, меланхолического, неврастенического и сенситивного типов отношения к болезни. Больные с сенситивным типом личности занимают промежуточное положение по степени выраженности дезадаптивных проявлений.

Прослежена динамика частоты встречаемости различных типов отношения к болезни в ходе лечения ГД (табл. 2).

Чем меньше промежуток времени с момента установления диагноза заболевания почек до начала лечения ГД, т. е. чем тяжелее течение болезни, чем быстрее произошел переход индивида из роли здорового в роль больного, тем выше вероятность формирования тревожного типа отношения.

На этапе подготовки к ГД доминируют сенситивный тип. Часто встречаются также тревожный и ипохондрический типы. В период адаптации к ГД ведущим является гармоничный тип, что объясняется, видимо, тем, что начало лечения вселяет в больных надежду на благополучный исход. Доля сенситивного типа отношения достоверно снижается. На этапе стабильного ГД на первое место выходит эргопатический тип отношения к болезни, вновь возрастает частота сенситивного типа. Длительность ГД обнаруживает положительные корреляции с наличием эргопатического типа ($p < 0,01$).

Однако связь продолжительности лечения ГД с особенностями отношения к болезни неоднозначна. По мере увеличения длительности терапии ГД есть риск возрастания и частоты апатического типа, характеризующегося безраз-

личием, утратой интересов к результатам лечения, что обуславливает актуальность психологической коррекции как составной части успешной психофизической реабилитации больных.

Получены данные, что чем ниже показатели адекватности ГД, т. е. чем выше уровень мочевины и креатинина после ГД, чем хуже очищение больных в процессе сеанса ГД, тем в меньшей степени свойственны больным апатический и меланхолический типы отношения к болезни. Это указывает на возможность трансформации внутренней картины болезни в зависимости от качества лечения ГД в виде нивелирования типов отноше-

Таблица 1
Распределение больных по типам отношения к болезни в зависимости от наличия психических расстройств

Тип отношения к болезни (по данным методики ТОБОЛ)	Количество больных, %		p
	Психические расстройства		
	есть	нет	
Гармоничный	16,7	26,2	<0,01
Эргопатический	33,3	42,9	
Анозогнозический	0	16,7	
Тревожный	20,0	14,3	
Ипохондрический	26,7	21,4	<0,05
Неврастенический	23,3	2,4	
Меланхолический	16,7	2,4	<0,05
Апатический	6,7	0	<0,01
Сенситивный	60,0	26,2	
Эгоцентрический	3,3	7,1	
Паранояльный	3,3	4,8	
Дисфорический	6,7	2,4	

Таблица 2
Распределение больных на различных этапах лечения ГД в зависимости от типа отношения к болезни

Тип отношения к болезни	Количество больных, %			p
	1	2	3	
Гармоничный	22,2	40,0	18,2	1—3; <0,01 2—3; <0,05
Эргопатический	16,7	20,0	52,3	
Анозогнозический	11,1	20,0	6,8	
Тревожный	16,7	20,0	15,9	1—2; <0,05 1—3; <0,05; 2—3; <0,05
Ипохондрический	16,7	20,0	27,3	
Неврастенический	11,1	20,0	9,1	
Меланхолический	5,6	10,0	9,1	
Апатический	0	0	4,5	
Сенситивный	55,6	20,0	38,6	
Эгоцентрический	0	0	9,1	
Паранояльный	0	10,0	4,5	
Дисфорический	5,6	0	4,5	

Примечание. 1 — больные на этапе подготовки к лечению ГД; 2 — больные на этапе адаптации к ГД; 3 — больные на этапе стабильного ГД.

ния к болезни, сопряженных с пассивностью и безразличием в вопросах лечения. Аналогично выраженность этих типов отношения снижается при наличии гиперкалиемии, т. е. при наличии реальной витальной угрозы.

Динамика типов отношения к болезни в ходе ГД отражает постепенную психическую адаптацию больных к лечению.

Всех больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН) характеризует наличие эмоциональной неустойчивости, чувствительности, инфантильности, потребности в сопереживании и одобрении, нежелание брать на себя ответственность. Чем в более раннем возрасте началось заболевание почек, тем в большей степени выражена неудовлетворенная потребность во внимании со стороны окружающих и самоутверждении.

Хроническая психотравмирующая ситуация ГД ведет к изменению личности больных, отражающим специфику лечения. В основу анализа личностных особенностей была положена концепция В.Н.Мясищева о том, что личность представляет собой складывающуюся в течение жизни человека психологическую систему, которая определяет стереотипы отношения к действительности, основные направления и цели активного поведения в среде, а также формирует характер поведения.

У пациентов на ГД обнаружена большая выраженность, по сравнению со здоровыми, таких личностных черт, как зависимость (78% случаев), подчиняемость (78% пациентов) и практичность (75% больных). У 58% обследованных лиц имеется сочетание этих особенностей. Поскольку больные различались по своим преморбидным личностным характеристикам, описанный симптомокомплекс представляется возможным расценить как совокупность черт, приобретенных в результате адаптационного процесса, направленного на приспособление к лечению ГД.

Адаптивный характер этих изменений подтверждается преобладанием у больных с описанными личностными характеристиками более адекватных типов отношения к болезни.

Однако, наряду с позитивным эффектом, эти психологические черты predisполагают к снижению мотивации к социальной и тру-

довой активности. Этому же способствует встречающийся у 17% больных тревожный тип отношения к болезни и лечению ГД, трансформация системы жизненных ценностей с преобладающим значением здоровья и фаталистическая оценка перспектив.

Своеобразие фрустрирующей ситуации собой, искусственной формы жизни обуславливает особенности реагирования больных в сложных конфликтных ситуациях. Реакции на различного рода препятствия, блокирующие деятельность, т. е. фрустрационные реакции, рассматривались с точки зрения их типа и направленности. Они относятся к устойчивым личностным характеристикам и позволяют дополнить психологический портрет гемодиализных больных (табл. 3). По направленности реагирования у больных с ХПН, в том числе при лечении ГД, доминируют экстрапунитивные реакции. Показатель интрапунитивного направления реагирования несколько снижен по сравнению с нормой. Чаще, чем в норме, встречается тип реакций «с фиксацией на удовлетворении потребностей». Показатели препятственно-доминантного и самозащитного типов реакций несколько ниже нормативных, т. е. для исследованных больных не характерны фиксация на препятствии. Напротив, для них типично стремление к рациональному разрешению конфликтной ситуации. По показателю импунитивного направления реагирования отличий от нормативных данных не обнаружено.

Таблица 3

Характеристика фрустрационных реакций больных с ХПН ($\bar{X} \pm m$)

Показатели методики фрустрационной толерантности Розенцвейга	Группы сравнения			p
	1	2	3	
Е — экстрапунитивная направленность реакций	46,6 $\pm$ 1,1	51,0 $\pm$ 2,0	52,1 $\pm$ 2,1	1–2; <0,05
I — интрапунитивная направленность реакций	27,8 $\pm$ 7,4	24,4 $\pm$ 1,0	24,1 $\pm$ 1,3	1–3; <0,05
M — импунитивная направленность реакций	25,5 $\pm$ 0,8	24,2 $\pm$ 1,5	23,9 $\pm$ 1,5	1–2; <0,05
ОД — тип реакций «с фиксацией на препятствии»	32,9 $\pm$ 0,8	29,7 $\pm$ 1,6	31,6 $\pm$ 1,9	1–3; <0,05
ЕД — тип реакций «с фиксацией на самозащите»	37,4 $\pm$ 1,0	36,7 $\pm$ 1,9	36,3 $\pm$ 1,9	
NP — тип реакций «с фиксацией на удовлетворении потребностей»	29,7 $\pm$ 1,0	33,3 $\pm$ 1,6	31,9 $\pm$ 2,0	1–2; <0,05
GCR — «степень социальной адаптации»	64,3	63,6 $\pm$ 1,7	57,3 $\pm$ 2,2	1–3; <0,05

Примечание. 1 — здоровые; 2 — больные с ХПН, получающие лечение ГД; 3 — больные с ХПН на додиализном этапе лечения.

По нашим данным, наиболее предпочтительным для пациентов на ГД является «сопереживающий» тип медика, эмоциональная насыщенность контакта. Наибольшей конфликтностью отличаются взаимоотношения медицинских работников и больных с истероидными особенностями. Психологическая защита по типу вытеснения и замещения способствует установлению оптимальных отношений между больными и медперсоналом. Эгоцентрический, неврастенический и дисфорический типы отношения к болезни отличаются наибольшей конфликтностью.

ОБСУЖДЕНИЕ

Пациентам, получающим лечение перманентным ГД, свойственны агрессивный тип поведения, склонность к обвинению окружающих в конфликтных ситуациях, поиск источника конфликта вне особенностей собственного поведения и повышенная требовательность к другим людям. В сложных конфликтных ситуациях больные не склонны принимать вину на себя или самим браться за разрешение проблемы, т. е. повышенная требовательность к окружающим сочетается у больных с недостаточной критичностью к себе.

В то же время, свойственная пациентам на ГД повышенная агрессивность сочетается со стремлением к рациональному разрешению проблем, способствует дезактуализации чувства неполноценности и не препятствует адекватному поведению во фрустрирующих ситуациях.

Положение об адаптивном характере выявленной совокупности личностных черт подтверждается сочетанием ее с адекватными типами отношения к болезни, меньшей фрустрированностью и частотой психических расстройств у больных, у которых имеются описанные личностные черты. Суммарный показатель социальной адаптации больных, получающих ГД, близок к норме (63,6 при норме 64,3 балла).

Наряду с этим, необходимость подавления агрессивности диктуется требованиями соблюдения лечебного режима, диеты, привязанностью к аппарату, что приводит к формированию таких качеств, как конформность и подчиняемость. Подавление агрессивности, как известно, обуславливает повышенную психическую напряженность, тревогу и ведет к развитию психосоматических расстройств. Такой механизм может способствовать поддержанию артериальной гипертензии у больных, получающих ГД, на что указывают результаты исследования о наличии взаимосвязи между тревожностью этих больных и выраженностью гипертензионного синдрома.

Для больных, находящихся в условиях лечения ГД, типично существование широкого спектра конфликтов, обусловленных нарушением нескольких компонентов системы отношений. Среди них отношение к себе выступает в качестве наиболее патогенного, порождающего множество субъективно неразрешенных противоречий. По своему содержанию эти конфликты близки таковым при неврозах — это конфликты между стремлением к независимости, с одной стороны, и потребностью в зависимости, в помощи и опеке, с другой, конфликты между нормами и тенденцией к агрессивному поведению, между уровнем притязаний и возможностями, конфликты между потребностями и требованиями окружающей среды.

Определенная динамика МПЗ в процессе болезни и лечения ГД показывает, что, хотя типы психологической защиты принято считать генетически детерминированными, они, по-видимому, не являются статической характеристикой и могут меняться в зависимости от социально-психологических и клинических обстоятельств. Динамика МПЗ, вероятно, является отражением процесса адаптации.

Значительная частота конструктивных вариантов копинга подтверждает полученные нами данные о возможности достижения психической адаптации больных в процессе лечения к ГД, формировании достаточного уровня качества жизни, несмотря на тяжесть соматического состояния и угрозу жизни.

При сопоставлении полученных нами данных о типах отношения к болезни, свойственных пациентам на ГД, с характеристиками больных с другими соматическими заболеваниями, описанными в литературе, отмечены следующие тенденции: высокая частота встречаемости адекватных типов отношения у больных с ишемической болезнью сердца, инфарктом миокарда, язвенной болезнью, сахарным диабетом. При раке молочной железы доминирующим является эргопатический тип отношения. В то же время структура отношения к болезни при злокачественных новообразованиях молочной железы и желудочно-кишечного тракта отличается большей выраженностью дезадаптивных проявлений (в том числе неврастенического и тревожного типов отношения) по сравнению с пациентами на ГД.

Таким образом, хотя по тяжести соматического состояния, степени психотравмирующего влияния болезни на психику больные на ГД близки к пациентам со злокачественными новообразованиями, выраженность и характер их личностного реагирования на заболевание соответствуют скорее реакциям больных с ишемической болезнью сердца, инфарктом миокарда,

язвенной болезнью, бронхиальной астмой. Несоответствие выраженности и характера реагирования на болезнь тяжести соматического состояния больных (в частности, высокий процент эргодического типа), вероятно, связано с действием МПЗ по типу вытеснения.

Оптимальность отношений медицинского персонала и пациента на ГД определяется мерой соответствия (гармонизации) эмоционально-ролевого поведения медиков особенностям личности больного, МПЗ и типу отношения к болезни.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ХПН и лечение ГД представляют собой специфическую психотравмирующую ситуацию, связанную с витальной угрозой, с возникновением ряда фрустраций, когда блокируется реализация значимых потребностей больных.

Типы психологической защиты могут служить «мишенями» для психотерапевтической работы с пациентами, получающими лечение ГД. Психологическая защита по типу вытеснения наиболее благоприятна, а регрессия, напротив, не эффективна для психической адаптации пациентов ГД. На этапе стабильного ГД значительна частота конструктивных копинг-механизмов, объединенных стремлением к сотрудничеству с медперсоналом, и эргодического типа отношения к болезни, что создает психологические предпосылки для успешной психо-социальной реабилитации больных. Особенности психологической защиты зависят от пола, возраста, длительности и адекватности лечения, соматического состояния. Эффективность психологической защиты определяется

соответствием МПЗ типу личности. Имеется параллелизм между типами копинг-поведения, МПЗ и особенностями личностных изменений пациентов на ГД. Динамика психологических механизмов в ходе ГД отражает процесс адаптации больных к ситуации неизлечимой болезни.

Понимание психологических особенностей пациентов на ГД может способствовать улучшению их психической адаптации к ситуации витальной угрозы путем адекватной психологической коррекции и психотерапевтической поддержки, а также формирования соответствующего этим особенностям подхода со стороны медицинского персонала отделения ГД.

ЛИТЕРАТУРА

1. Карпова Э.Б. Разработка и клинико-психологическая апробация методики исследования системы отношений у больных хроническими соматическими заболеваниями: Автореф. дис. ... канд. психол. наук.—Л., 1985.—22 с.
2. Назыров Р.К. Отношение к болезни и лечению, интра- и интер-персональная конфликтность и копинг-поведение у больных неврозами: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.—1993.—20 с.
3. Ташлыков В.А. Личностные механизмы совладания (копинг-поведение) и защиты у больных неврозами в процессе психотерапии // Медико-психологические аспекты охраны психического здоровья.—Томск, 1990.—С. 60—61.
4. Heim E. Coping und Adaptivitat: gibt es geelgnetes oder un geelgnetes coping // Psychotherapie — Psychosomatik. Medizinische Psychologie.—1988.—Н. 1.—S. 8—17.
5. Lazarus R.S., Folkman S. Stress appraisal and coping.—N. Y., Springer Pub. Co., 1984.—445 p.
6. Perrez M. Belastungsverarbeitung bei neuritisch und endogen Depressiven // Psychother. Med.—1988.—№ 38.—S. 59—66.

Поступила в редакцию 19.06.98 г.

© М.С.Команденко, И.М.Скипский, 1998
УДК 616.611-002-036.12-085-07

М.С.Команденко, И.М.Скипский

МЕХАНИЗМЫ УВЕЛИЧЕНИЯ КЛУБОЧКОВОЙ ФИЛЬТРАЦИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТЕ С НАЧАЛЬНОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ПОД ДЕЙСТВИЕМ ПАРТУСИСТЕНА

M.S.Komandenko, I.M.Skipisky

MECHANISMS OF INCREASING THE GLOMERULAR FILTRATION IN CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS WITH THE INITIAL RENAL FAILURE UNDER THE INFLUENCE OF PARTUSISTEN

Кафедра внутренних болезней № 2 Санкт-Петербургской государственной медицинской академии, Россия

РЕФЕРАТ

Увеличение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) под действием бета-2-адреномиметиков (Б2А) при хроническом гломерулонефрите (ХГН) может быть следствием гемодинамических и противовоспалительных эффектов препаратов. Для уточнения механизмов действия Б2А партусистена оценено его действие на СКФ и артериальное давление (АД) у 28 пациентов с ХГН с I—IIA стадией почечной недостаточности. Препарат назначали внутрь по 5 мг 2 раза в сутки в течение 7—10 дней. АД методом Короткова и СКФ определяли до начала и в последний день приема партусистена.

У пациентов с ХГН и артериальной гипертензией (АГ) после применения партусистена СКФ достоверно возрастала, а АД (и систолическое, и диастолическое) достоверно снижалось, при значимой отрицательной корреляции между ними.

У пациентов с ХГН без АГ после применения партусистена СКФ достоверно возрастала, а АД (и систолическое, и диастолическое) снижалось незначительно, при отсутствии значимой корреляции между ними.

Следовательно, увеличение СКФ при применении партусистена у пациентов с ХГН и АГ в значительной степени обусловлено периферической вазодилатацией. При ХГН без АГ изменения СКФ не зависят от гемодинамических показателей, и могут объясняться противовоспалительным действием препарата.

Ключевые слова: партусистен, хронический гломерулонефрит, клубочковая фильтрация.

ABSTRACT

The increased glomerular filtration rate (GFR) caused by beta-2-adrenomimetics (B2A) in patients with chronic glomerulonephritis (CGN) might result from hemodynamic and antiinflammatory effects of the drugs. In order to specify the mechanisms of action of Partusisten its effect on GFR and arterial pressure (AP) was assessed in 28 patients with CGN with the I—IIA stages of renal failure. The drug was given per os during 7—10 days in dosage 5 mg twice a day. AP measured by the Korotkov method and GFR (creatinin clearance) were determined before and in the last day of taking Partusisten.

In patients with CGN and arterial hypertension (AH) the GFR became reliably higher after Partusisten, while AP (both systolic and diastolic) was reliably lowered, with a significant negative correlation between them.

In patients with CGN having no AH taking Partusisten was followed by a reliably greater GFR, while the decrease of AP (both systolic and diastolic) was negligible, without a considerable correlation between them.

So, high GFR caused by Partusisten in patients with CGN and AH was in considerable degree due to peripheral vasodilatation. In patients with CGN without AH changes to GFR did not depend on hemodynamic parameters and might be caused by the antiinflammatory effect of Partusisten.

Key words: Partusisten, chronic glomerulonephritis, glomerular filtration.

ВВЕДЕНИЕ

Прогрессирование хронического гломерулонефрита (ХГН) зависит как от иммунопатологических, так и неиммунных механизмов повреждения

ткани почек. Ведущим неиммунным механизмом повреждения, приводящим к склерозированию интерстиция и нефрона в целом, является артериальная гипертензия (АГ), сопровождающая нефрологическую патологию в большом проценте

случаев. Фибропластические и склеротические изменения в почках прогрессируют пропорционально выраженности артериальной гипертензии, приближающей наступление хронической почечной недостаточности (ХПН) [4].

Для коррекции АГ, включая нефрогенную, используются различные гипотензивные препараты, в том числе и неселективные бета-адреноблокаторы (НБАБ). Комплексное лечение АГ, включающее применение НБАБ, уменьшает, но полностью не предотвращает, потерю скорости клубочковой фильтрации (СКФ) при ХПН [10]. В то же время, если коррекция АГ проводится без применения НБАБ, например, только блокаторами кальциевых каналов, СКФ со временем не только не снижается, но иногда даже возрастает [6]. Это объясняется тем, что НБАБ, уменьшая повреждающее действие АГ на почки, одновременно уменьшают почечный кровоток и, тем самым, снижают СКФ [5]. Наряду с этим, нельзя исключить и потенцирующего воздействия НБАБ на активность воспаления, текущего в почках при ХГН, так как известно, что они увеличивают частоту анафилактических реакций [2, 8, 9].

В противоположность НБАБ, бета-2-адреномиметики (Б2А), вызывая периферическую вазодилатацию, умеренно снижают диастолическое и, увеличивая ударный объем сердца, повышают систолическое АД у нормотоников [3]. У гипертензивных беременных женщин Б2А снижают и диастолическое, и среднее гемодинамическое АД даже в большей степени, чем у нормотензивных [7]. У пациентов с хроническим гломерулонефритом (ХГН) при начальных (I—IIA) стадиях ХПН Б2А резко увеличивают СКФ, одновременно существенно снижая диастолическое и незначительно — систолическое АД [1].

Наше исследование проведено с целью уточнения возможных механизмов возрастания СКФ под действием Б2А при ХГН.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Действие Б2А партусистена на СКФ и АД оценено у 28 пациентов (16 мужчин и 12 женщин) с ХГН в возрасте от 18 до 62 лет. У 12 из них был мезангиально-пролиферативный, у 16 — мембранозно-пролиферативный ХГН. Диагноз подтверждался гистологическим изучением биоптата почек. Длительность

заболевания, в среднем, составляла $5,3 \pm 0,7$ года. ХПН I степени была у 20, IIA — у 8 пациентов. АГ исходно была у 13 пациентов, у остальных 15 — АД было в пределах нормальных величин.

Партусистен назначали внутрь в таблетках по 5 мг 2 раза в сутки после еды в течение 7—10 дней. Других препаратов, способных повлиять на функциональную способность почек, за время применения партусистена не назначали. АД и СКФ исследовали до начала и в последний день приема партусистена.

АД измеряли методом Короткова утром, натощак, в покое, дважды на правой и дважды на левой руке. За величину артериального давления принимали среднее арифметическое величин, полученных при измерении. Величину клубочковой фильтрации определяли по клиренсу эндогенного креатинина.

Полученные результаты, обработанные методами вариационной статистики и корреляционного анализа на персональном компьютере с использованием программы «Statgraphics», приведены в таблице.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Из таблицы видно, что в целом по группе исходное АД после применения партусистена снизилось: систолическое — недостоверно, диастолическое — достоверно. Одновременно отмечено достоверное возрастание СКФ.

Динамика артериального давления и скорости клубочковой фильтрации у пациентов с хроническим гломерулонефритом при применении партусистена

Показатель	n	До лечения	После лечения	p
Систолическое АД в целом по группе	28	$134,9 \pm 4,4$	$125,3 \pm 5,2$	$>0,05$
Диастолическое АД в целом по группе	28	$91,6 \pm 2,0$	$83,2 \pm 3,1$	$<0,05$
СКФ в целом по группе	28	$67,9 \pm 4,0$	$86,3 \pm 5,8$	$<0,05$
В том числе:				
систолическое АД у пациентов с АГ	13	$163,4 \pm 6,6$	$146,2 \pm 3,9$	$<0,05$
диастолическое АД у пациентов с АГ	13	$104,0 \pm 2,3$	$95,4 \pm 2,9$	$<0,05$
СКФ у пациентов с АГ	13	$69,0 \pm 5,7$	$93,2 \pm 8,4$	$<0,05$
систолическое АД у пациентов без АГ	15	$110,2 \pm 6,9$	$107,3 \pm 5,5$	$>0,05$
диастолическое АД у пациентов без АГ	15	$80,8 \pm 3,0$	$78,6 \pm 5,4$	$>0,05$
СКФ у пациентов без АГ	15	$66,8 \pm 4,4$	$80,3 \pm 4,2$	$<0,05$

Примечание. n — число пациентов; p — достоверность различия показателя до и после лечения; АД — артериальное давление; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; АГ — артериальная гипертензия.

После окончания приема партусистена в группе пациентов с ХГН и АГ снижение систолического и диастолического АД, а также увеличение СКФ оказались достоверными. Коэффициент корреляции между степенью нарастания СКФ и степенью снижения систолического АД составил $-0,715$, диастолического — $-0,754$.

У пациентов с ХГН без АГ снижение систолического и диастолического АД после применения препарата оказалось несущественным, при одновременном достоверном повышении СКФ. Коэффициенты корреляции составили, соответственно, $+0,283$ и $-0,077$.

ОБСУЖДЕНИЕ

Возможными механизмами увеличения СКФ при ХГН под действием Б2А могут быть как периферическая вазодилатация, приводящая к снижению диастолического АД и некоторому увеличению почечного плазмотока [3, 7], так и улучшение функционирования клубочкового фильтра в результате уменьшения выраженности воспаления, текущего в почечной паренхиме при ХГН. Наличие у Б2А противовоспалительных свойств доказано при изучении механизмов их действия при бронхиальной астме [11], но их противовоспалительные эффекты не идентичны эффектам стероидных и нестероидных противовоспалительных препаратов.

Улучшение функции почек в виде нарастания СКФ при применении партусистена у больных с ХГН с начальными стадиями ХПН и АГ в значительной степени обусловлено периферической вазодилатацией, о чем свидетельствует положительная корреляция между нарастанием СКФ и снижением диастолического АД.

Механизм снижения систолического АД под действием партусистена у пациентов, больных ХГН, сегодня не ясен, но очевидно, что и он влияет на увеличение СКФ.

У пациентов с ХГН без АГ динамика АД и СКФ не коррелируют между собой. Следовательно, изменение СКФ не зависит от гемодинамических показателей и может объясняться уменьшением выраженности воспаления, протекающего в клубочках, под действием партусистена.

Таким образом, Б2А партусистен при ХГН способен увеличивать СКФ, сниженную в результате иммунопатологического и при появлении АГ гемодинамического повреждения паренхимы почек. Из возможных механизмов реализации этого эффекта сегодня могут быть названы два: периферическая вазодилатация, приводящая к увеличению почечного плазмотока,

и подавление активности воспаления, развивающегося при иммунопатологических процессах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациентам с ХГН при начальных стадиях ХПН показано назначение Б2А. Вопрос о длительности и интенсивности лечения этими препаратами нуждается в дополнительных исследованиях. Наряду с этим, результаты работы позволяют поставить вопрос о правомочности назначения НБАБ пациентам с АГ при ХГН, вследствие их способности уменьшать СКФ как гемодинамически, так и, возможно, путем активации воспаления, текущего в почках при нефрите.

ЛИТЕРАТУРА

1. Скипский И.М., Команденко М.С., Шулуто Б.И., Замошкова Г.А. Способность партусистена улучшать экскреторную функцию почек при начальной почечной недостаточности у больных хроническим гломерулонефритом // Тер. арх.—1991.—№ 12.—С. 125—127.
2. Capellier G., Boillot A., Cordier A. et al. Choc anaphylactique chez les malades sous betabloqueurs (letter) // Presse Med.—1989.—Vol. 18, № 4.—P. 181.
3. Crane J., Burgess C., Beasley R. Cardiovascular and hypokalaemic effects of inhaled salbutamol, fenoterol and isoprenaline // Thorax.—1989.—Vol. 44, № 2.—P. 136—140.
4. Luft F.C., Halle H. Hypertension-induced renal injury: is mechanically mediated interstitial inflammation involved // Nephrol. Dial. Transplant.—1995.—Vol. 10, № 1.—P. 9—11.
5. Malini P.L., Strocchi E., Negroni S. et al. Renal haemodynamics after chronic treatment with labetalol and propranolol // Brit. J. Clin. Pharmacol.—1982.—Vol. 13, Suppl. 1.—P. 123S—126S.
6. Odar-Cederlof J., Anderson P., Bondesson U. Nifedipin as an antihypertensive drug in patients with renal failure.—Pharmacokinetics and effects // J. Intern. med.—1990.—Vol. 227, № 5.—P. 329—337.
7. Oddoy A., Joschko K. Der Einfluss von fenoterol auf blutdruck, herzfrequenz und kardiotokogramm bei hyperund normotensiven spatgraiden // Zbl. Gynäk.—1982.—Bd. 104, № 7.—S. 415—421.
8. Toogood J.H. Beta-blocker therapy and the risk of anaphylaxis // Can. Med. Assoc. J.—1987.—Vol. 137, № 7.—P. 587—588, 590—591.
9. Toogood J.H. Risk of anaphylaxis in patients receiving beta-blocker drugs // J. Allergy Clin. Immunol.—1988.—Vol. 81, № 1.—P. 1—5.
10. Zander E., Conde N., Heinke P. et al. The effect of anti-hypertensive treatment on kidney function in insulin-dependent (type I) diabetics with renal failure // Exp. clin. Endocrinol.—1990.—Vol. 95, № 1.—P. 70—76.
11. Ziment J. Risk/benefit ratio of long-term treatment with beta-2-adrenoceptor agonists // Lung.—1990.—Vol. 168, Suppl.—P. 168—176.

Поступила в редакцию 19.06.98 г.

© В.М.Брюханов, С.В.Талалаев, 1998
УДК 616.61-018-085.254.1-092.9:618.2

В.М.Брюханов, С.В.Талалаев

МОРФОЛОГИЯ МЕЖТКАНЕВЫХ РЕАКЦИЙ И МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА В ПОЧКАХ БЕРЕМЕННЫХ КРЫС ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ ДИУРЕТИКОВ

V.M.Bryukhanov, S.V.Talalaev

THE MORPHOLOGY OF TISSUE REACTIONS AND MICROCIRCULATION IN KIDNEYS OF PREGNANT RATS AFTER DIURETICS ADMINISTRATION

Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул, Россия

РЕФЕРАТ

В настоящей работе изучали реакции эпителия нефронов, межканальцевой соединительной ткани и микроциркуляции, вызванные введением диуретиков. С помощью общегистологических и морфометрических методик в почках беременных крыс определены особенности тканевых реакций органа в зависимости от изменений в микроциркуляторном русле. Грубые нарушения нефронов и интерстиция были обнаружены после введения меркузала. Дихлотиазид и ацетазоламид вызывали незначительные изменения изученных структур почек. Показано, что введение диуретиков может приводить к перераспределению кровотока между различными участками почки: коркового и мозгового вещества. Различная морфологическая картина изменений нефронов в одной почке — результат их разной функциональной активности на момент гистологического исследования.

Ключевые слова: тканевые реакции, микроциркуляция, почки, диуретики.

ABSTRACT

In this work the reactions of the nephron epithelium, intertubular connective tissue and microcirculation were studied. They were caused by administration of some diuretics. The kidneys were taken from pregnant rats and investigated using histological and morphometrical methods. Specific tissue reactions of metanephros were noted, which depended on microcirculatory changes in this organ. Rough alterations in the nephrons and connective tissue were discovered after giving mercurial diuretics. Dichlothiazide and acetazolamide caused negligible changes of the kidney structures. It has been shown that diuretics can result in redistribution of the renal blood flow between different areas of the kidney: cortex and medulla parts. The variation of morphological changes in different nephrons of the same kidney is a result of their different functional activity at the moment of histological study.

Key words: tissue reaction, microcirculation, kidney, diuretics.

ВВЕДЕНИЕ

Большое значение в поддержании необходимых условий формирования зародыша и физиологического течения беременности принадлежит почке — органу, во многом обеспечивающему водно-солевой и гормональный гомеостаз организмов матери и плода.

Диуретики, достаточно широко применяемые в период беременности, прямо влияют на почки, изменяя функционирование различных ферментных и транспортных систем, воздействуя на почечную микроциркуляцию. В этой связи представляло интерес изучить морфологические особенности ответных межтканевых реакций и микроциркуляторного русла почки будущей матери в условиях применения некоторых диуретиков. Для этого исследовали орга-

ны беременных крыс, получавших меркузал, ацетазоламид и дихлотиазид — мочегонные препараты, имеющие различные механизмы действия.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Работа выполнена на белых беспородных крысах массой 150—200 г. Животные были разделены на четыре группы: три получали диуретики, четвертая — контрольная, ее представляли интактные крысы. В опытах использовали следующие дозы: ацетазоламид и дихлотиазид назначали внутрь соответственно по 3,5 и 3 мг/кг; меркузал — внутримышечно — 0,01 мл/кг. Введение названных препаратов осуществляли курсом в течение 7 дней с 3-го по 13-й день беременности. Изучение почек самок

осуществляли в середине (на 14-й день), в конце беременности (на 21—22-й день) или после рождения потомства, т. е. через 8—10 дней после последнего применения диуретиков. Животных забивали в указанные сроки методом декапитации, извлекали почки и заливали в парафин по общепринятой методике. Готовили гистологические срезы толщиной 5—10 мкм, которые окрашивали гематоксилином и эозином или полихромным методом Маллори. При увеличении микроскопа 450 с помощью вмонтированной в окуляр сетки, состоящей из 121 точки, производили определение удельного объема (V_p , %) сосудистого клубочка почечного тельца нефрона, его капилляров и капилляров интерстициальной ткани почки [1].

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

РЕЗУЛЬТАТЫ

Морфологическая картина почек самок, которым вводили диуретики, имела отличия, которые касались как нефронов, так и других структур. При этом все использованные препараты вызывали качественно сходные изменения. Так, строение почечного тельца соответствовало его строению у интактных животных, хотя со стороны сосудистого клубочка нефронов обнаруживалась нестабильность диаметра капилляров. Они выглядели либо спавшимися, либо были переполнены эритроцитами. Значительные изменения присутствовали в эпителиальной выстилке канальца нефрона. Особенно это обнаруживалось при изучении морфологии проксимального отдела. В его эпителиоцитах усиливалась зернистость цитоплазмы; частично или полностью разрушалась щеточная каемка; отдельные клетки подвергались резкому набуханию с полным последующим разрушением. В ряде нефронов наблюдалось расширение просвета проксимального и дистального отделов, в которых иногда присутствовало содержимое. Нередко базальная мембрана прямых частей нефронов, расположенных в наружной зоне мозгового вещества, несколько утолщалась и принимала извитой ход.

Существенные изменения обнаруживались со стороны межканальцевой соединительной ткани и сосудов. В ее прослойках в коре и наружной зоне медуллы находились очаги пропитывания гомогенным мелкозернистым веществом, происходило утолщение коллагеновых волокон. Они выглядели грубыми, сильно извитыми пучками. Часто кровеносные капилляры всех зон почки были переполнены эритроцитами. Стаз крови наблюдался и в крупных сосудах, например: междольковых и дуговых венах.

В корковом веществе имело место расширение лимфатических сосудов.

Обращала внимание особенность описанных реактивных изменений, связанная с использованным диуретиком: минимум нарушений структур почки наблюдался после введения дихлотиазида; максимум — после применения меркузала; ацетазоламид — занимал среднее положение.

Таким образом, курсовое введение дихлотиазида, ацетазоламида или меркузала беременным крысам приводило к появлению в почках измененных нефронов, нарушений со стороны кровеносных и лимфатических сосудов и межканальцевой соединительной ткани. Реакция этих структур почки была менее значительной после применения дихлотиазида и ацетазоламида. В большей степени она проявлялась через 1 день и в меньшей степени через 10 дней после последнего введения этих диуретиков, когда в почках встречались изменения со стороны эпителиальной выстилки проксимального отдела нефрона и интерстициальной ткани. Грубые нарушения структур почки обнаруживались после использования меркузала, что подтверждалось обнаружением нефронов с разной степенью изменений, вплоть до подвергшихся полному разрушению. В опытах с этим диуретиком отмечены более глубокие повреждения межканальцевой соединительной ткани.

При морфометрическом изучении почек проводили определение удельных объемов структур почечного тельца и компонентов интерстициальной ткани.

Прежде всего, уместно проанализировать состояние сосудистого клубочка. Показатели его объема относительно почечного тельца представлены в табл. 1.

В норме у интактных животных удельный объем сосудистого клубочка юкстамедуллярных и субкапсулярных нефронов соответственно равнялся $74,76 \pm 1,43$ и $75,30 \pm 1,46\%$. Из табл. 1 видно, что во всех группах животных после введения диуретиков обнаружено уменьшение показателей относительного объема сосудистого клубочка по сравнению с контролем. В серии с использованием меркузала это уменьшение было более выраженным (все отличия достоверны) и стабильным, т. е. показатели практически не отличались через 1 и 10 дней после последнего введения препарата. В случаях с дихлотиазидом значимое снижение объема сосудистого клубочка было установлено только во 2-й группе животных со стороны юкстамедуллярных нефронов. После применения ацетазоламида выявлялась общая тенденция приближения размеров сосудистого клубочка к норме с увеличением срока, прошедшего после прекращения введения диуретика.

Таким образом, на введение диуретиков сосудистый клубочек отвечает уменьшением объ-

ема. Для выяснения возможной причины такой реакции определяли удельный объем капилляров клубочка, показатели которого приведены в табл. 2.

У интактных животных удельный объем капилляров клубочка юкстамедуллярных и субкапсулярных нефронов составлял соответственно $35,97 \pm 3,14$ и $38,28 \pm 1,81\%$.

Как видно из показателей табл. 2, удельный объем капилляров клубочка большинства изученных групп животных разных серий опытов значимо не отличался от контроля. Так что уменьшение объема сосудистого клубочка, описанные выше, скорее, являются следствием изменений со стороны компонентов клубочкового фильтра (подоциты, эндотелий, мезангиальные клетки, базальная мембрана), а не просвета капилляров почечного тельца.

Как известно, состояние межканальцевой соединительной ткани во многом определяет состав вторичной мочи, характеризует интенсивность транспортных процессов между просветом почечных канальцев и капиллярами. В табл. 3 представлены средние величины удельного объема интерстициальной ткани коркового вещества. Оказалось, что ее объем в почках у интактных животных относительно небольшой и составляет всего $16,89 \pm 1,57\%$. Введение меркузала приводило к некоторому увеличению объема соединительной ткани почки, особенно через 10 дней после последней инъекции диуретика. В сериях с введением ацетазоламида и дихлотиазидом выявлено достоверное уменьшение объема интерстиция.

Учитывая, что при применении меркузала увеличение объема интерстициальной ткани через 1 и 10 дней были одинаковыми, возможность этого прироста за счет активизации пролиферативных процессов выглядит маловероятной. Здесь, возможно, имело место развитие локального отека ткани.

Примечательно, что подобное действие у ацетазоламида и особенно у дихлотиазидом отсутствовало. Более того, при применении дихлотиазидом объем интерстициальной ткани был даже меньше, чем у интактных животных. На наш взгляд, такой эффект может быть связан с прямым действием этих препаратов на объем интерстициальной жидкости, что ослабляет образование локального отека и обуславливает наличие противовоспалительного действия у

Таблица 1

Относительный удельный объем сосудистого клубочка нефрона ($\bar{X} \pm m$) после введения диуретиков беременным самкам (% к объему почечного тельца)

Группы	Тип нефрона	Препараты		
		Ацетазоламид	Дихлотиазид	Меркузал
Через 1 день	Юкстамедуллярные	$63,19 \pm 1,94^*$	$69,42 \pm 4,42$	$65,95 \pm 3,01^*$
	Субкапсулярные	$67,76 \pm 1,54^*$	$71,31 \pm 1,90$	$66,05 \pm 2,72^*$
Через 10 дней	Юкстамедуллярные	$68,07 \pm 3,44$	$63,59 \pm 4,80^*$	$65,99 \pm 2,18^*$
	Субкапсулярные	$68,58 \pm 2,40^*$	$67,76 \pm 3,87$	$66,66 \pm 1,04^*$

* Здесь и в табл. 2—4 звездочкой помечены достоверные различия между показателями в опыте и у интактных крыс.

Таблица 2

Удельный объем капилляров сосудистого клубочка ($\bar{X} \pm m$) после введения диуретиков беременным самкам (% от объема сосудистого клубочка)

Группы	Тип нефрона	Препараты		
		Ацетазоламид	Дихлотиазид	Меркузал
Через 1 день	Юкстамедуллярные	$38,45 \pm 5,34$	$24,63 \pm 1,92^*$	$28,32 \pm 6,10$
	Субкапсулярные	$27,50 \pm 2,88^*$	$37,86 \pm 5,92$	$36,06 \pm 2,19$
Через 10 дней	Юкстамедуллярные	$38,42 \pm 7,23$	$30,08 \pm 7,25$	$31,20 \pm 4,40$
	Субкапсулярные	$32,60 \pm 2,14$	$38,13 \pm 3,16$	$33,60 \pm 4,77$

ряда современных диуретиков, выявленного ранее [3]. С этим утверждением согласуются и результаты определения объема капилляров интерстициальной ткани. В табл. 4 представлены результаты определения удельного объема кровеносных капилляров межканальцевой соединительной ткани в разных участках почки. Из табл. 4 видно, что меркузал, но не ацетазоламид и дихлотиазид, увеличивал этот показатель, что, вероятно, и обусловило развитие локального отека.

В норме у интактных животных максимальный удельный объем капилляров интерстициальной ткани был в субкапсулярной зоне $10,43 \pm 0,61\%$, минимальное его значение установлено во внутренней зоне мозгового вещества почки — $1,35 \pm 0,23\%$, а в области расположения наружной зоны мозгового вещества этот показатель равнялся $3,98 \pm 0,82\%$.

Введение беременным крысам меркузала приводило к перераспределению крови в ка-

Таблица 3

Удельный объем интерстициальной ткани (% от объема коркового вещества почки; $\bar{X} \pm m$) после введения диуретиков

Группы	Препараты		
	Ацетазоламид	Дихлотиазид	Меркузал
Через 1 день	$12,62 \pm 1,71$	$5,70 \pm 0,82^*$	$18,65 \pm 1,53$
Через 10 дней	$13,80 \pm 1,48$	$11,12 \pm 0,88^*$	$18,93 \pm 2,40$

Таблица 4
Относительный объем капилляров интерстициальной ткани (%; $\bar{X} \pm m$)
после введения беременным крысам диуретиков

Группы	Зона почки	Препараты		
		Ацетазоламид	Дихлотиазид	Меркузал
Через 1 день	Субкапсулярная	18,46±1,88*	2,64±0,66*	4,37±1,50*
	Наружная зона мозгового вещества почки	5,09±0,81	5,16±0,71	15,27±3,17*
Через 10 дней	Внутренняя зона мозгового вещества почки	1,65±0,48	2,06±0,71	4,27±1,23*
	Субкапсулярная	6,61±0,90*	3,07±0,35*	8,97±1,57*
	Наружная зона мозгового вещества почки	3,97±0,81	5,54±0,67	15,15±1,88*
	Внутренняя зона мозгового вещества почки	2,31±0,48	1,30±0,16	3,72±0,46*

пиллярах интерстициальной соединительной ткани. Так, через 1 день после последней инъекции меркузала в наружной зоне мозгового вещества удельный объем просвета этих сосудов был на 46%, а в субкапсулярной на 10% выше, чем в контроле. Более выраженные изменения наблюдались во внутренней зоне мозгового вещества, где удельный объем капилляров в обеих группах животных превосходил контрольный уровень соответственно в 2,8—3,2 раза. При изучении реакции капилляров межканальцевой соединительной ткани после введения ацетазоламида и дихлотиазида значимое уменьшение удельного их объема установлено только со стороны субкапсулярной зоны.

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, в зависимости от использованного диуретика по сравнению с контролем установлены изменения удельного объема просвета капилляров интерстициальной соединительной ткани: увеличение объема одних капилляров с соответствующим уменьшением просвета капилляров других зон почки. Данные изменения капиллярного русла, вероятно, отражали перераспределение кровотока по этим сосудам в результате прямого действия изученных диуретиков на почки.

Как известно, кровообращение в почках служит определяющим фактором для поддержания не только жизнеспособности отдельных структурных элементов, но и для обеспечения их оптимального функционального состояния. В настоящей работе показано, что путем введения диуретиков, которые могут оказывать влияние и на сосудистую систему почки, можно вызвать перераспределение кровотока в разных участках коркового и мозгового вещества. Этот эффект можно расценивать как проявление

компенсаторно-приспособительной реакции почки, что соответственно повлечет изменения функциональной активности тех или иных категорий структурных единиц.

Структурными основами регуляции кровотока микроциркуляторного русла почек, возможно, являются эндотелиоциты [2], а в более крупных артериальных сосудах — продольно расположенные гладкие миоциты интимы [4]. Хорошо известна способность ряда диуретиков оказывать модулирующее влияние на состояние почечной микроциркуляции через изменение синтеза простагландинов, а также активности каллеkreин-кининовой

системы. Например, установлено, что изменения почечного кровотока и скорость клубочковой фильтрации связаны с увеличением ПГЕ₂ [5]. Так что зарегистрированные нами изменения микроциркуляторного русла вполне могут быть обеспечены описанным механизмом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Введение диуретиков приводит к формированию отклонений в строении эпителия проксимального отдела нефрона и сопровождается компенсаторными изменениями микроциркуляторного русла почек, что, в свою очередь, приводит к перераспределению крови между различными зонами органа, вызывая чередование функциональной активности нефронов субкапсулярной и юкстамедуллярной групп.

ЛИТЕРАТУРА

1. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия: Руководство.—М.: Медицина, 1990.—384 с.
2. Банин В.В., Алимов Г.А. Эндотелий как метаболически активная ткань // Морфология.—1992.—Т. 102, вып. 2.—С. 10—35.
3. Зверев Я.Ф., Брюханов В.М. Противовоспалительные свойства мочегонных средств // Экспер. и клин. фармакол.—1992.—Т. 55, № 6.—С. 70—72.
4. Колпаков В.А., Рехтер М.Д., Перерятко Л.П. и др. Сравнительный ультраструктурный анализ гладких миоцитов внутренней и средней оболочек аорты плода человека // Морфология.—1993.—Т. 104, вып. 3—4.—С. 80—87.
5. Abe K., Irokawa N., Yasujima M. et al. The Kallikrein-kinin system and prostaglandins in the kidney. Their relation to furosemide-induced diuresis and to the renin — angiotensin — aldosterone system in man // Circul. Res.—1978.—Vol. 43, № 3.—P. 254—260.

Поступила в редакцию 19.05.98 г.

© Коллектив авторов, 1998
УДК 613.81:616.612-018

Р.В.Бабаханян, А.Е.Сафрай, М.К.Шевчук, О.Д.Ягмуров

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ НЕФРОТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ КРЕПКИХ АЛКОГОЛЬНЫХ НАПИТКОВ

R.V.Babakhanyan, A.E.Safraj, M.K.Shevchuk, O.D.Yagmourov

MORPHOLOGICAL ASPECTS OF NEPHROTOXIC EFFECTS OF STRONG ALCOHOLIC DRINKS

Кафедра судебной медицины и правоведения Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им.акад. И.П.Павлова, Россия

РЕФЕРАТ

Проведено морфологическое исследование почек 60 трупов людей, погибших от острого отравления этиловым спиртом, и 120 экспериментальных животных (крысы, мыши) при моделировании острой алкогольной и этаноловой интоксикации. Показано, что этиловый спирт оказывает нефротическое действие на проксимальные канальцы. Ароматизаторы и красители, применяемые в качестве добавок в алкогольные напитки, усиливают токсическое действие этанола. Делается вывод о том, что повреждение извитых канальцев ведет к нарушению канальцевой реабсорбции, протеинурии, морфологическими критериями которых являются стеатоз и диспротеиноз.

Ключевые слова: этиловый спирт, проксимальные канальцы почек, морфология.

ABSTRACT

Sixty human corpses and 120 experimental animals (mice, rats) were examined using morphological methods in order to study results of acute alcohol intoxication taken as the appropriate model.

Aromatic agents and dyes used as additives to alcoholic drinks were shown to increase the toxic effect of alcohol. A conclusion is made that alteration of the convoluted tubules causes the impairment of tubular reabsorption. It also results in proteinuria. Morphological criteria of the latter are steatosis and disproteinosis.

Key words: ethyl alcohol, alcohol, proximal renal tubules, morphology.

ВВЕДЕНИЕ

Мнения по вопросу поражения почек при острой алкогольной интоксикации полярны. Одни авторы не причисляют почки к органам-мишеням этанола [2, 5, 10, 11], другие считают этиловый спирт этиологическим фактором их поражения [4, 18, 19, 24] и даже выделяют алкогольную нефропатию [1, 25, 26], подтверждая ее клиническими [6] и экспериментальными [17] исследованиями.

Описано появление протеинурии и эритроцитурии при однократном алкогольном эксцессе [1, 23]. Встречаются отдельные упоминания о нарушении гемодинамики и поглотительно-выделительной функции почек при остром отравлении этиловым спиртом [32], что проявляется отеками конечностей, лица, никтурией [3]. Р.Деетjen [27] утверждает о влиянии этанола на почечную фильтрацию и канальцевую реабсорбцию, но также подчеркивает, что даже вы-

сокие дозы не обязательно оказывают токсическое действие на функцию нефротелия.

А.В.Пермяков [16] утверждает, что при этом имеет место нефротический синдром. М.Лабид и соавт. [31] описали тубулопатии у 40% лиц, страдающих хроническим алкоголизмом. Морфологическим эквивалентом хронической алкогольной интоксикации (ХАИ) признается прогрессирующий нефросклероз, захватывающий преимущественно мозговой слой.

Б.И.Шулутко и соавт. [26] рассматривают алкогольную нефропатию как тубулоинтерстициальный нефрит, отмечая, что клинические проявления при остром алкогольном отравлении характеризуются преходящей острой почечной недостаточностью. Однако большинством авторов возможность развития последней при алкогольной интоксикации отрицается [12, 14, 15].

А.С.Мухин и соавт. [6] и А.П.Пелешук и соавт. [13] считают токсический некронефроз и

острую почечную недостаточность проявлением алкогольной нефропатии. Первый, по их мнению, развивается сразу после алкогольного эксцесса и сочетается у 36% больных с острым алкогольным гепатитом [7, 20]. Острое некротическое поражение печени и почек А.С.Мухин и соавт. [6] рассматривают как результат прямого токсического действия этилового спирта, отмечая возможность развития алкогольного токсического некронефроза как в интактных почках, так и на фоне их хронического алкогольного поражения. Обратимое повреждение канальцев у трети хронических алкоголиков отмечают De S.Marchi и соавт. [28].

В биоптатах почек при алкогольной нефропатии описывают диспротеиноз, некробиоз и некроз тубулярного эпителия проксимальных отделов канальцев [25]. В клубочках отмечают очаговое утолщение базальных мембран, незначительное расширение мезангиума [6]. Упоминают также отек и лимфогистиолейкоцитарную инфильтрацию интерстиция, которая напоминает острый интерстициальный нефрит [25].

К острым алкогольным поражениям почек А.Ю.Николаев [8] причисляет некротический папиллит, мочекишечную блокаду почек, гепаторенальный синдром, а также миоглобинурийный нефроз, который может быть обусловлен спонтанными мышечными некрозами в связи с тяжелой алкогольной миопатией, и гемоглобинурийный нефроз [29, 34]. Это совпадает с мнением В.Ю.Толстоуцкого [21] и В.И.Витера [22] о базальной инкрустации нефротелия проксимальных канальцев гемоглобиновым пигментом вследствие внутрисосудистого гемолиза. Не все описанные синдромы связаны с прямым действием этилового спирта на почечную паренхиму, ими сопровождается патология других органов, вызванная хронической алкогольной интоксикацией [8].

При алкогольной болезни отдельные исследователи выделяют почечную форму [8, 18], считая доказанным ее иммунокомплексный характер и патогенетическую связь с повреждением печени [18, 19]. Некоторые даже выделяют алкогольный гломерулонефрит с наибольшей частотой мезангиопролиферативного типа его [8, 9]. Е.М.Тареев и соавт. [20] описывают мезангиокапиллярный, а Ю.Я.Дзюба [1] — мембранозный нефрит при алкогольной болезни. Б.И.Шулутко [25], однако, указывает только на появление отчетливых изменений, свойственных хроническому интерстициальному нефриту. Все вышеперечисленные авторы отмечают быстрое развитие фибропластических изменений.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследования проведены на секционном материале 60 трупов людей, страдающих хроническим алкоголизмом в возрасте от 30 до 40 лет, скончавшихся от острого отравления этиловым спиртом (концентрация этанола в крови и моче свыше 5,5%).

Известно, что ряд крепких алкогольных напитков в своем составе содержат не только этиловый спирт и воду, но также специально добавленные красители и/или ароматизаторы. Указанные красители и ароматизаторы регламентированы ГОСТами и ТУ, установлены их предельно допустимые концентрации. В литературе нами не были найдены упоминания о нефротоксическом действии этанола в сочетании с данными соединениями. Между тем имеются отдельные клинические наблюдения о более тяжелом течении алкогольного опьянения при приеме внутрь напитков с добавленными красителями или ароматизаторами.

Это явилось обоснованием для постановки эксперимента, проведенного на 120 самцах белых крыс и мышей массой 160—200 и 16—20 г соответственно [30]. Эксперимент проводили путем введения алкогольных напитков с добавленными красителями или ароматизаторами, а также раствора этанола (для сравнения) через зонд в желудок подопытных животных в равных количествах (в пересчете на этиловый спирт). Токсичность указанных жидкостей изучали определением DL_{50} . Сразу после наступления смерти производили забор ткани почек, которые фиксировали в нейтральном 10% растворе формалина, гистологические срезы толщиной 4 мк окрашивали гематоксилином и эозином, проводили PAS-реакцию. Замороженные срезы окрашивали смесью судана III и IV. Данные о токсичности алкогольных напитков сопоставляли с выявляемыми морфологическими изменениями.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Ни в одном случае при гистологическом исследовании трупного материала не было выявлено признаков интерстициального нефрита и склероза стромы. Доминировали проявления дисциркуляторных расстройств в виде выраженного венозно-капиллярного полнокровия, диспротеиноза нефротелия проксимальных канальцев, а также слабо выраженный их стеатоз.

Проведенные исследования на животных показали, что алкогольные напитки с наличием ароматизаторов обладают более высокой токсичностью, чем алкогольные напитки, не имеющие аналогичных добавок, а также водный

раствор пищевого этилового спирта. Так, LD_{50} ароматизированных алкогольных напитков составляла около $11,7 \pm 0,3$ г/кг массы, тогда как для неароматизированных — $12,9 \pm 0,25$ г/кг, а для раствора этилового спирта — $13,7 \pm 0,57$ г/кг.

Общими чертами морфологических проявлений отравлений в почках явились выраженные нарушения микроциркуляции в виде резкого расширения вен и капилляров стромы и клубочков с переполнением их кровью и наличием стазов эритроцитов. Помимо этого, отмечены и явления диспротеиноза (рис. 1), выраженные практически в равной степени как при отравлениях различными растворами водок, так и раствором этилового спирта. Изучение базальных мембран в капиллярных петлях клубочков показало их очаговое утолщение.

Характерной особенностью всех отравлений явилось отмечаемое при выявлении липидов (смесью судана III и IV) наличие стеатоза проксимальных канальцев, выраженное в различной степени (рис. 2). Возможно, это связано с активацией алкогольдегидрогеназного и каталазного механизмов разложения этанола и усилением микросомального и пероксисомаль-

ного окисления жирных кислот под влиянием этанола [33], что ведет к экстрамитохондриальному окислению последнего и жирных кислот.

Так, при отравлениях ароматизированными алкогольными напитками отмечалось наличие жировых вакуолей в цитоплазме большинства проксимальных извитых канальцев. Жировые вакуоли были мелкими, ряд вакуолей были средних размеров (которые были сопоставимы с размерами ядер). Располагались жировые вакуоли в цитоплазме нефротелия между ядрами и базальными мембранами, оттесняя первые от них (рис. 3).

Жировая дистрофия нефротелия проксимальных канальцев при отравлении растворами этилового спирта также отмечалась, однако, вакуоли были единичными, исключительно мелкими, располагались только в канальцах вблизи клубочков.

При отравлении водками, не содержащими красителей и ароматизаторов, характер и распространенность жировых вакуолей в канальцевом нефротелии схожи с таковыми при введении раствора этилового спирта. Следует отметить, что во всех случаях не было обнаружено

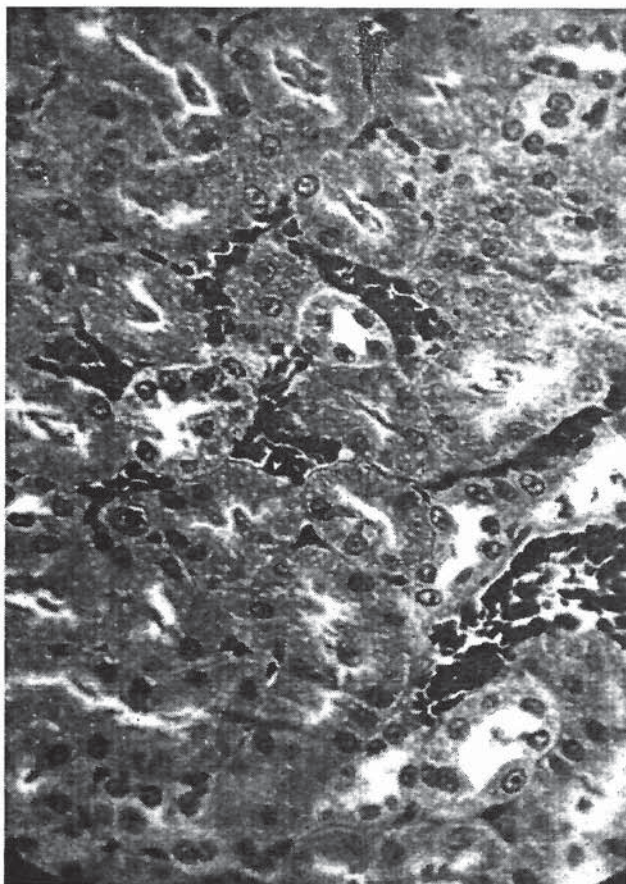


Рис. 1. Диспротеиноз нефротелия проксимальных капилляров.

Стазы эритроцитов в капиллярах стромы.

Окраска гематоксилином и эозином. Микрофото. Ув. 400.

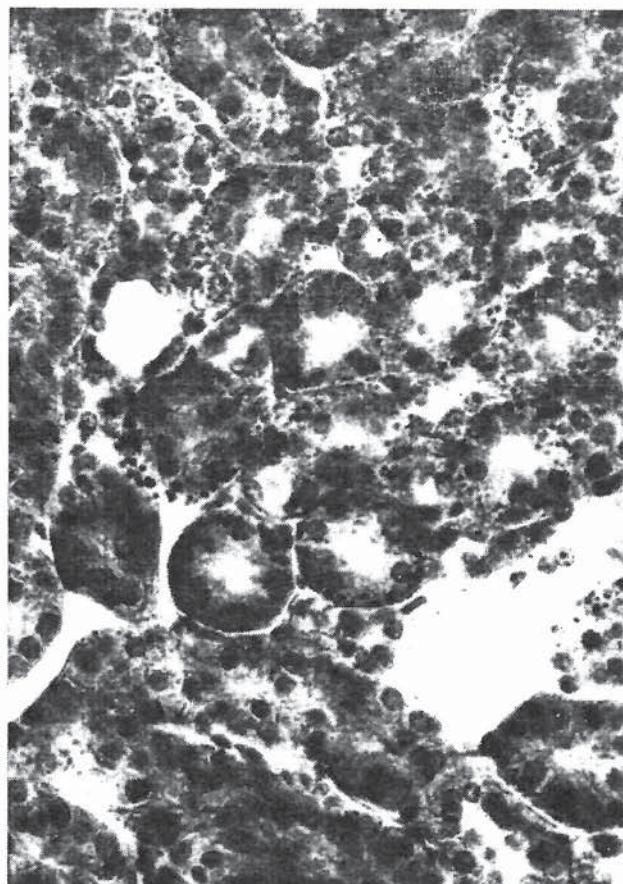


Рис. 2. Стеатоз проксимальных канальцев.

Окраска смесью судана III — IV. Микрофото. Ув. 400.

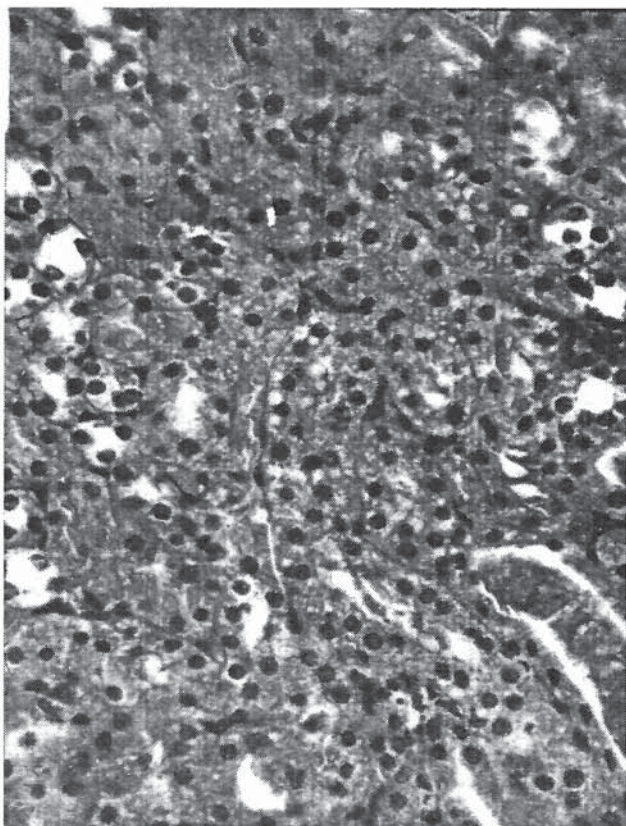


Рис. 3. Диспротеиноз и стеатоз нефротелия проксимальных канальцев.

Окраска гематоксилином и эозином. Микрофото. Ув. 400.

очагов некроза и инфильтративных процессов канальцев.

ОБСУЖДЕНИЕ

Выявленные нами изменения в почках свидетельствуют о нефротоксическом действии этилового спирта. Это действие в первую очередь сказывается на проксимальных канальцах. Возможно, последнее связано с особой чувствительностью структурных элементов этого звена нефрона к воздействию этанола, вызывающего активацию алкогольдегидрогеназного и каталазного механизмов разложения этанола и усиление микросомального и пероксисомального окисления жирных кислот, что ведет к экстрамитохондриальному окислению этанола и жирных кислот. Токсическое влияние этанола на структурные элементы проксимальных канальцев резко усиливается в смеси с красителями и ароматизаторами. Можно предположить, что красители и ароматизаторы, являясь крупномолекулярными соединениями, нарушают реабсорбцию белка при экстрамитохондриальном окислении жирных кислот [33].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, выявленные изменения позволяют сделать следующие выводы: этиловый спирт оказывает нефротоксическое действие, причем мишенью острых алкогольных эксцессов являются проксимальные канальцы. Ароматизаторы и красители, применяемые в качестве добавок, усиливают токсическое действие этанола. Повреждение нефротелия извитых канальцев (с образованием жировых вакуолей в зоне расположения митохондрий) ведет к нарушению реабсорбции белка и, следовательно, протеинурии. Стеатоз нефротелия проксимальных канальцев является ее морфологическим эквивалентом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дзюба Ю.Я., Доценко А.В., Власенко А.И. О диагностике нефропатий у больных хроническим алкоголизмом // Врач. дело.—1989.—№ 6.—С. 30—32.
2. Замиратов В.С. О секционной диагностике острой и хронической интоксикации алкоголем // Суд.-мед. эксперт.—1987.—№ 4.—С. 45—47.
3. Кондрашенко В.Т., Скугаревский А.Ф. Алкоголизм.—Минск: Беларусь, 1983.—288 с.
4. Ломова Р.И. Состояние почек при хроническом алкоголизме // Тер. арх.—1965.—№ 7.—С. 101—104.
5. Мазуренко М.Д., Беликов В.К. Некоторые вопросы судебно-медицинской экспертизы трупов лиц, умерших после употребления алкоголя // Актуальные вопросы теории и практики судебно-медицинской экспертизы: Сб. научных работ.—Л., 1992.—С. 16—19.
6. Мухин А.С., Николаев А.Ю., Варшавский В.А. Алкогольная болезнь почек // Тер. арх.—1988.—№ 6.—С. 79—86.
7. Николаев А.Ю., Мухин А.С., Варшавский В.А., Тареева И.Е. О поражении почек при алкоголизме // 2-й Всес. съезд нефрол.: Тез. докл.—М., 1980.—С. 63.
8. Николаев А.Ю. Поражения почек // Алкогольная болезнь /Под ред. В.С.Моисеева.—М.: Изд-во Ун-та дружбы народов, 1990.—С. 73—95.
9. Пауков В.С., Угрюмов А.И. Патологоанатомическая диагностика алкоголизма // Арх. пат.—1985.—№ 8.—С. 74—77.
10. Пауков В.С., Угрюмов А.И., Беляева Н.Ю. Межорганные отношения при алкогольной интоксикации // Арх. пат.—1991.—№ 3.—С. 3—11.
11. Пауков В.С. Алкогольная болезнь // Арх. пат.—1994.—№ 1.—С. 38—45.
12. Пелешук А.П., Голигорский М.С. Происхождение острой почечной недостаточности // Врач. дело.—1975.—№ 2.—С. 92—98.
13. Пелешук А.П., Мусиенко Л.П., Никула Т.Д., Ревенко Е.Н. Поражение почек при хроническом алкоголизме // Врач. дело.—1988.—№ 11.—С. 64—67.
14. Пермяков Н.К., Зимица Л.Н. Острая почечная недостаточность при экзогенных интоксикациях (вопросы классификации и патогенеза) // Арх. пат.—1976.—№ 11.—С. 3—11.
15. Пермяков Н.К., Зимица Л.Н. Острая почечная недостаточность.—М.: Медицина, 1982.—239 с.
16. Пермяков А.В. Некоторые аспекты патоморфологии острой алкогольной интоксикации // Современные вопросы

судебной медицины и экспертной практики: Сб. науч. работ.—Ижевск, 1994.—Вып. VII.—С. 54—58.

17. Светенко И.Р. Исследование активности некоторых ферментов печени и почек при хронической алкогольной интоксикации и возникшей на этом фоне беременности // Науч.-тех. прогресс в теор. и клин. медицине: Тез. докл.—Омск, 1981.—С. 33.

18. Серов В.В., Лебедев С.П. Клиническая морфология алкоголизма // Арх. пат.—1985.—№ 8.—С. 3—14.

19. Серов В.В., Лебедев С.П. Клиническая морфология висцерального алкоголизма // Вестн. АМН СССР.—1988.—№ 3.—С. 48—53.

20. Тареев Е.М., Николаев А.Ю., Мухин А.С. Особенности поражения почек при алкоголизме // Урол. и нефрол.—1980.—№ 3.—С. 33.

21. Толстолуцкий В.Ю., Витер В.И. Проблема морфологической диагностики острого отравления алкоголем // Актуальные аспекты судебной медицины: Сб. науч. работ.—Ижевск, 1993.—Вып. III.—С. 25—32.

22. Толстолуцкий В.Ю., Витер В.И. Непосредственная причина смерти при остром алкогольном отравлении // Актуальные аспекты судебной медицины: Сб. науч. работ.—Ижевск, 1995.—Вып. IV.—С. 20—26.

23. Цаленчук Я.П., Шульцев А.С. Алкогольные поражения почек // Материалы VIII Пленума правления Всерос. науч. мед. общ-ва терапевтов.—М., 1978.—С. 99.

24. Шиманко И.И. Поражение почек при острых экзогенных отравлениях.—М.: Медицина, 1977.—207 с.

25. Шулуто Б.И. Болезни печени и почек.—Л.: Изд-во СПбСГМИ, 1993.—465 с.

26. Шулуто Б.И., Сафрай А.Е., Волченко С.В. Клинико-морфологическая характеристика нефропатии, вызванной

отравлениями суррогатами алкоголя // Тер. арх.—1994.—№ 6.—С. 72—75.

27. Deetjen P. Renal handling of alcohol and its tubular effects // Klin Wschr.—1985.—Bd. 63., № 18. S. 944—947.

28. De Marchi S., Cecchin E., Grimaldi F. et al. Reversible tubular dysfunction in alcohol abuse // Proc. Eur. Dial Transplant Assoc. Eur. Ren Assoc.—1985.—Vol. 21.—P. 966—874.

29. Hanicki Z., Smolenski O., Kwileih-Glowacka E., Zabinska K. Ostra niewydolnosc nerek w przebiegu miolisi poalkoholewey // Pezeg. Zek.—1981.—Vol. 38, № 3.—P. 371—375.

30. Ishigami M., Ohnishi T., Eguchi M., et al. Renal effects of alcohol withdrawal in five-week alcohol-treated rats // J. Stud. Alcohol — 1997.—Vol. 58, N 4.—P. 392—396.

31. Labid M., Abdel-Kader M., Ranganath L. et al. Impaired renal tubular function in chronic alcoholics // J. Royal Soc. Med.—1989.—Vol. 82, № 3.—P. 139—141.

32. Mock D.M., Grende J.H., Cello J., Morris R.C. Pancreatitis and alcoholism disorder the renal tubule and impair reclamation of molecular weight proteins // Gastroenterology.—1987. Vol. 92, № 1.—P. 161—170.

33. Orellana M., Valdes E., Fernandez J., Rodrigo R. Effects of chronic ethanol consumption on extramitochondrial fatty acid oxidation and ethanol metabolism by rat kidney // Gen. Pharmacol.—1998.—Vol. 30., № 5.—P. 719—723.

34. Piazza I., Giardi A. Acute rhabdomyolysis, myoglobinuria and renal insufficiency caused by ethanol: review of the literature and description of a clinical case with fatal outcome // J. Clin. Med.—1989.—Vol. 70, № 11.—P. 661—669.

Поступила в редакцию 19.05.98 г.

© Т.А.Барабанова, Н.А.Пенчул, 1998
УДК 616.61-008.64-036.12-092.9

Т.А. Барабанова, Н.А. Пенчул

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ХРОНИЧЕСКАЯ ПОЧЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ, ФУРОСЕМИД И СОКРАТИМОСТЬ МИОКАРДА. СООБЩЕНИЕ I

T.A. Barabanova, N.A. Penchul

EXPERIMENTAL CHRONIC RENAL FAILURE, FUROSEMIDE AND MYOCARDIAL CONTRACTILITY. COMMUNICATION I

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

РЕФЕРАТ

Неоднозначное отношение нефрологов к использованию фуросемида при почечной недостаточности и появление противоречивых литературных данных о его действии на сердечно-сосудистую систему побудило нас исследовать влияние фуросемида на параметры сократимости миокарда крыс линии Вистар следующих групп: 1) интактные животные; 2) крысы с экспериментальной уреимией I степени; 3) крысы с ХПН, получавшие в течение 5 нед 0,3 и 1,8 мг/кг через зонд раствор фуросемида. Результаты показали, что: 1) фуросемид в дозе 0,3 и 1,8 мг/кг у крыс с экспериментальной уреимией предотвращает развитие гиперактивности сократительного миокарда, характерной для I степени ХПН; 2) миокард крыс с уреимией, получавших 0,3 мг/кг фуросемида, обладает прогностически более благоприятными свойствами.

Ключевые слова: хроническая почечная недостаточность, фуросемид, механическая активность миокарда.

ABSTRACT

Contractile activity of the myocardium was investigated in the experimental groups: 1) intact animals; 2) rats with chronic renal failure (CRF); 3) uremic rats which received 0,3 and 1,8 mg per kg furosemide daily during five weeks. Results of isometric myocardial twitches suggested that both 0,3 and 1,8 mg per kg furosemide prevent the hyperfunctional status typical for the first stage of CRF. More perfect and adequate assessment of heart activity by the method permitting imitation of work of the whole heart on the isolated papillary muscle indicates that the myocardium of uremic rats which received furosemide 0,3 mg per kg has more auspicious prognostic properties.

Key words: chronic renal failure, furosemide, mechanical activity of myocardium.

ВВЕДЕНИЕ

Фуросемид — удивительное лекарство, больше напоминающее по комплексному характеру своих эффектов гормон [1].

Фуросемид — широко известный петлевой диуретик, используется при сердечной недостаточности, циррозе печени, хронической почечной недостаточности (ХПН), нефротическом синдроме и других заболеваниях. Основная цель применения препарата сводится к выведению из организма избыточной жидкости путем ингибирования реабсорбции хлорида натрия и воды в почечных канальцах. Однако, наряду с этим широко известным и используемым эффектом фуросемида в последнее время возрос интерес к изучению его недиуретического действия. Поскольку фуросемид часто применяется при состояниях так или иначе связанных с несостоятельностью сердечной деятельности,

бесспорный интерес приобретают его влияния непосредственно на сердечно-сосудистую систему.

Доказано, что диуретический эффект фуросемида связан с блокадой $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ -котранспортера в толстом нисходящем колоне петли Генле [15]. Однако этот же электрически нейтральный транспорт ионов присутствует и физиологически себя проявляет в различных тканях и органах: параситовидных железах [31], эритроцитах [12], аксонах [4, 27], кардиомиоцитах [19, 22], гладкомышечных клетках сосудов [11]. Блокируя в миокарде $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ -котранспортер, фуросемид снижает содержание натрия внутри клетки, уменьшает внутримитохондриальный и внутриклеточный отек, являющиеся критерием ишемического повреждения [26]. Последствием уменьшения внутриклеточной аккумуляции натрия является снижение

внутриклеточного свободного кальция, что связано с $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+}$ -обменом. Кроме того, ингибируя котранспорт ионов, диуретик препятствует действию гиперкатехоламинемии на сердце [19]. Фуросемид оказывает ингибирующее действие на оубаин нечувствительную $\text{Na}^+ - \text{ATP}$ азу кардиомиоцитов [9] (похожую на таковую в почках), что приводит к уменьшению внутриклеточного кальция [25].

Основное действие фуросемида на сердечно-сосудистую систему связано с его вазодилатационным эффектом, одним из ведущих механизмов которого является увеличение синтеза и секреции кининов эндотелиального происхождения. Так, показано, что фуросемид в концентрации $3 \cdot 10^{-7} - 10^{-6}$ моль/л увеличивает эндотелиальный синтез и секрецию брадикинина и родственных кининов [13]. Известно, что брадикинин действует как вазодилататор аутокринным способом, стимулирует B_2 -кининовые рецепторы, что является пусковым механизмом образования окиси азота (NO) и простагличина [29, 32], эффект которых отчасти сводится к увеличению содержания цГМФ. Увеличение концентрации NO под действием фуросемида может оказывать дальнейшее биологическое действие. Так, NO уменьшает агрегацию тромбоцитов [7], нарушает их взаимодействие с сосудистой стенкой [24], снижает адгезию моноцитов на эндотелии [6], а также ингибирует пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов [14, 20, 30], что оказывает антиатеросклеротический эффект. Однако можно по-разному относиться к увеличению продукции NO: с одной стороны, эндогенный вазодилататор облегчает компенсаторную реакцию на нейрогуморальную вазоконстрикцию, имеющую место при сердечной недостаточности любого генеза, с другой стороны, избыточное образование NO может оказывать неблагоприятное влияние на сердце вследствие прямого отрицательного инотропного эффекта [33]. Кроме того, известно, что фуросемид, улучшая коронарный кровоток, уменьшает толщину стенок интрамиокардиальных артерий и увеличивает их просвет у крыс с уреимией [5].

Ранее считалось, что вазодилатационный эффект фуросемида осуществляется только при посредничестве почек, т. е. именно простагличины почечного происхождения вовлекаются в гемодинамический эффект, и поэтому дилатационное действие препарата отсутствует у больных с ХПН [17] и у нефрэктомизированных животных [8]. Однако в работах последних десяти лет было установлено, что фуросемид является стимулятором синтеза и секреции эндотелий расслабляющих факторов в емкостных и резистивных сосудах [29], в том числе и в коронарных сосудах

[21]. Этот гемодинамический эффект диуретика наблюдается после перорального назначения 40 мг фуросемида через 5 мин и держится 30 мин [13]. Такая концентрация фуросемида мала для проявления достаточного диуретического эффекта. Однако концентрация диуретика в почечных канальцах становится выше, так как там имеют место активная секреция его в просвет и последующая реабсорбция воды [13].

Кроме того, необходимо отметить отрицательные эффекты фуросемида, которые могут быть обусловлены: 1) избыточной продукцией NO [16]; 2) стимуляцией образования ангиотензина-II, что приводит к увеличению объема клубочка за счет пролиферации мезангиальных клеток, увеличению объема кортикальных канальцев [18], увеличению внутриклубочкового давления за счет подавления активности канальцево-клубочкового механизма обратной связи [10]; 3) повышением уровня паратиреоидного гормона, возможно, вследствие увеличения почечной экскреции кальция [23], а также уменьшения входа этого иона в паратиреоциты при блокаде котранспортера [31].

Задачей настоящей работы является исследование действия фуросемида на механическую активность миокарда в условиях, имитирующих работу целого сердца, у крыс с экспериментальной ХПН I степени.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В работе использованы самцы крыс линии Вистар следующих групп: 1) интактные животные массой 230 ± 30 г; 2) крысы с резекцией $5/6$ почечной ткани (хирургическая модель ХПН); 3) крысы с экспериментальной ХПН, получавшие ежедневно через зонд спустя 2 нед после второго этапа нефрэктомии в течение 5 нед раствор фуросемида в дозе 0,3 и 1,8 мг/кг. Забой животных производили на 7-й неделе после второго этапа нефрэктомии. Исследовали сократительную активность миокарда в изометрическом режиме и в режиме с физиологической последовательностью нагрузки. Эксперименты выполнены на тонких (диаметром 0,2–0,3 мм) папиллярных мышцах правого желудочка крыс. После быстрого иссечения препараты сердечной мышцы помещали в ванночку с физиологическим раствором стандартного состава (рН 7,0–7,2). Температура раствора в экспериментах с миокардом тепловых — 28 °С. Стимуляцию проводили через широкие платиновые электроды, расположенные вдоль мышцы, сверхпороговыми импульсами длительностью 1–2 мс.

Одним концом мышцу прикрепляли к датчику силы, другим — к рычагу прецизионного

эргометра, с помощью которого осуществляли нагружение. В режиме с физиологической последовательностью нагрузок одновременно регистрировали изменение силы и длины. В этом режиме мышца вначале сокращалась изометрически до тех пор, пока сила не становилась равной заданному грузу. Затем она укорачивалась под переменной нагрузкой, пропорциональной изменению длины и скорости ее изменения (ауксотоническое укорочение). После достижения конечно-систолической длины ($L_{\text{КС}}$) мышца изометрически расслаблялась до уровня предварительной нагрузки, а затем растягивалась по линейному закону. Описание сервосистемы и деталей эксперимента дано ранее [2]. При статистической обработке материала использовали метод Вилкоксона.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Механическая активность миокарда крыс с экспериментальной ХПН I степени (изометрический режим). Миокард крыс с ХПН I степени (мочевина крови $11,2 \pm 2,6$ ммоль/л) при увеличении массы сердца, в среднем, на 64,3 % характеризуется ростом силы изометрических сокращений почти в 2,5 раза, характерное время расслабления t_{30} при этом увеличивается на $65,2 \pm 9,5$ %, а время достижения максимума сокращений (ВДМ) — на $40,4 \pm 10,4$ % по сравнению с контрольными животными (таблица). Таким образом, при мочевины крови $11,2 \pm 2,6$ ммоль/л отмечается увеличение всех параметров изометрического сокращения миокарда.

По мере роста мочевины ($16,6 \pm 1,3$ ммоль/л) масса миокарда увеличивается в 2 раза, а амплитуда изометрических сокращений уменьшает-

ся, в среднем, на 50%, в то время как характерное время расслабления значительно увеличивается, т.е. наблюдается падение силы сокращения и замедление релаксации.

Механическая активность миокарда крыс с ХПН, получавших фуросемид (изометрический режим). У крыс с ХПН, получавших в течение 5 нед 0,3 мг/кг фуросемида (мочевина крови $9,6 \pm 1,5$ ммоль/л), отмечается уменьшение выраженности гипертрофии миокарда (прирост массы сердца составляет $28,6 \pm 4,4$ %), при этом амплитуда изометрических сокращений возрастает на $34,3 \pm 9,3$ %, а время расслабления t_{30} , в среднем, на 43,2%, увеличение ВДМ составляет $24,9 \pm 4,6$ %. Это свидетельствует о том, что фуросемид в дозе 0,3 мг/кг, достоверно не изменяя уровень мочевины крови, уменьшает выраженность гиперфункционального состояния миокарда, характерного для I степени ХПН.

Животные с уреимией, получавшие 1,8 мг/кг фуросемида, характеризуются более высоким уровнем мочевины крови ($12,9 \pm 2,5$ ммоль/л) по сравнению с крысами, получавшими в 6 раз меньшую дозу препарата. У этой группы животных масса сердца увеличивается на $21,4 \pm 3,5$ %, на столько же, в среднем, повышается и сила изометрических сокращений, характерное время расслабления t_{30} увеличивается на $34,7 \pm 5,8$ %, а ВДМ — на $10,2 \pm 4,2$ %. Это указывает на то, что фуросемид в дозе 1,8 мг/кг, несмотря на более высокий уровень мочевины крови у крыс с ХПН, способствует нормализации параметров изометрического сокращения миокарда.

Механическая активность миокарда крыс с экспериментальной ХПН I степени (физиологический режим нагрузок). Исследование механиче-

Параметры изометрических сокращений миокарда крыс с экспериментальной ХПН

Группы исследуемых животных	Параметры ($\bar{x} \pm m$)				
	Мочевина крови, ммоль/л	Гипертрофия миокарда, %	Амплитуда изометрических сокращений, %	Время достижения максимума изометрических сокращений, %	Характерное время расслабления t_{30} , %
ХПН — 1-я группа, n=9	$11,2 \pm 2,6$	$164,3 \pm 8,5^{**}$	$226,5 \pm 13,8^{***}$	$140,4 \pm 10,4^*$	$165,2 \pm 9,5^{**}$
ХПН — 2-я группа, n=9	$16,6 \pm 1,3$	$207,1 \pm 5,7^{***}$	$50,8 \pm 4,8^{**}$	$101,8 \pm 9,7$	$164,0 \pm 10,2^{**}$
ХПН — 3 группа, получавшие 0,3 мг/кг фуросемида, n=9	$9,6 \pm 1,5$	$128,6 \pm 4,4^*$	$134,3 \pm 9,3^*$	$124,9 \pm 4,6^*$	$143,2 \pm 8,3^*$
ХПН — 4-я группа, получавшие 1,8 мг/кг фуросемида, n=7	$12,9 \pm 2,5$	$121,4 \pm 3,5^*$	$125,5 \pm 4,2^*$	$110,2 \pm 4,2$	$134,7 \pm 5,8^*$

* $p < 0,05$.

** $p < 0,01$.

*** $p < 0,001$.

Примечание. Исследуемые параметры контрольных крыс приняты за 100%.

ской функции препаратов миокарда крыс при мочеvine крови $9,5 \pm 1,3$ ммоль/л в физиологическом режиме показало увеличение тангенса угла наклона нормирований связи конечно-систолическая длина — конечно-систолическая сила ($L_{\text{кк}} - P_{\text{кк}}$) на 49 % по сравнению с контролем (рис. 1, Б). Поскольку тангенс угла наклона нормирований связи ($L_{\text{кк}} - P_{\text{кк}}$) отражает сократимость миокарда, т. е. можно говорить об увеличении сократимости миокарда крыс данной группы. При изучении связи конечно-систолическая длина — характерное время расслабления t_{30} ($L_{\text{кк}} - t_{30}$) было показано, что увеличению сократимости сопутствует увеличение параметра t_{30} , т. е. уменьшение относительной скорости изометрического расслабления по сравнению с контролем (рис. 2, Б). У крыс с более высоким уровнем мочевины ($12,6 \pm 1,4$ ммоль/л) отмечается снижение сократимости миокарда, сопровождающееся увеличением скорости релаксации при меньших конечно-систолических длинах (см. рис. 1; 2, Б). При уровне мочевины крови $16,6 \pm 1,3$ ммоль/л в связи с низкой сократимостью миокарда, характерной для II степени ХПН, снять параметры физиологического режима не удается.

Механическая активность миокарда крыс с экспериментальной ХПН, получавших фуросемид (физиологический режим). У крыс, получавших 0,3 мг/кг фуросемида, не наблюдалось роста сократимости миокарда, характерного для живот-

ных с уровнем мочевины крови $9,5 \pm 1,3$ ммоль/л. Снижению сократимости сопутствовало увеличение относительной скорости изометрического расслабления при всех фиксированных $L_{\text{кк}}$ (см. рис. 1; 2, Г). У крыс, получавших в 6 раз большую дозу фуросемида, отмечалось увеличение сократимости миокарда, сопровождающееся замедлением релаксации при всех $L_{\text{кк}}$. При этом уровень мочевины был достоверно выше (см. рис. 1; 2, Д).

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования сократительной активности миокарда в изометрическом режиме показали, что фуросемид в исследованных дозах предотвращал гиперфункциональное состояние миокарда крыс, характерное для первой стадии развития ХПН. Это действие фуросемида выражалось в уменьшении гипертрофии миокарда и близкой к норме сократительной активности. При изучении механической функции миокарда в физиологическом режиме механических нагрузок были получены более полные данные о влиянии фуросемида на эту функцию у крыс с экспериментальной ХПН. Падение сократимости и ускорение релаксации у крыс с ХПН, получавших меньшую дозу фуросемида, можно объяснить снижением входа Са в кардиомиоциты, ускорением распада кальцийтропониновых комплексов и сохранностью кальций-

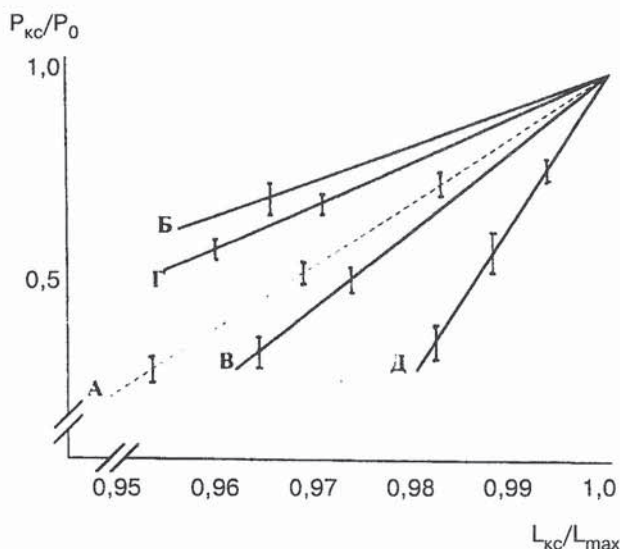


Рис. 1. Связь «длина—сила» в миокарде.

А — контрольные крысы; Б — крысы с ХПН, мочевины крови $9,5 \pm 1,3$ ммоль/л; В — крысы с ХПН, мочевины крови $12,6 \pm 1,4$ ммоль/л; Г — крысы с ХПН, получавшие 0,3 мг/кг фуросемида; Д — крысы с ХПН, получавшие 1,8 мг/кг фуросемида.

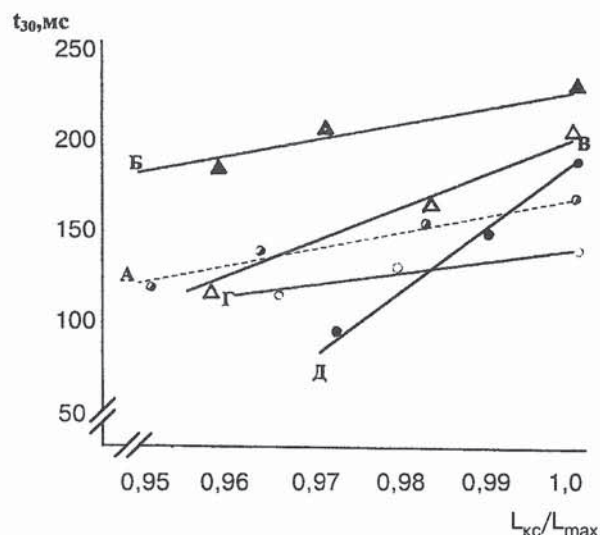


Рис. 2. Связь «длина — характерное время расслабления t_{30} ».

А — контрольные крысы; Б — крысы с ХПН, мочевины крови $9,5 \pm 1,3$ ммоль/л; В — крысы с ХПН, мочевины крови $12,6 \pm 1,4$ ммоль/л; Г — крысы с ХПН, получавшие 0,3 мг/кг фуросемида; Д — крысы с ХПН, получавшие 1,8 мг/кг фуросемида.

обменивающих энергетически зависимых систем кардиомиоцитов. Увеличение сократимости у второй группы животных, получавших большую дозу фуросемида, свидетельствует об увеличении входа кальция, видимо, вследствие повреждающего действия длительного введения больших доз фуросемида на заведомо измененную мембрану кардиомиоцитов. Уменьшение скорости расслабления миокарда у крыс данной группы является следствием замедления распада кальцийтропониновых комплексов и неспособности энергетических систем обеспечить внутриклеточный метаболизм. Учитывая, что замедление релаксации является одним из ранних признаков сердечной недостаточности, можно предположить, что состояние миокарда крыс, получавших меньшую дозу фуросемида, является прогностически более благоприятным. Результаты показали, что действие фуросемида на миокард определяется его дозой и не является результатом снижения объемной нагрузки на сердце, вызванной усилением диуреза, так как мы не обнаружили его усиления, что согласуется с данными литературы [28].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Фуросемид в дозе 0,3 и 1,8 мг/кг у крыс с экспериментальной уреимией предотвращает развитие гиперактивности сократительного миокарда, характерной для I степени ХПН.

2. Исследование механической функции сердца в физиологическом режиме нагрузок показало, что состояние миокарда крыс, получавших меньшую (0,3 мг/кг) дозу фуросемида, прогностически более благоприятно.

ЛИТЕРАТУРА

- Багров Я.Ю. Взаимодействие негормональных лекарств с гормонами в лечении заболеваний почек (от побочного эффекта к направленному действию) // Нефрология.—1997.—Т. 1, № 1.—С. 18—26.
- Бляхман Ф.А., Изаков В.Я., Мих А.Д. Метод задания физиологического режима нагрузок в изолированных полосках миокарда (имитация сердечного цикла) // Физиол. журн. СССР.—1984.—Т. 70, № 11.—С. 1581—1583.
- Проценко Ю.Л., Мархасин В.С., Изаков В.Я. и др. Оценка сократимости миокарда в аутокотоническом режиме сокращений // Физиол. журн. СССР.—1986.—Т. 72, № 1.—С. 79—86.
- Altamirano A.A., Russell J.M. Coupled Na/K/Cl efflux reverse unidirectional fluxes in squid giant axon // J. Gen. Physiol.—1987.—Vol. 89.—P. 669—689.
- Amann K., Neusch R., Ritz E. et al. Changes of vascular architecture independent of blood pressure in experimental uremia // Amer. J. Hypertens.—1995.—Vol. 8, Pt. 1.—P. 409—417.
- Bath P.M., Hassall D.M., Gladwin A.C. et al. Nitric oxide and prostacyclin: divergence of inhibitory effects on monocyte chemotaxis and adhesion to endothelium in vitro // Atheroscler. Thromb.—1991.—Vol. 11.—P. 254—260.
- Barrios A., Sanabria F. Oxido nitrico : una aproximacion a su utilidad clinica // Rev. Colomb. Anestesiologia.—1994.—Vol. 22, № 1.—P. 33—39.
- Bourland W.A., Day D.K., Williamson H.E. The role of the kidney in the early natriuretic action of furosemide to reduce elevated left arterial pressure in the hypervolemic dog // J. Pharmacol. Exp. Ther.—1977.—Vol. 202.—P. 221—229.
- Camejo J.L., Proverbio T., F. Oubain — insensitive Na⁺ stimulated ATPase activity in rabbit cardiac sarcolemma // Compar. Biochem. and Physiol.—1995.—Vol. 10, № 2.—P. 345—348.
- Christian T., Persson A., Eric G. Inhibition of locally produced nitric oxide resets tubuloglomerular feedback mechanism // Amer. J. Physiol.—1994.—Vol. 267, № 4.—P. 606—611.
- Donnell M.E., Owen N.E. Reduced NaKCl cotransport in vascular smooth muscle cells from spontaneously hypertensive rats // Amer. J. Physiol.—1988.—Vol. 255.—P. 169—180.
- Duhm J., Gobel B.O. Role of the furosemide -sensitive Na/K transport system in determining the steady -state Na and K content and volume of human erythrocytes in vitro and in vivo // J. Memb. Biol.—1984.—Vol. 77.—P. 243—254.
- Gabriele W., Fink E., Liuz W. Furosemide enhances the release of endothelial kinins, nitric oxide and prostacyclin // J. Pharmacol. Exp. Ther.—1994.—Vol. 271, № 3.—P. 1611—1615.
- Grag U.C., Hassid A. No -generating vasodilators and 8-bromo-cyclic guanosine monophosphate of cultured rat vascular smooth muscle cells // J. Clin. Invest. 1989.—Vol. 83.—P. 1774—1777.
- Greger R. Ion transport mechanisms in thick ascending limb of Henle's loop mammalian nephron // Physiol. Rev.—1985.—Vol. 65.—P. 760—797.
- Habid F., Dutka D., Crossman D. et al. Enhanced basal nitric oxide production in heart failure: another failed counter - regulatory vasodilator mechanism? // Lancet.—1994.—Vol. 344, № 8919.—P. 371—373.
- Johnstone G.D., Hiatt W.R., Nies A.S. et. al. Factors modifying the early natriuretic vascular effects of the furosemide in man // Circ. Res.—1983.—Vol. 53.—P. 630—635.
- Lane P.H. Furosemide treatment, angiotensin II and renal growth and development in the rat // Pediatr. Res.—1995.—Vol. 37, № 6.—P. 747—754.
- Liu S., Jacob R., Riwica-Worms P. NaK2Cl co-transport in cultured embryonic chick heart cells // Amer. J. Physiol.—1987.—Vol. 253.—P. 721—730.
- Morton J.J., Beattie E.C., Speirs A.H. Persistent hypertension following inhibition of nitric oxide formation in the young Wistar rat: role of renin and vascular hypertrophy // J. Hypertens.—1993.—Vol. 11.—P. 1083—1088.
- Noda K., Sasaguri M., Ideishi M. et. al. Role of locally formed angiotensin II and bradykinin in the reduction of myocardial infarct size in dogs // Cardiovas. Res.—1993.—Vol. 27.—P. 334—340.
- Panet R., Fixler R., Snyder D. et al. The role of Na⁺/K⁺/Cl⁻ transporter in the positive inotropic effect on ouabain in cardiac myocytes // J. Cell. Physiol.—1990.—Vol. 145.—P. 24—29.
- Reichel H., Deibert B., Geberth S. et al. Furosemide therapy and intact parathyroid hormone plasma concentration in chronic renal insufficiency // Nephrol. Dial. Transplant.—1992.—Vol. 7, № 1.—P. 8—15.
- Remuzzi G., Perico N., Zoja G. et al. Role of endothelium-derived nitric oxide in the bleeding tendency of uremia // J. Clin. Invest.—1990.—Vol. 86.—P. 1768—1771.

25. Rubin J., Kessler G., Navon G. The effect of furosemide on Ca ion concentration in myocardial cells // *Cell. Calcium.*—1995.—Vol. 18, № 2.—P. 135—139.
26. Rubin J., Skutelsky E., Amihai D. Improved hypothermic preservation of rat hearts by furosemide // *J. Thorac. cardiovas. Surg.*—1995.—Vol. 110, № 2.—P. 523—531.
27. Russell J.M. Cation coupled chloride influx in squid axon: role of potassium and stoichiometry of the process // *J. Gen. Physiol.*—1983.—Vol. 81.—P. 909—1025.
28. Saragoca M.A., Cezareti M.L., Amorim M.P. Ventricular function in animals undergoing renal mass ablation. Effect of blood pressure control // *Revista Da Associacao Medica Brasil.*—1993.—Vol. 39, № 2.—P. 77—82.
29. Schini V.B., Boulanger G., Regoli D. et. al. Bradykinin stimulates the production of cyclic GMP via activation of B-2
- Kinin receptors in cultured porcine aortic endothelial cells // *J. Pharmacol. Exp. Ther.*—1990.—Vol. 252.—P. 581—585.
30. Thiernemann G. Biosynthesis and interaction of endothelium-derived vasoactive mediators // *Eicosanoids.*—1991.—Vol. 4.—P. 187—202.
31. Turner R.J., George J.N., Baum B.J. Evidence for a NaKCl cotransport system in basolateral membrane vesicles from rabbit parotid // *J. Memb. Biol.*—1994.—Vol. 5.—P. 143—152.
32. Wiemer G., Wirth K. Production of cyclic GMP via activation of B-1 and B-2 kinin receptors in cultured bovine aortic endothelial cells // *J. Pharmacol. Exp. Ther.*—1992.—Vol. 262.—P. 729—733.
33. Winlaw D.S., Smythe A.S., Keogh A.M. Increased nitric oxide production in heart failure // *Lancet.*—1994.—Vol. 344, № 8919.—P. 373—374.

Поступила в редакцию 19.05.98 г.

С.И.Рябов, А.Г.Кучер, Н.Д.Григорьева, А.Н.Васильев, В.Н.Спиридонов

ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ГЕМОДИАЛИЗА С ЧАСТОТОЙ ОДИН РАЗ В НЕДЕЛЮ В СОЧЕТАНИИ С МАЛОБЕЛКОВОЙ ДИЕТОЙ У БОЛЬНОГО С ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

S.I.Ryabov, A.G.Kucher, N.D.Grigorieva, A.N.Vasiliev, V.N.Spiridonov

AN EXPERIENCE WITH USING ONCE-WEEKLY FREQUENCY HEMODIALYSIS IN COMBINATION WITH THE LOW-PROTEIN DIET IN A PATIENT WITH CHRONIC RENAL FAILURE

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

Ключевые слова: гемодиализ один раз в неделю, малобелковая диета, соевый изолят, хроническая почечная недостаточность.

Key words: once-weekly hemodialysis, low-protein diet, soya isolate, chronic renal failure.

Психически уравновешенным больным с хронической почечной недостаточностью (ХПН), у которых сохранен диурез (около 1,5 л), медикаментозно корригируема артериальная гипертензия, отсутствуют диспептические расстройства (тошнота, рвота, анорексия), имеется стойкая приверженность малобелковой диете (МБД) и беспрекословное выполнение рекомендаций врача-диетолога может использоваться гемодиализ (ГД) один раз в неделю в сочетании с МБД.

Заслуга в пропаганде и усовершенствовании этого вида ГД принадлежит итальянским исследователям [3—5], которые выделили некоторые положительные аспекты метода: более высокое «качество» жизни при большей мобильности больного, лучшая психологическая адаптация к неизбежности ГД, уменьшение финансовых проблем как для больного, так и для службы здравоохранения, уменьшение побочных эффектов, встречающихся на ГД в три раза по сравнению с «классическим» (3 раза в неделю).

Лечебное питание у таких больных предусматривает соблюдение МБД из расчета 0,6 г белка на 1 кг массы тела в сутки, соответствующее потребление соли (не больше 8 г/сут), калия (не больше 2 г/сут), неорганического фосфора (не больше 1 г/сут), жидкости (около 1 л/сут), энергии (35 ккал/кг·сут) [3, 4]. В день, предшествующей ГД, разрешается свободная диета в отношении белка (1,2 г/кг·сут) [3, 4]. Необходимого клиренса мочевины достигают путем применения ГД со скоростью 200—250 мл/мин в течение 4 ч один раз в неделю. Диализ один раз в неделю в сочетании с МБД целесообразно проводить пациентам с клубочковой фильтрацией 7—10 мл/мин [2—4].

Клинические наблюдения за больными в течение 1 года, представленные F.Locatelli и соавт. в 1994 г. [4], указывают на отсутствие достоверных различий индекса Кетле, тощей и жировой массы тела, альбумина и трансферрина сыворотки крови, фракций C₃- и C₄-комплемента, лимфоцитов, гемоглобина и других менее значимых показателей.

Учитывая эти данные, авторы рекомендуют более широко использовать ГД один раз в неделю в сочетании с МБД, так как это позволяет отдалить начало «классического» ГД 3 раза в неделю, по крайней мере на год, хотя у отдельных пациентов такая «отсрочка» составила 34, 47, 54 мес [4].

В качестве примера мы хотим поделиться собственным опытом использования ГД один раз в неделю в сочетании с МБД у одного больного в течение 14 мес.

Больной П., 24 лет, студент медицинского университета получает бикарбонатный ГД один раз в неделю в течение 4 ч и соблюдает МБД (0,6 г белка на 1 кг массы тела в сутки) с 1997 г. Болен с 14 лет (1988 г.), когда впервые после перенесенного простудного заболевания появились макрогематурия, отеки нижних конечностей, протеинурия до 1,2 г/л, артериальная гипертензия (160/100 мм рт. ст.). В городской больнице № 26 морфологически подтвержден мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит, клинически и лабораторно — нефротический синдром (суточная потеря белка 6 г). Существенного эффекта от длительной, с перерывами, терапии глюкокортикоидами, циклофосфаном не наблюдалось. Сохранялись высокая протеинурия (4—6 г/сут), нефротический синдром. Отеки и артериальная гипертензия корригировались медикаментозно.

В октябре 1994 г. впервые зарегистрировано увеличение креатинина сыворотки крови (0,15 ммоль/л) и снижение клиренса креатинина (40 мл/мин). С марта 1995 г. (креатинин крови — 0,4 ммоль/л) больной начал соблюдать МБД (0,6 г белка на 1 кг массы тела в сутки). С марта 1996 г. половина «дозы» белка была заменена на соевый изолят СУПРО-760 в виде порошка, добавляемого в различные продукты питания. Такое сочетание белка (0,3 г/кг·сут с обычной пищей и 0,3 г/кг в виде соевого

изолята) в диете, наряду с контролем потребления калия, натрия, фосфора и калорийности, поддерживалось до апреля 1997 г., когда было принято решение о ГД один раз в неделю в сочетании с МБД и получено согласие пациента на этот вид терапии.

В день, предшествующий ГД, пациент получал белка 1,2 г/мг·сут, из них 0,9 г/кг — с обычной пищей, а 0,3 г/кг — в виде соевого изолята СУПРО-760. На следующий день проводили сеанс ГД, продолжительностью 4 ч со скоростью 200 мл/мин. В последующие дни больной соблюдал МБД из расчета 0,6 г белка на 1 кг массы тела в сутки, причем 0,3 г белка на 1 кг — с обычной пищей, а 0,3 г/кг — в виде порошка СУПРО-760.

Использование СУПРО-760 преследовало несколько целей, главными из которых являлись следующие: соевый изолят, как полноценный белок, содержащий все незаменимые аминокислоты, практически полностью свободен от основных нежелательных микроэлементов, а именно калия, натрия и фосфора. К тому же известно, что соевый белок, как растительный продукт, уменьшает проявления метаболического ацидоза, способствует повышению гемоглобина (за счет повышенного содержания железа) [2].

Данные о том, что растительный белок вызывает в меньшей степени гиперфильтрацию, чем животный протеин [1], могут оказывать положительное влияние на поддержание остаточной функции почек и диуреза.

Основные клинико-лабораторные показатели больного П. представлены в таблице.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенные нами данные позволяют говорить об успешной терапии ГД один раз в неделю в комбинации с МБД.

Несомненно, что наибольшая заслуга в этом принадлежит самому больному, целеустремленно выполняющему все предписания врача-диетолога. За истекшие 14 мес масса тела больного осталась неизменной, увеличилось содержание белка и альбумина в сыворотке крови, снизилась суточная протеинурия, АД поддерживается на нормальных цифрах, сохраняется достаточный диурез.

Следует особо подчеркнуть, что характер диализной терапии, ее частота, являются вполне достаточной, так как не наблюдается так называемого «синдрома недоочищения от уремиических токсинов» (процент очищения от мочевины за сеанс ГД составляет 63—65). Содержание мочевины в остальные дни колеблется от 12 до 18 ммоль/л за счет соблюдения МБД. В течение всего периода лечения на ГД не наблюдалось нежелательных сдвигов в содержании калия, фосфора, кальция.

Динамика основных клинико-лабораторных показателей больного П., получающего ГД один раз в неделю в сочетании с МБД в течение 14 мес

Показатели	Апрель 1997 г.	Июнь 1998 г.
Рост, см	184	184
Масса тела, кг*	57	57
Индекс Кетле, кг/м ² *	17	17
АД, мм рт. ст.	140/80	140/80
Гемоглобин, г/л	88	110**
Диурез, мл/сут	1500	1300
Суточная потеря белка, г/сут	4,8	1,2
Общий белок, г/л	71	76
Альбумин, г/л	40	43
Холестерин, ммоль/л	3,1	3,4
Креатинин сыворотки крови, ммоль/л	0,4	0,56/0,28***
Клиренс креатинина, мл/мин	10	10
Мочевина сыворотки крови, ммоль/л	12,4	38,4/14,4***
Калий, ммоль/л	4,45	5,8/4,5***
Кальций, ммоль/л	2,15	2,05/2,06***
Фосфор, ммоль/л	1,7	1,57/1,08***

* Снижение массы тела и индекс Кетле наблюдались у больного с самого начала заболевания.

** В течение последних 4 мес больной получает эритропозтин (Рекормон). Терапия Рекормоном начата при гемоглобине 82 г/л.

*** Показатели до и после ГД.

Редкий диализный режим позволяет пациенту успешно учиться в высшем учебном заведении, успевать по всем дисциплинам. Выполнение ежедневных больших физических нагрузок (поездка в университет из пригорода и обратно — около 40 км), учеба не вызывают у больного снижения работоспособности, плохого самочувствия и усталости.

В экономическом плане ГД один раз в неделю позволит сэкономить органам здравоохранения около 120 диализов на сумму более 7 тыс. долларов США.

Таким образом, наш опыт использования ГД один раз в неделю в сочетании с МБД может быть рекомендован определенному кругу больных с ХПН, которые в состоянии соблюдать МБД под строгим контролем врача-диетолога.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кучер А.Г., Есаян А.М., Шишкина Л.И. и др. Влияние нагрузок растительным и животным белком на функциональное состояние почек у здоровых людей // Нефрология. — 1997. — Т. 1, № 2. — С. 162—172.
2. Barsotti G., Morelli E., Cupisti A. et al. A low-nitrogen low phosphorus vegan diet patients with chronic renal failure // Nephron. — 1996. — Vol. 74, № 2. — P. 390—394.
3. Cardelli R., D'Amicone M., Manzione et al. Dialisi monosettimale integrata con dieta ipoproteica e aminoacidi essenziali // Minerva urologica e nefrologica. — 1991. — Vol. 43, № 3. — P. 211—216.
4. Locatelli F., Andrucci S., Pontoriero G. et al. Supplemented low-protein diet and once-weekly hemodialysis // Amer. J. Kidn. Dis. — 1994. — Vol. 24, № 2. — P. 192—204.
5. Morelli E., Baldi R., Barsotti G. et al. Combined therapy for selected uremic patients: infrequent hemodialysis and nutritional management // Nephron. — 1987. — Vol. 47, № 3. — P. 161—166.

Поступила в редакцию 19.06.98 г.

© Коллектив авторов, 1998
УДК 616.152.32-039-07

А.Д.Кожевников, Г.А.Сегеда, В.А.Измайлова

ЛОЖНАЯ ГИПЕРКАЛИЕМИЯ. ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

A.D.Kozhevnikov, G.A.Segeda, V.A.Izmajlova

PSEUDOHYPERKALEMIA. CASE REPORT

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

Ключевые слова: ложная гиперкалиемия, первичная гипертромбоцитемия, гемобластозы.

Key words: pseudohyperkalemia, primary thrombocytemia, myeloneoplastic diseases.

ВВЕДЕНИЕ

Авторы приводимой ниже истории заболевания отнюдь не считают себя первооткрывателями феномена ложной гиперкалиемии. Ее первое довольно подробное описание датируется 1955—1958 гг. [1, 2]. Однако сочетание клинических симптомов болезни в данном конкретном случае представляется нам крайне редким и трудно распознаваемым. Подобная клиническая казуистика накрепко забыта общепрактикующими врачами и в том числе нефрологами. В современных руководствах по гематологии [3] данное явление упоминается лишь мельком. В отечественных — его описания найти не удастся. Практически каждый развернутый случай болезни продолжает описываться до последнего времени [4].

Поверхностный взгляд на природу болезни способен привести к грубым тактическим ошибкам в ведении больного. Мы полагаем, что «ложная» гиперкалиемия при известных обстоятельствах может трансформироваться в истинную. При этом фатальные осложнения, обусловленные электролитными нарушениями, могут опередить клинические проявления (прогрессию) гематологического заболевания вне зависимости от его нозологической формы.

Поводом для госпитализации нашей пациентки в терапевтический стационар явилось стремление установить причинную взаимосвязь между имеющейся у нее артериальной гипертензией, рядом сосудистых симптомов со стороны ЦНС и анамнестическими указаниями на наличие хронического пиелонефрита, а также — подбор соответствующей «поддерживающей» терапии.

Диагноз направившего больную поликлинического врача: хронический пиелонефрит в ста-

дии обострения. Гипертоническая болезнь II стадии. ИБС. Атеросклеротический кардиосклероз. СН I степени.

Больная П., 64 лет, поступила в клинику 25.02.98 г. Ранее в терапевтических стационарах не обследовалась.

До 1994 г. считала себя практически здоровой и не обращалась к врачам. Черепно-мозговых травм в анамнезе нет. В 1994 г. обследуется амбулаторно в связи с появлением болей в поясничной области, дизурии и периодически возникающим субфебрилитетом. Была выявлена лейкоцитурия, правосторонний нефроптоз; все это в совокупности справедливо трактовалось как хронический пиелонефрит с частыми (до 2—3 раз в год) обострениями. Документировалось снижение концентрационной способности почек по пробе Зимницкого, отмечался отчетливый положительный эффект применения уросептиков (фурадонин, фуразолидон, 5-НОК). С того же времени узнает об эпизодических подъемах АД (макс. — 200/110 со спонтанным снижением до 140/80 мм рт. ст.). В августе 1996 г. и в декабре 1997 г. перенесла острые нарушения мозгового кровообращения, проявившиеся серией эпилептиформных судорог и возникновением «абсансов», двусторонней мозжечковой симптоматикой.

По единодушному мнению неврологов, поддержанному опытным профессором-консультантом, указанные симптомы трактуются как результат хронической сосудисто-мозговой недостаточности, преимущественно в вертебро-базиллярном бассейне, с пароксизмальной ишемией вследствие атеросклероза мозговых артерий и остеохондроза шейного отдела позвоночника. С 1997 г. больная постоянно принимает бензонал в дозе от 0,3 до 0,1 г/сут.

При поступлении больной в клинику существенных отклонений в состоянии внутренних органов не выявлено, за исключением умеренного увеличения селезенки (перкуторно) по ее продольной оси в десятом межреберье — 13 см. Размеры селезенки по данным сонографии — 13,5 × 5,6 × 7,7 см, АД — 150/90 — 130/90 мм рт. ст. Имелась тенденция к тахикардии свыше 100 в 1 мин. В психическом статусе больной отмечена несколько повышенная тревожность; в неврологическом — симптом Горнера слева, грубый размашистый горизонтальный нистагм при взгляде в обе стороны.

При прицельном опросе никаких жалоб, указывающих на нарушение сердечной деятельности или на патологию скелетной мускулатуры, выявить не удалось.

Наибольший интерес представили клинико-лабораторные и биохимические данные обследования, позволившие иначе взглянуть на природу заболевания.

Ниже будут представлены лишь те устойчиво воспроизводимые анализы, которые с достаточной полнотой позволяют охарактеризовать суть явления.

1. Клинический анализ крови: эр.— $3,5 \times 10^{12}$, Нb — 105 г/л, ЦП — 0,9, ретикулоциты — 0,6%, Нt — 35%, л— $10,0 \times 10^9$; лейкоцитарная формула: миелоциты — 0,5;

ю. — 1,5, п. — 2,0, с. — 59, э. — 2,0, б. — 3,0, лимф. — 24%; СОЭ — от 16 до 26 мм/ч. Тромбоциты (анализы выполнялись фазово-контрастным методом) — от $1,870$ до $2,090 \times 10^{12}/л$.

2. Клинический анализ мочи — без отклонений от нормы, за исключением изогипостенурии.

3. Кислотно-основное состояние : pH 7,34; SB — 20,5; BE — (–) 4,5 мэкв/л.

4. Обследование функционального состояния почек. Суточный диурез — 1,9 л; креатинин крови — 0,11 ммоль/л, мочевины — 5,7 ммоль/л; клиренс креатинина — 71 мл/мин. Суточная экскреция с мочой ионов K^+ , Na^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+} — в пределах нормы.

Кислото-выделительная функция почек не нарушена. Резко выраженная гиперкалиемия (7,0–7,1 ммоль/л) никак не соответствует всем перечисленным функциональным показателям.

При повторных биохимических исследованиях уровни K^+ сыворотки крови колебались в пределах 7,0–7,1 ммоль/л. Отсутствовало соответствие между уровнем K^+ и клиническими данными (см. выше), а также характеристической ЭКГ (рисунок).

Все сказанное заставило нас провести расширенное обследование.

I. Гематологическое (стерильная пункция, трепанобиопсия, изготовление мазков-отпечатков). В целом их результаты совпали — костный мозг умеренно богат клеточными элементами. Гранулопоэз зрелый, сужен за счет созревающего пула клеток. Эритропоэз нормобластический, сужен за счет созревающего пула клеток. Увеличено число лимфоцитов (22,6%), моноцитов (от 4,4 до 10,2%), базофилов. Мегакариоцитарный росток не изменен. В трепанобиоптате с дополнительной окраской выявлено преобладание клеток миелоидного ряда, главным образом, за счет созревающего пула (бласты — единичные); эритропоэз «раздражен», омоложен, с элементами мегалобластности. Мегакариоциты в значительном количестве (в отдельных полях зрения — до 5 клеток, в основном — мелкие, зрелые).

II. Клинико-физиологические пробы.

1. Ликвидация метаболического ацидоза *in vitro* с помощью добавления в исследуемый образец крови $NaHCO_3$ в виде 5% раствора привела к полной нормализации уровня K^+ в супернатанте после формирования сгустка — до 4,65 мэкв/л.

2. Введение больной в/в капельно 100,0 5% раствора $NaHCO_3$ привело к снижению уровня K^+ *in vitro* до 5,5 — 5,6 ммоль/л. После однократной инфузии соды указанный результат сохранялся до 3 дней. Уровни тромбоцитов в периферической крови при этом достоверно не изменились.

Это наглядно показывает, что бикарбонат натрия препятствует выходу K^+ из клетки.

3. Добавление в исследуемый образец цельной крови 2500 ЕД гепарина (опыты проводились в силиконизированной пробирке), что воспрепятствовало образованию сгустка, позволило определить содержание K^+ в супернатанте (после центрифугирования) лишь в количестве 4,98 мэкв/л.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

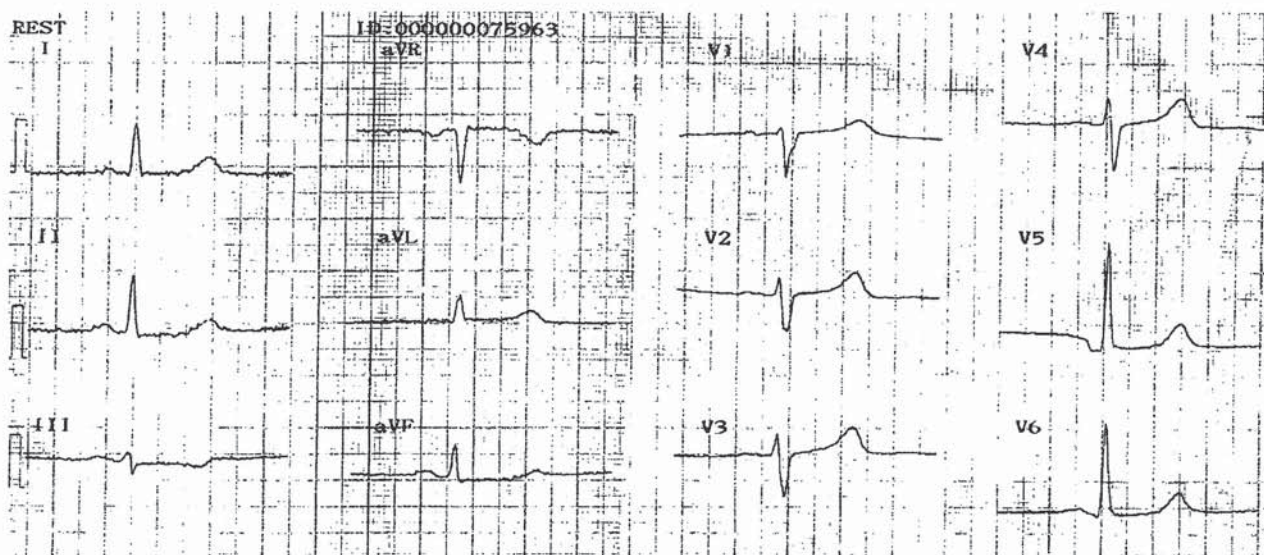
Особенность представленного клинического наблюдения заключается в «рекордной» гипертромбоцитемии, гиперкалиемии, а также в крайне редкой манифестации болезни с эпиплексией (менее 2%) [цит. по 3].

За год до госпитализации в нашу клинику больная была всесторонне обследована в квалифицированном неврологическом стационаре. Должной оценки выявленная уже тогда гиперкалиемия (6,6 мэкв/л) не получила. Гематологическое обследование также не проводилось. Это не упрек. Редкие болезни (при практически полном отсутствии отечественных литературных источников) распознаются с трудом.

Несколько слов о патофизиологии описанного феномена. Содержание K^+ в тромбоцитах находится у этих больных в пределах нормальных величин [2], калий выходит из тромбоцитов в 2 этапа: в момент их агрегации и, далее, в процессе ретракции сгустка.

Очень важно отметить, что «ложная гиперкалиемия» может в некоторых случаях провоцировать вазоконстрикцию [2].

Диагноз, поставленный нами больной при выписке: эссенциальная гипертромбоцитемия. Ложная гиперкалиемия. Данный диагноз, естественно, синдромальный. По материалам клиники Mayo [цит. по 3, 5], значительный про-



Электрокардиограмма больной П.

Признаки гиперкалиемии отсутствуют.

цент пациентов с «эссенциальной тромбоцитемией» впоследствии проявляет себя бластным кризом, либо развитием хронического миело- или лимфопролиферативного заболевания.

Тромбофилический характер процесса диктует, в качестве неперемного условия, необходимость пожизненной антиагрегантной терапии. Нетрудно представить себе, каковы могут быть последствия массивного тромбообразования *in vivo* (например — тромбоэмболия) или развития у больного шокового состояния любой природы, неразделимого с картиной ДВС-синдрома.

В настоящее время наша пациентка находится на диспансерном учете у гематолога и, в качестве профилактики, получает химиотерапию (Hydrea 500 мг 1—2 капсулы в день) под контролем клинического анализа крови.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hartmann R.C., Mellinkoff S.M. The relationship of platelet to the serum potassium concentration (abstract) // J. Clin. Invest.—1955.—Vol. 34.—P. 938.
2. Hartmann R.S., Auditore J.V., Jackson D.P. Studies on thrombocytosis. I. Hyperkalemia due to release of potassium from platelets during coagulation // J. Clin. Invest.—1958.—Vol. 37.—P. 699—700.
3. Hoffman R., Bez E.J., Shabtil S.J. et al. Hematology. Basic principles in practice // Churchill Livingstone, New York.—1991.—P. 881—889.
4. Kemper R. The lady with asymptomatic hyperkalaemia // Nephrol. Dial. Transplant.—1997.—Vol. 12.—P. 2772—2773.
5. Meyerson R.M., Frumin A.M. Hyperkalemia associated with the myeloproliferative disorder // Arch. Intern. Med.—1960.—Vol. 106.—P. 479.

Поступила в редакцию 19.06.98 г.

© Коллектив авторов, 1998
УДК 616.61-008.64-036.12+616.831-005.1]-085.38

Л.Г. Жукова, Т.А. Федорова, Д.Г. Желнин, В.И. Полушин

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ПРИМЕНЕНИЯ ГЕМОДИАЛИЗА ПРИ ОСТРОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ПАЦИЕНТА С ГЕМОРРАГИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ

L.G.Zhukova, T.A.Fedorova, D.G.Zhelnin, V.I.Polushin

HAEMODIALYSIS TREATMENT OF A PATIENT WITH ACUTE RENAL FAILURE AND HAEMORRHAGIC INSULT

Областная больница, г. Псков, Россия

Ключевые слова: острая почечная недостаточность, кровоизлияние, гемодиализ.

Key words: acute renal failure, haemorrhage, haemodialysis.

Пациент Ф., 35 лет, таможенный инспектор, 29.05.97 г. был доставлен в отделение гемодиализа Псковской областной больницы из терапевтического отделения ЦРБ с жалобами на сильные головные боли, тошноту, рвоту, прогрессирующее снижение диуреза.

Анамнез заболевания: 22.05.97 г. злоупотреблял алкоголем сомнительного качества, 23.05.97 г. после непривычной физической нагрузки почувствовал себя плохо — появились сильные головные боли, тошнота, рвота, субфебрильная лихорадка. Отмечал макрогематурию, сокращение диуреза. За медицинской помощью не обращался до 28.05.97 г., когда в тяжелом состоянии был доставлен в ЦРБ, где зарегистрирована злокачественная артериальная гипертензия, повторялись генерализованные судорожные приступы с потерей сознания.

Больному произведена люмбальная пункция — получен красный, мутный ликвор, цитоз $74 \cdot 10^6/\text{л}$, белок 4,4 г/л, эритроциты $70,0 \cdot 10^6/\text{л}$. В течение суток проводилась противосудорожная терапия. Диурез за сутки составил 150 мл. Больной транспортирован в областную больницу 29.05.97 г.

При поступлении состояние пациента очень тяжелое. Заторможен, адинамичен. Кожные покровы бледные, легкий акроцианоз, пастозность лица. В легких жесткое дыхание, в нижних отделах небольшое количество влажных хрипов, ЧДД 20 в 1 мин. Границы относительной сердечной тупости расширены на 1,5 см влево от левой среднеключичной линии. Сердечные тоны ритмичны, тахикардия с ЧСС 92 в 1 мин, выслушивается систолический шум в точке Боткина и во втором межреберье слева от грудины. АД 230/110 мм рт. ст. Живот умеренно вздут, пень и селезенка не увеличены, пальпация безболезненна. Периферических отеков нет. Неврологический статус: в сознании, резко заторможен. Парезов нет, глубокие рефлексы D>S, живые. Симптом Кернига положителен. Ригидность затылочных мышц 8–9 см. Патологических стопных знаков нет.

Дообследован лабораторно и инструментально.

Клинический анализ крови от 29.05.97 г.: гемоглобин 123 г/л, эр. $4,2 \cdot 10^{12}/\text{л}$, цветной показатель 0,88, л. $10,1 \cdot 10^9/\text{л}$, э. — 2, п. — 9, с. — 67, лимф. — 10, м. — 12, СОЭ 9 мм/ч, тр. $190,0 \cdot 10^9/\text{л}$.

Биохимический анализ крови от 29.05.97 г.: общий белок 71 г/л, мочевины 33,2 ммоль/л, креатинин 0,79 ммоль/л, K^+ 7,5 ммоль/л, Na^+ 135,0 ммоль/л, билирубин 7,2 мкмоль/л, АЛТ 12 ед., АСТ 15 ед., средние молекулы 0,643.

Сонография почек и органов брюшной полости от 29.05.97 г. Печень не увеличена, повышенной эхогенности. Желчный пузырь, поджелудочная железа, селезенка без особенностей. Правая почка 120 × 62 мм, паренхима 38 мм. Левая почка 128 × 64 мм, паренхима 41 мм. Паренхима обе-

их почек утолщена, повышенной эхогенности, лоцируются пирамиды. Полостная система обеих почек не расширена, конкрементов не выявлено. Компьютерная томография головного мозга от 29.05.97 г. Медиальное кровоизлияние в левом полушарии с массивным прорывом крови в желудочковую систему. Глазное дно 29.05.97. — диски зрительных нервов (ДЗН) бледно-розовые, четкие. Артерии равномерно сужены, вены не изменены.

В связи с тяжестью и нестабильностью состояния, обусловленного сочетанием токсической нефропатии с острой почечной недостаточностью в анурической стадии и кровоизлиянием в левое полушарие головного мозга с прорывом крови в желудочковую систему и субарахноидальное пространство, пациент был переведен в реанимационное отделение. В последующие 4 сут проводили дезинтоксикационную терапию, коррекцию артериальной гипертензии, стимуляцию диуреза спазмолитиками, а также гемостатическое, анальгетическое и седативное лечение. Однако в состоянии больного прослеживалась отрицательная динамика: при сохраняющейся анурии нараста клиника отека легких и головного мозга, уровень сознания утрачен до сопора с эпизодами психомоторного возбуждения. 02.06.97 г. достигли критических уровни азотемии и гиперкалиемии: мочевины 42,0 ммоль/л, креатинин 1,16 ммоль/л, калий 7,2 ммоль/л, средние молекулы 1,033. Сонография почек от 02.06.97 г. Правая почка 126 × 72 мм, паренхима 45 мм. Левая почка 126 × 73 мм, паренхима 48 мм. В динамике отмечается увеличение размеров почек, утолщение паренхимы. Границы между чашечно-лоханочным комплексом и паренхимой смазаны, эхогенность паренхимы еще более повысилась, лоцируются пирамиды. Со стороны органов брюшной полости — картина прежняя.

02.06.97 г. в связи с крайней тяжестью состояния, отсутствием эффекта от проводимой консервативной терапии острой почечной недостаточности (ОПН) и развитием угрожающей жизни гиперкалиемии к пациенту приглашен консилиум врачей. Консилиумом был признан очень высокий риск гемодиализной терапии у больного со свежим церебральным кровоизлиянием и труднокорректируемой артериальной гипертензией. Однако прогрессирующая гиперкалиемия, создающая непосредственную угрозу жизни пациента, являлась более весомым аргументом в пользу начала коррекции ОПН гемодиализом. 02.06.97 г. вено-венозным (правая бедренная вена — периферическая вена) доступом проведен 3-часовой сеанс с гепаринизацией 5000 ЕД однократно и объемом ультрафильтрации 2000 мл, в ходе гемодиализа проводили трансфузию свежезамороженной плазмы, коррекцию высокой артериальной гипертензии нитратами, ан-

Показатели	Даты обследований								
	29.05	31.05	02.06	05.06	09.06	13.06	16.06	18.06	25.06
Мочевина, ммоль/л	29,4	35,0	38,2	52,0	46,6	83,2	31,2	21,6	6,0
Креатинин, ммоль/л	0,71	0,90	1,16	0,79	0,78	0,84	0,43	0,25	0,14
K ⁺ , ммоль/л	5,2	6,9	7,2	6,5	6,1	6,3	5,0	5,0	5,9
Na ⁺ , ммоль/л	136,0	133,0	132,0	134,0	135,0	142,0	145,0	146,0	144,0
Общий белок, г/л	65	72	65	54	62	66	54	58	68

тагонистами кальция и β -адреноблокаторами. Не регистрировалось повышения АД выше 200/100 мм рт.ст. Осложнений процедуры не отмечено. В дальнейшем пациенту были проведены 7 ежедневных сеансов гемодиализа продолжительностью по 3—4 ч с объемами ультрафильтрации 1500—2500 мл, гепаринизацией 5000—10 000 ЕД, в качестве гемостатика применяли свежзамороженную плазму. Главной проблемой была злокачественная артериальная гипертензия, в качестве базисной терапии которой использовали верапамил в дозе 240 мг/сут, дополнительно в целях коррекции АД применяли в/в инфузии нитратов, эуфиллин. 08.06.97 г. наметился переход ОПН в полиурическую фазу, возрос диурез до 1300 мл/сут, но вновь выросла мозговая симптоматика. Осмотр невролога 08.06.97 г. Состояние крайне тяжелое, сознание утрачено до степени глубокого сопора. Неврологически: зрачки широкие, равномерные, реакции на свет живые. Расходящееся косоглазие. Принудительный оскал симметричен. Глубокие рефлексy без убедительной разницы сторон. Ригидность затылочных мышц более 4 пальцев. Симптом Кернига положителен под прямым углом. Положителен симптом Бабинского с обеих сторон. Заключение: повторное субарахноидально-паренхиматозное кровоизлияние? Отек головного мозга? Показана компьютерная томография. Осмотр окулиста 08.06.97 г. Признаки расходящегося косоглазия. На глазном дне: OD — легкая ступенчатость по внутреннему контуру ДЗН. OS —

контуры ДЗН четкие. Патологических очагов не обнаружено. В целях исключения повторного кровоизлияния 09.06.97 г. была произведена компьютерная томография головного мозга — в динамике отмечено полное рассасывание крови в левом боковом желудочке, сохранение участка кровоизлияния в проекции головки хвостатого ядра с уменьшением его размеров и интенсивности.

В последующие 5 сут у больного регистрировали полиурию 2,5—4,0 л/сут с закономерным снижением уровня азотистых шлаков крови (таблица) и

стабилизацией состояния. Однако период с 12.06.97 г. по 18.06.97 г. осложнился развитием длительного состояния сумеречного помрачения сознания смешанного генеза с бредом, галлюцинозом, выраженным психомоторным возбуждением, потребовавшим помощи психиатра.

19.06.97 г. в состоянии средней тяжести в фазе восстановления диуреза пациент был переведен из реанимационного в отделение гемодиализа. Продолжена антигипертензионная терапия, дополненная обзиданом 80 мг/сут, получал ноотропы, циннаризин, ницерголин, амитриптилин, рибоксин, витамины группы В. Проба Реберга 30.06.97 г. — креатинин крови 0,11 ммоль/л, креатинин в моче 0,9 г/сут, клиренс КФ 51 мл/мин, канальцевая реабсорбция 97%, суточный диурез 2000 мл. Функция почек восстановилась, артериальная гипертензия скорректирована, неврологическая симптоматика не выявляется. Осмотр невролога 01.07.97 г. В сознании, полностью ориентирован. В неврологическом статусе без очаговых симптомов. Координация движений не нарушена. По состоянию нервной системы может быть выписан домой. Выписан на амбулаторное долечивание 12.07.97 г., через месяц приступил к работе. В последующем к нефрологу не обращался, отдаленный результат лечения неизвестен.

Поступила в редакцию 19.06.98 г.



© А. Коэн, С. Наст, 1998
УДК 616.611-018-079.4-092-02:612.017.1

А. Коэн, С. Наст

ИММУНООПОСРЕДОВАННЫЕ ГЛОМЕРУЛОПАТИИ¹. ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ, МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ И ДРУГИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПОЧЕК, ТОКСИЧЕСКОЕ ПОРАЖЕНИЕ ПОЧЕК

A. H. Cohen, C.C. Nast

IMMUNOLOGIC GLOMERULOPATHIES (CONTINUATION). INFLAMMATORY, METABOLIC, TOXIC AND OTHER RENAL DISORDERS

Медицинский факультет Калифорнийского университета, Лос-Анджелес, США

Ключевые слова: гломерулонефрит, волчанка, интерстициальный нефрит, диабетическая нефропатия, плазматочные дискразии, некроз канальцев, кисты почек, трансплантат почки, световая микроскопия, электронная микроскопия, иммунофлюоресцентная микроскопия.

Key words: glomerulonephritis, lupus, interstitial nephritis, diabetic nephropathy, plasma cell dyscrasias, tubular necrosis, renal cysts, renal transplant, light microscopy, electron microscopy, immunofluorescence.

ИММУНООПОСРЕДОВАННЫЕ ГЛОМЕРУЛОПАТИИ (продолжение)

ВОЛЧАНОЧНЫЙ НЕФРИТ

Волчаночный нефрит — это вовлечение почек при системной красной волчанке (СКВ), которое представляет собой иммунокомплексное поражение, главным образом, клубочков и, в меньшей степени, интерстиция и сосудов.

Ведущим признаком является поражение клубочков, которое, на основании морфологической картины, традиционно классифицировалось на четыре основных типа: мезангиальный, фокальный, диффузный и мембранозный волчаночный гломерулонефрит. Это старая описательная терминология. В классификации Всемирной организации здравоохранения для различных форм повреждения клубочка введены цифровые обозначения [4, 32, 42] (табл. 1).

Этиология и патогенез. Предметом этой главы не является рассмотрение различных взглядов на причину и патогенез СКВ. Мы коснемся лишь тех патогенетических механизмов, которые приводят к повреждению почек.

Большинство исследователей считают, что иммунные комплексы в клубочках появляются в результате отложения циркулирующих анти-

тел и антигенов, главным образом, к ДНК. Однако могут откладываться не только заранее сформированные циркулирующие иммунные комплексы. Вполне возможно, что происходит также формирование иммунных комплексов *in situ* и, вероятно, что именно так появляются субэпителиальные отложения при мембранозном волчаночном гломерулонефрите. Как будет описано далее, различные гломерулопатии могут быть результатом как отложения циркулирующих иммунных комплексов, так и формирования комплексов *in situ*, причем при одних формах преобладает один механизм, при других — другой [46, 53].

Морфологические изменения. Важно отметить, что фактически у всех больных с СКВ есть иммунные отложения в клубочках с основной локализацией в мезангиальных областях. Иначе говоря, отложения есть, как минимум, в мезангии. На мезангиальные отложения «накладываются» скопления клеток и отложения других локализаций, что дает морфологические картины разных форм волчаночного гломерулонефрита с разными клиническими проявлениями. Как правило, при мезангиальном волчаночном гломерулонефрите отложения представлены IgG, C3, иногда C1q, а при других формах волчаночного гломерулонефрита в клубочках часто

¹ См. ж. Нефрология, 1998, т. 2, № 1, с. 106—115; 1998, т. 2, № 2, с. 95—106.

Таблица 1

**Морфологическая классификация волчаночного нефрита
(ВОЗ, пересмотр 1995 г.)***

Класс	Морфологические изменения
I	Нормальные клубочки
A	Нет изменений при световой, электронной и иммунофлюоресцентной микроскопии
B	Нет изменений при световой микроскопии, но выявляются депозиты в мезангии при электронной и иммунофлюоресцентной микроскопии
II	Мезангиальный гломерулонефрит
A	Расширение мезангия и/или слабо выраженная гиперклеточность
B	Умеренно выраженная гиперклеточность мезангия
III	Фокальный и сегментарный гломерулонефрит (со слабо или умеренно выраженными мезангиальными изменениями)
A	С активными некротизирующими изменениями
B	С активными и склерозирующими изменениями
C	Со склерозирующими изменениями
IV	Диффузный гломерулонефрит (выраженная мезангиальная и эндокапиллярная пролиферация, мезангиальные и субэндотелиальные депозиты)
A	Без сегментарных изменений
B	С активными некротизирующими изменениями
C	С активными и склерозирующими изменениями
D	Со склерозирующими изменениями
V	Мембранозный гломерулонефрит
A	"Чистый" мембранозный гломерулонефрит
B	В сочетании с мезангиальным гломерулонефритом
VI	Склерозирующий гломерулонефрит
D	С диффузным пролиферативным гломерулонефритом

Примечание. В оригинале работы была приведена морфологическая классификация волчаночного нефрита ВОЗ предыдущего пересмотра. Редакция сочла возможным заменить ее классификацией последнего пересмотра. *(Kidney Int.—1997.—Vol. 52.—P. 538).

выявляются все классы иммуноглобулинов (IgG, IgA, IgM) и компоненты комплемента (C3, C1q). На морфологическом жаргоне это называется «полный дом» («full-house immunofluorescence»).

На ультраструктурном уровне при любой из форм волчаночного нефрита находят несколько характерных для волчанки признаков. Один из них — тубулоретикулярные структуры (клеточные включения, появление которых вызвано интерфероном) в клетках эндотелия и иногда в моноцитах и лимфоцитах. Тубулоретикулярные структуры обычно очень многочисленны и хотя описаны и при других заболеваниях, но в таких больших количествах, как при волчанке, встречаются только при ВИЧ-инфекции. Другой признак — электронно-плотные депозиты с кристаллическим рисунком в виде концентрических линий, напоминающим отпечатки пальцев. «Отпечатки пальцев» специфичны для волчанки.

При мезангиальном волчаночном гломерулонефрите клубочки при световой микроскопии выглядят почти нормальными, мезангиальные области слегка расширены, могут быть

нормоклеточными или со слабо выраженным увеличением числа мезангиальных клеток. При иммунофлюоресцентной микроскопии выявляются мелкие и среднего размера гранулярные отложения в мезангии.

Для фокального волчаночного гломерулонефрита при световой микроскопии характерна сегментарная гиперклеточность клубочков за счет увеличения числа мезангиальных клеток и скопления лейкоцитов в просветах капилляров, причем принято классифицировать волчаночный гломерулонефрит как фокальный, когда такие изменения встречаются менее чем в 50% клубочков. (Но название «фокальный», т.е. очаговый, неправильное, поскольку из него следует, что некоторые клубочки поражены, а некоторые нет. Следует помнить, что эти изменения накладываются на фон описанного выше диффузного мезангиального гломерулонефрита). Кроме гиперклеточности, может быть сегментарный некроз стенок капилляров, дегенеративно измененные лейкоциты с фрагментацией

ядер, образование полулуний. При специальных способах окраски препаратов видны мезангиальные и субэндотелиальные депозиты. Могут быть отек и воспалительный инфильтрат в интерстиции различной степени выраженности. При иммунофлюоресцентной микроскопии выявляются гранулярные отложения в мезангии во всех клубочках, в некоторых — гранулярные отложения на части капиллярных петель. При электронной микроскопии, в дополнение к мезангиальным депозитам, на некоторых капиллярных петлях видны субэндотелиальные депозиты, часто со скоплением лейкоцитов в просветах капилляров. В этих же петлях встречается миграция мезангия на периферию капиллярных петель.

Диффузный волчаночный гломерулонефрит представляет собой полностью «расцветшую» морфологическую картину иммунокомплексного поражения клубочков. Характерна выраженная гиперклеточность всех или большинства клубочков (более 50% клубочков). За счет выраженной гиперклеточности мезангия клубочки могут выглядеть дольчатыми. В просветах клубочковых капилляров много лейкоцитов (наи-

более часто моноциты и нейтрофилы). Дегенеративные изменения этих клеток приводят к появлению обломков ядер и гематоксилиновых телец. Последние редко встречаются в практике, вероятно, это дегенеративно измененные ядра, связанные с антителом, при окраске гематоксилин-эозином они окрашиваются в сиреневый цвет и обычно собраны в группы [36]. Стенки капилляров утолщены в основном за счет больших субэндотелиальных депозитов, циркумферентное утолщение называется устаревшим термином «проволочные петли». Капиллярные петли могут иметь также двойной контур, что связано с миграцией мезангия на периферию капиллярных петель. Массивные субэндотелиальные депозиты могут выступать в просветы капилляров и выглядеть как ярко окрашенные гомогенные массы, называемые «гиалиновыми тромбами». Но это и не гиалин (каким бы он ни был), и не тромбы. Однако описаны и истинные тромбы, не связанные с этими повреждениями. Есть мезангиальные депозиты, часто в больших количествах. Во многих случаях встречаются локальные разрывы стенок капилляров с формированием полулуний. Кроме того, часто можно видеть отек интерстиция с накоплением мононуклеарных лейкоцитов. Повреждение артерий и артериол встречаются редко и может быть различным. Это отложение белков плазмы в стенках артериол с дегенерацией гладкомышечных клеток и сужением просветов сосудов (волчаночная артериолопатия) и тромбонекротические повреждения, как при тромботических микроангиопатиях, что обычно коррелирует с тяжелой артериальной гипертензией. Истинный некротизирующий артериит встречается крайне редко и может сочетаться с многочисленными полулуниями.

При иммунофлюоресцентной микроскопии в мезангии выявляются гранулярные, а вдоль капиллярных петель — разбросанные и сливающиеся гранулярные отложения практически во всех клубочках. В клубочках с «гиалиновыми тромбами» в просветах капилляров — большие массы иммунного материала. В большинстве препаратов встречаются участки, где гранулярные отложения выявляются вдоль базальных мембран канальцев и стенок перитубулярных капилляров. В стенках артерий и артериол гранулярные отложения выявляются редко. В клубочках с полулуниями выявляется фибрин в мочевом пространстве, в просветах капилляров, а также в виде линейных отложений вдоль петель капилляров. При электронной микроскопии видны большие многочисленные депозиты, расположенные преимущественно в мезангии и субэндотелиально. Встречаются и субэпителиальные депозиты в небольшом количестве. В

тех случаях, когда при иммунофлюоресценции выявляются внеклубочковые отложения, при электронной микроскопии тоже видны депозиты в базальных мембранах канальцев, в стенках перитубулярных капилляров и в интерстиции.

Мембранозный волчаночный гломерулонефрит имеет те же признаки, что и идиопатический, однако следует иметь в виду, что при волчанке они накладываются на основное волчаночное повреждение клубочков — иммунные депозиты в мезангии. При световой микроскопии практически все стенки капилляров одинаково утолщены, степень утолщения соответствует стадии заболевания. Видны однотипные субэпителиальные депозиты с выростами базальной мембраны между ними (шипами) или окруженные материалом базальной мембраны. Мезангиальные области слегка расширены, гиперклеточности нет или она слабо выражена. При иммунофлюоресцентной микроскопии выявляются однотипные гранулярные отложения вдоль капиллярных петель. При электронной микроскопии четко видны субэпителиальные электронно-плотные депозиты и расположенный между ними или вокруг них материал базальной мембраны. В некоторых случаях в мезангиальных областях тоже можно найти несколько мелких депозитов — они и тубулоретиккулярные структуры помогут отличить мембранозный волчаночный гломерулонефрит от идиопатического мембранозного гломерулонефрита. Изредка могут встречаться также мелкие субэндотелиальные депозиты.

Мембранозный волчаночный гломерулонефрит может сочетаться с фокальным волчаночным гломерулонефритом, при этом во всех клубочках есть субэпителиальные депозиты и шипы, а в некоторых — также сегментарная гиперклеточность (в мезангиальных областях и в просветах капилляров), иногда даже полулуния [2, 32, 53, 65, 117].

В результате работы, проведенной в 1960-е и 1970-е годы, была предложена система полуколичественной оценки тяжести и потенциальной обратимости повреждения почек при волчанке [7]. Это индекс активности и индекс хронизации. Применение данных показателей ограничено из-за отсутствия постоянной воспроизводимости, но их можно использовать как руководство для лечения и прогноза. Изменения разделены на активные и хронические, каждому изменению дано числовое значение для количественной оценки (табл. 2). Эти индексы и сейчас используются в клинике, хотя есть некоторый скептицизм относительно их ценности [116].

Дифференциальный диагноз. Если морфологическое исследование почечной ткани не огра-

Таблица 2

Полуколичественная оценка морфологических изменений почек при волчаночном нефрите

Активные изменения	Хронические изменения
Клубочковые Гиперклеточность Инфильтрация лейкоцитами Некроз, кариорексис* Клеточные полулуния* «Проволочные петли» «Гиалиновые тромбы»	Склероз Фиброзные полулуния
Тубулоинтерстициальные Мононуклеарная лейкоцитарная инфильтрация	Фиброз интерстиция с атрофией канальцев

Примечание. Баллами 0, 1, 2, 3 оценивается выраженность каждого признака. Для признаков, отмеченных звездочками, эти числа удваиваются. Если сложить все признаки активности, получится индекс активности (максимальное значение 27), аналогично определяют индекс хронизации (максимальное значение 12).

ничивается световой микроскопией, то отличить волчанку от других гломерулонефритов не трудно. Кроме того, в направлении на биопсию почки следует представить клинико-анамнестические и лабораторные данные, свидетельствующие о наличии у больного СКВ, хотя вовлечение почек может быть и первым проявлением СКВ. Если известно, что у больного СКВ, то предметом морфологического исследования становится классификация повреждения и определение степени активности и хронизации, при этом практически нет необходимости дифференцировать волчаночный гломерулонефрит с неволчаночным. Характерные иммунофлюоресцентные и электронно-микроскопические признаки фокального и диффузного волчаночного гломерулонефрита, такие как тубулоретикулярные структуры, «полный дом», внеклубочковые отложения являются решающими для диагноза. Мембранозный вариант без гиперклеточности может встречаться у больных, у которых нет ни клинических, ни лабораторных данных за волчанку, и в этом случае необходимо дифференцировать с идиопатическим мембранозным гломерулонефритом. При волчанке часто, но не всегда, при иммунофлюоресцентной микроскопии в отложениях выявляется C1q, в отличие от идиопатического или другого мембранозного гломерулонефрита. При ультраструктурном исследовании наличие мелких или более крупных депозитов в мезангии, иногда мелких субэндотелиальных депозитов, а также тубулоретикулярных структур в эндотелиальных клетках, и особенно сочетание этих признаков указывают на волчанку и исключают другие мембранозные гломерулонефриты, кроме двух

случаев. Это гломерулонефрит при смешанных заболеваниях соединительной ткани (картина поражения почек идентична всем формам волчаночного гломерулонефрита) и мембранозный гломерулонефрит у ВИЧ-инфицированных людей, который, вероятно, связан у них с гепатитом В или С. Гепатит «дает» мезангиальные и субэпителиальные депозиты, а ВИЧ-инфекция — многочисленные тубулоретикулярные структуры [53, 65].

Клинические проявления. Хотя интуитивно кажется, что у каждой формы гломерулонефрита должны быть свои клинические и лабораторные проявления, это не всегда так [4]. На одном полюсе случаи, где нет явных признаков вовлечения почек, несмотря на четко определяемое тяжелое поражение клубочков, на другом полюсе — нефротический синдром, который может быть проявлением и фокального, и диффузного, и мембранозного волчаночного гломерулонефрита [53, 87].

Но во многих случаях клинические проявления отражают морфологические изменения. Наиболее легкая форма повреждения клубочков, мезангиальный волчаночный гломерулонефрит, может протекать бессимптомно или проявляться слабо выраженной гематурией и протеинурией. Фокальный волчаночный гломерулонефрит обычно проявляется протеинурией, иногда нефротического уровня, гематурией и начальными стадиями почечной недостаточности. Диффузный волчаночный гломерулонефрит — значительной гематурией, высокой протеинурией, почечной недостаточностью (обычно тяжелой и прогрессирующей) и артериальной гипертензией. И, наконец, мембранозный волчаночный гломерулонефрит проявляется нефротическим синдромом [53, 65].

Лечение — кортикостероиды или кортикостероиды с циклофосфамидом. Лечение направлено на активные (обычно пролиферативные) повреждения, особенно клубочков, и использование индексов активности и хронизации позволяет ориентировочно отбирать больных, которым может помочь такое лечение. Прогноз для различных классов волчаночного гломерулонефрита различен. Наиболее благоприятный — при мезангиальном, при котором прогрессирование медленное и, как правило, не развивается терминальная хроническая почечная недостаточность. Наименее благоприятный — при диффузном, при котором у значительной части нелеченых больных возникает терминальная хроническая почечная недостаточность. Фокальный гломерулонефрит занимает промежуточное положение. Мембранозный волчаноч-

ный гломерулонефрит обычно прогрессирует очень медленно, однако при сочетании его с фокальным прогноз у нелеченых больных плохой, примерно такой же, как при диффузном [53, 65, 86, 118]. Обоснование прогноза и лечения морфологическими данными усложняется хорошо известной способностью клубочковых повреждений при волчанке к трансформации в различные типы как спонтанно, так и под влиянием терапии. Описан переход фокального волчаночного гломерулонефрита в диффузный, а диффузного — в мембранозный [53, 65]. Большинство клинических проявлений связано с поражением клубочков, на них же ориентируются и при лечении, однако у некоторых больных ведущим может быть поражение канальцев и интерстиция [65].

ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

ОСТРЫЙ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫЙ НЕФРИТ

Острый интерстициальный нефрит (ОИН), известный также как острый тубулоинтерстициальный нефрит, это поражение интерстиция почек, характеризующееся инфильтрацией его мононуклеарными лейкоцитами, иногда в сочетании с эозинофилами, отеком интерстиция различной степени выраженности, а также воспалением канальцев. Иногда бывают гранулемы. На аутопсии ОИН встречается в 1% случаев.

По патогенезу ОИН можно классифицировать как обусловленный клеточным иммунитетом, непосредственным поражением почек вирусами и бактериями, гуморальным иммунитетом, наследственный, а также связанный с метаболическими нарушениями [23, 25] (табл. 3). Морфологически эти формы неразличимы, поэтому необходимо проводить клинко-морфологические сопоставления.

Этиология и патогенез. Интерстициальное мононуклеарное воспаление может быть вызвано разными причинами [99] (табл. 3). По-видимому, механизмом развития лекарственного ОИН и ОИН при системной инфекции (стрептококк, дифтерия, корь) является реакция гиперчувствительности замедленного типа [6, 79, 88]. Лекарства, особенно антибиотики, а также нестероидные противовоспалительные препараты и их метаболиты, могут связываться с тканью или с поврежденными компонентами ткани и вызывать Т-клеточный ответ [129] (табл. 4). Это реакция по типу идиосинкразии, т. е. не связанная с

Таблица 3

Этиология острого интерстициального нефрита

Лекарственный
Аллергический (гиперчувствительный)
Токсический
Идиопатический
Иммуноопосредованный
Связанный с антителами к базальной мембране канальцев
Связанный с отложением иммунных комплексов
Т-клеточно-опосредованный (саркоидоз, идиопатическое)
Связанный с инфекцией
Реактивный (вирусный, бактериальный)
Непосредственное поражение (вирусы, лептоспиры, риккетсии, микобактерии)
Наследственный и метаболический
Связанный с образованием кристаллов
Связанный с парапротеинами
Токсический
Наследственный
Радиационный
Идиопатический

Таблица 4

Лекарства, которые могут возбудить острый интерстициальный нефрит

Диуретики	Нестероидные противовоспалительные препараты	Другие
Chlorthalidone	Acetaminophen	Aldomet
Chlorothiazide	Aspirin	Allopurinol
Hydrochlorthiazide	Clometacine	Amphetamine
Furosemide	Diclofenac	Azathioprine
Thienylic acid	Diflunical	Carbamazepine
Triamterene	Fenoprofen	Captopril
Антибиотики	Ibuprofen	Cimetidine
Acyalovir	Indomethacin	Clofibrate
Amoxicillin	Ketoprofen	Contrast agents
Ampicillin	Mefanamic acid	Glafein
Carbenicillin	Naproxen	Heroin
Cefaclor	Phenazone	Herbal medicines
Cefotaxime	Phenylbutazone	Phenindione
Cephalothin	Sulindac	Interleukin-2
Cephadrine	Tolmetin	Phenobarbital
Cephalexin	Zomepirac	Phenylpropanolamine
Chloramphenicol		Phenytoin
Ciprofloxacin		Recombinant interferon-α
Erythromycin		Sulfinpyrazone
Ethambutol		Warfarin
Foscarnet		
Gentamicin		
Lincomycin		
Methicillin		
Minocycline		
Nafcillin		
Oxacillin		
Penicillin G		
Polymyxin sulfate		
Rifampin		
Spiramycin		
Sulfonamides		
Tetracyclines		
Vancomycin		

дозой, и при приеме нестероидных противовоспалительных препаратов может пройти до года от начала приема, прежде чем разовьется ОИН [15].

Реакции гуморального иммунитета — лучше изученный, но менее частый механизм возникновения ОИН. Появление антител к базальной мембране канальцев может быть идиопатическим процессом, а также описано у реципиентов трансплантатов почек, при этом при иммунофлюоресцентной микроскопии выявляются линейные отложения IgG и C3 вдоль базальных мембран канальцев. Однако появление антител к базальной мембране канальцев может быть и вторичным процессом при взаимодействии лекарственного препарата с участком базальной мембраны, что приводит к перевариванию его макрофагами и презентации новых аутоантигенов в пределах 48—70 килодальтон [127]. Появление таких антител обычно не приводит к серьезному заболеванию.

Другие предполагаемые механизмы возникновения ОИН включают повышенную экспрессию антигенов главного комплекса гистосовместимости и адгезию молекул на клетках почек, возможно через гамма-интерферон и другие провоспалительные цитокины [89]. Существуют также идиопатические формы ОИН, к ним относится ОИН, связанный с увеитом [39], а также поражение почек при саркоидозе.

Морфологические изменения. При макроскопическом исследовании почки увеличены, корковое вещество бледное. При гистологическом исследовании в корковом слое — диффузный отек интерстиция с инфильтрацией лимфоцитами, плазматическими клетками и моноцитами/макрофагами, в кортико-медуллярной (переходной) зоне воспаление может быть более выраженным. Эозинофилы составляют до 10% инфильтрата, в наибольших количествах они встречаются при гиперчувствительных формах ОИН [104]. Если они есть, то часто бывают расположены в виде очагов, могут быть микроабсцессы. Нейтрофилы и базофилы встречаются нечасто, большое число нейтрофилов — признак инфекционного ОИН. Иногда попадают гранулемы, особенно при ОИН, связанном с

сульфосодержащими препаратами, оксациллином, при микобактериальной инфекции и саркоидозе [85] (табл. 5). Лимфоциты и макрофаги выходят в стенки и просветы канальцев (тубулит), чаще дистальных [72]. В некоторых клетках эпителия канальцев — дегенеративные изменения и признаки регенерации, в просветах канальцев можно увидеть слущенные клетки канальцевого эпителия. В некоторых проксимальных канальцах — утрата (отсутствие окрашивания) щеточной каймы. Результат иммунофлюоресцентного исследования обычно отрицательный, но иногда выявляются гранулярные отложения комплемента вдоль базальных мембран канальцев, изредка — отложения фибрина в интерстиции. При наличии антител к базальной мембране канальцев — линейное отложение IgG по контурам канальцев.

Непосредственное инфекционное поражение почек может давать морфологическую картину ОИН. При вирусной инфекции, если не выявляются включения в клетках почек, практически нельзя поставить специфический диагноз [107]. Некоторые бактерии (лептоспир, риккетсии и микобактерии) могут вызывать также клеточно-опосредованный ответ.

Электронно-микроскопическое исследование не вносит существенного вклада в диагноз, хотя может быть использовано для идентификации эозинофилов.

Дифференциальный диагноз. Дифференциальный диагноз следует проводить с острым некрозом канальцев, если он сопровождается слабо выраженной воспалительной инфильтрацией. В действительности, не всегда есть основание дифференцировать эти заболевания, поскольку у них много общих причин. Крайне трудно бывает отличить ОИН от острого отторжения трансплантата, которое является формой ОИН. Чтобы выявить причину ОИН, необходимо внимательное изучение истории заболевания, поиск системного заболевания, а также клинико-морфологические сопоставления. Гранулематозный ОИН следует дифференцировать с саркоидозом и туберкулезом.

Клинические проявления. У больных с ОИН может быть острая почечная недостаточность разной степени выраженности [82], а также микро- или макрогематурия, небольшая протеинурия, зернистые, гиалиновые или лейкоцитарные цилиндры. Если ОИН развился по механизму гиперчувствительности, то может быть лихорадка, сыпь, артралгии, эозинофилия и эозинофиурия. Но, например, при приеме нестероидных противовоспалительных препаратов может не быть типичных аллергических симптомов и может пройти около года от начала приема этих препаратов, прежде чем появятся

Таблица 5

Причины гранулематозного интерстициального нефрита

Гиперчувствительность к лекарствам
Инфекции
Инородные тела или частицы
Саркоидоз
Нефрит с увеитом
Гранулематоз Вегенера
Идиопатический

симптомы поражения почек. Большинство больных полностью выздоравливают при отмене препарата, вызвавшего ОИН. Те больные, у которых ОИН связан с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов, поправляются медленнее. Прогноз хуже у больных более старшего возраста, при длительности почечной недостаточности более 3 нед и большей выраженности воспаления. Иногда, чтобы ускорить восстановление функции почек, назначают кортикостероиды.

ИНФЕКЦИОННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПОЧЕК

ОСТРЫЙ ИНФЕКЦИОННЫЙ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫЙ НЕФРИТ

Для острого инфекционного интерстициального нефрита, известного также как острый пиелонефрит, характерно наличие нейтрофильных инфильтратов в почке. Инфицирование может быть либо восходящим (из нижележащих мочевых путей), либо гематогенным [64]. При восходящей инфекции сначала поражается мозговой слой, воспаление в корковом слое вторично. При гематогенной инфекции сначала вовлекается корковый слой, часто бывают микроабсцессы. Очаговый бактериальный нефрит — это инфекционное поражение почки в пределах доли. Для эмфизематозного пиелонефрита характерно скопление газа в почечной и околопочечных тканях в результате выработки углекислого газа преимущественно грамотрицательными бактериями.

Этиология и патогенез. Бактерии и грибы, как правило, вызывают острый инфекционный интерстициальный нефрит. Исключение составляют возбудители лептоспироза, токсоплазмоза, болезни легионеров, а также некоторые другие микроорганизмы, вызывающие мононуклеарное воспаление (табл. 6). При вирусных инфекциях не бывает нейтрофильного инфильтрата. Микоплазмы вызывают гранулематозное воспаление. Наиболее частый путь инфицирования — восходящий из нижележащих отделов мочевыделительной системы [22, 47]. Самый частый возбудитель — *Escherichia coli*. Сначала происходит инфицирование уретры и мочевого пузыря, затем возбудитель перемещается вверх по мочеточнику или мочеточникам и околопочечниковым лимфатическим путям, причем это может быть связано, а может и не быть связано с везикоуретральным рефлюксом или обструкцией. Прикреплению бактерий к эпителию мочевыделительной системы, видимо, способствуют фимбрии, найденные у некоторых штаммов *E. coli*, которые, как предполагается, играют важную роль при восходящем пути рас-

Таблица 6

Организмы, вызывающие острый инфекционный интерстициальный нефрит

Восходящая инфекция

Escherichia coli (наиболее часто)
Klebsiella
Proteus (разные виды)
Pseudomonas
Streptococcus faecalis
Serratia
Alcaligenes (разные виды)
Staphylococcus albus

Гематогенное распространение

Staphylococcus aureus
Actinomyces (разные виды)
Brucella (разные виды)
Грибы *Filamentous*
Mycobacterium tuberculosis

пространения инфекции [41, 111]. Микроорганизмы попадают в почки через своды чашечек, добираются до эпителия собирательных трубочек и дистальных отделов канальцев и проникают в корковый слой по ходу мозговых лучей. В ответ на инфекцию в перитубулярных капиллярах появляются нейтрофилы, которые затем мигрируют в интерстиций и канальцы. При инфекционном интерстициальном нефрите часто наблюдается значительное повреждение паренхимы, что связано с активацией нейтрофилов и последующим освобождением литических ферментов и радикалов кислорода. При разрыве канальцев бактерии попадают в интерстиций, вызывая воспаление.

Гематогенное инфицирование происходит у больных с бактериемией или сепсисом. На экспериментальных моделях показано, что бактерии попадают в почки через перитубулярные капилляры, а оттуда — в интерстиций, инфицируя сначала корковый слой, а затем другие зоны почки. В корковом слое можно найти множественные очаги, часто встречаются абсцессы.

Морфологические изменения. Макроскопически пораженная почка увеличена, поверхность ее неровная, бывают видны мелкие абсцессы. На разрезе инфицированные сосочки нечеткие, переполнены кровью, может быть гнойный экссудат. Встречаются очаги некроза, зоны гиперемии, чередующиеся с белыми полосами, идущими между корковым и мозговым веществом. Абсцессы в мозговом слое бывают при восходящей инфекции, в корковом — при гематогенном обсеменении.

При микроскопическом исследовании определяется инфильтрация нейтрофилами интерстиция, канальцев и перитубулярных капилляров. При восходящей инфекции преобладает воспаление в мозговом слое и в сосочках, и нейтрофилы часто собираются в просветах канальцев, формируя микроабсцессы. При разры-

ве воспаленных канальцев белок Тамм—Хорсфалла и другое содержимое канальцев выливается в интерстиций. Гематогенная инфекция вызывает воспаление в корковом слое с мелкими абсцессами и шадит сосочки. Может быть некроз эпителия канальцев. Более ранимы клетки эпителия проксимальных канальцев, чем дистальных или собирательных трубочек, хотя в последних чаще бывают микроабсцессы. Определяется отек интерстиция, встречаются зоны кровоизлияний. Если инфекция началась более недели назад, то может быть сопутствующий моноклеарный воспалительный инфильтрат. Клубочки и сосуды вне зоны некроза не изменены. Иммунофлюоресцентная и электронная микроскопия не дают дополнительной информации для диагноза.

Дифференциальный диагноз. Практически нет заболеваний почек, похожих на острый инфекционный интерстициальный нефрит. Этот диагноз не представляет трудности при исследовании материала аутопсии и нефрэктомии. В биоптате почки в зонах, прилежащих к инфаркту, можно увидеть отек и нейтрофилы, но из-за маленьких размеров биоптата кровоизлияние и некроз могут не встретиться. Для диагноза острого инфекционного интерстициального нефрита (острого пиелонефрита) обычно бывает достаточно клинико-лабораторных данных.

Клинические проявления. Характерны лихорадка, озноб и боль в боку. Может быть дизурия с учащенным мочеиспусканием. При тяжелом двустороннем вовлечении — ухудшение функции почек. Определяются бактериурия, пиурия, лейкоцитарные цилиндры и гематурия различной степени выраженности. Обязателен посев мочи и назначение как можно раньше соответствующих антибиотиков [62].

ХРОНИЧЕСКИЙ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫЙ НЕФРИТ

Хронический интерстициальный нефрит (ХИН) — поражение почек, при котором ведущим признаком является фиброз интерстиция с инфильтрацией моноклеарными лейкоцитами и атрофией канальцев. Исходно нет поражения сосудов и клубочков, но изменения в этих отделах почек могут встречаться при хроническом интерстициальном нефрите.

Заболевание имеет несколько причин. Обструкция мочевыводящих путей и рефлюкс вызывают ХИН, как правило, с компонентом инфекции (табл. 7). Этиологическими факторами могут быть лекарства, радиация, мочевиная кислота, кроме того, ХИН встречается при таких необычных заболеваниях как балканская нефропатия, синдром Шегрена и различных наследственных. Морфологическая картина ХИН

при всех этих заболеваниях может быть сходной, и чтобы поставить диагноз, необходимы клиничко-морфологические сопоставления. Отдельную группу составляют ксантогранулематозный пиелонефрит, малакоплакия и мегалоцитарный интерстициальный нефрит.

Этиология и патогенез. Наиболее часто ХИН встречается при рефлюксе (рефлюкс-нефропатия) и обструкции (см. табл. 7). В результате аномалии уретерovesикального соединения или неадекватной длины внутрипузырной части мочеточника при опорожнении мочевого пузыря возникает рефлюкс — обратный ток мочи вверх по мочеточникам в почку [75, 110]. Наиболее часто это бывает у детей младше 5 лет, при удлинении мочеточника с возрастом эта аномалия, как правило, исчезает. На модели почки свиньи была показана роль сложных сосочков, которые расположены на полюсах почки, в возникновении рефлюкса. У этих сосочков проток Беллини открывается шире, чем у маленьких сосочков другой локализации, и через них при рефлюксе в почку попадает больше мочи [5, 66, 109]. При забрасывании мочи в почку происходят разрывы сводов чашечек и канальцев, и моча попадает в почечную паренхиму (внутрипочечный рефлюкс). Этим же путем попадает инфекция, которая способствует развитию воспаления и фиброза интерстиция [5].

ХИН бывает и при нарушении оттока мочи (обструкции), тоже, вероятно, с сопутствующей инфекцией. Камни, опухоли, увеличение простаты — наиболее частые причины обструкции. Моча остается в мочеточниках и в почке, лоханки расширяются (гидронефроз), что способствует развитию восходящей инфекции и хронического интерстициального нефрита [21, 58]. Мочевая кислота вызывает повреждение ткани почки, и в ответ на это развивается воспаление [133]. Радиация оказывает непосредственное повреждающее действие на почки [84]. Лекарства, такие как литий и нестероидные противовоспалительные препараты, тоже вызывают ХИН, механизмы которого не ясны. При длительном приеме нестероидных противовоспалительных препаратов чаще бывает папиллярный некроз, чем ХИН [1, 132] (табл. 8).

Ксантогранулематозный пиелонефрит — особая форма сочетающегося с инфекцией ХИН, которая может быть связана с плохим оттоком мочи или же кровоизлияниями в паренхиму при инфекции, вызванной *Escherichia coli* или видами *Proteus* [93, 105]. Малакоплакия и мегалоцитарный интерстициальный нефрит имеют те же клинические проявления и встречаются в тех же ситуациях, что и ксантогранулематозный пиелонефрит, и обусловлены ненормальным ответом организма. При этих забо-

леваниях макрофаги не могут полностью переварить бактерии [50, 92].

Морфологические изменения. При рефлюкс-нефропатии макроскопически определяются сморщивание на полюсах почек и расширенные чашечки, покрытые истонченной паренхимой, а также широкие рубцы с втяжением. Оставшаяся часть почки может быть нормальной или имеет зернистую поверхность, что связано с ишемией. При ХИН, связанном с обструкцией, выявляется диффузное расширение чашечек с истончением коры, могут встречаться камни. Поверхность почек гладкая или мелкозернистая с поверхностными рубцами.

При микроскопическом исследовании в почках с ХИН любой этиологии выявляются значительные области фиброза интерстиция с атрофией канальцев, в более тяжелых случаях — очаги «выпадения» (исчезновения) канальцев. Может встречаться «тиреоидизация» — форма атрофии канальцев, при которой расширенные канальцы выстланы уплощенным эпителием и их просветы заполнены цилиндрами. Могут быть разрывы некоторых канальцев с выходом белка Тамм—Хорсфалла в интерстиций. В интерстиции — мононуклеарные лейкоциты, включая лимфоциты, моноциты, макрофаги и плазматические клетки, как правило, в больших количествах, иногда с лимфоидными фолликулами.

Если есть активная инфекция, могут быть нейтрофилы и немного эозинофилов. При рефлюксе или обструкции — мононуклеарное воспаление, фиброз и гипертрофия гладких мышц вовлеченных чашечек, гиперплазия, а также железистая или плоскоклеточная метаплазия переходного эпителия. При рефлюкс-нефропатии видна четкая граница между сморщенной и сохранившейся почечной паренхимой, при обструкции — диффузный фиброз и атрофия. В артериях и артериолах часто встречаются изменения, характерные для нефросклероза: фиброз интимы, гипертрофия меди и гиалиноз стенок артериол. В клубочках — ишемические изменения: сморщивание и спадение петель капилляров, перигломерулярный фиброз, часто — белок Тамм—Хорсфалла в мочевом пространстве, особенно при обструкции. Сохранившиеся клубочки гипертрофированы, нередко можно найти фокально-сегментарный гломерулосклероз (имеется в виду не заболевание, а описательный термин, который означает наличие сегментарного склероза в некоторых клубочках). Данные иммунофлюоресцентной и электронной микроскопии не дают дополнительной информации для диагноза.

При лекарственном ХИН лейкоцитов может быть меньше, особенно при ХИН, связанном с

Таблица 7

Причины хронического интерстициального нефрита

Обструкция*
Рефлюкс*
Бактериальная инфекция
Синдром Шегрена
Лекарства (препараты лития, нестероидные противовоспалительные**)
Балканская нефропатия
Радиация
Ювенильный нефронофтиз
Наследственный

* Обычно в сочетании с инфекцией.

** Нестероидные противовоспалительные препараты чаще вызывают папиллярный некроз.

Таблица 8

Причины папиллярного некроза

Злоупотребление анальгетиками
Острый инфекционный интерстициальный нефрит
Серповидно-клеточная анемия
Нестероидные противовоспалительные препараты
Сахарный диабет
Обструкция

литием. При радиационном нефрите встречается также поражение клубочков с выраженным мезангиолизисом, напоминающее тромботическую микроангиопатию [9].

При ксантогранулематозном пиелонефрите макроскопически видны мягкие желтые узелки и полости в истонченной паренхиме, особенно вокруг чашечек, часто с образованием камней. При наличии обструкции чашечки расширены. При микроскопическом исследовании в интерстиции много макрофагов с пенистой цитоплазмой, расположенных диффузно и в виде скоплений, могут быть кристаллы холестерина и гранулемы, плазматические клетки и лимфоциты в разных количествах, если есть активная инфекция, иногда видны нейтрофилы. Может быть значительная деструкция ткани с некрозом всех структур почки и формированием грануляционной ткани, этот процесс может распространяться в окружающую почку ткани.

При малакоплакии и мегалоцитарном интерстициальном нефрите поражение чаще двустороннее. Почки увеличены, видны желтые узелки в корковом и мозговом веществе, реже в почечных лоханках, хотя процесс может быть ограничен только лоханкой. При малакоплакии почка инфильтрирована большими гистиоцитами с PAS-положительной цитоплазмой (клетки von Hansemann) и пластинчато-кальцифицированными тельцами, содержащими железо и кальций (тельца Michaelis—Gutmann). Может быть немного пенистых макрофагов. При мегалоцитарном интерстициальном нефрите наблю-

дается сходная картина, но нет телец Michaelis—Gutmann в больших гистиоцитах и сохраняется больше клубочков.

Дифференциальный диагноз. Диагноз хронического интерстициального нефрита нетруден, гораздо сложнее установить причину заболевания. На макропрепаратах при аутопсии и нефрэктомии в диагностике ХИН, связанного с рефлюксом, помогают такие признаки, как деформация чашечек и лоханок за счет сморщивания, при гистологическом исследовании — воспаление, а также белок Тамм—Хорсфалла в мочевом пространстве клубочков. При лекарственном и радиационном интерстициальном нефрите воспаление может быть выражено меньше, чем при ХИН, связанном с инфекцией. Ксантогранулематозный пиелонефрит и другие варианты могут при макроскопическом исследовании выглядеть как карцинома, но микроскопически между ними есть четкие различия. Могут помочь также данные рентгенологического и радиологического исследования и, как при всех заболеваниях почек, клинико-морфологические сопоставления.

Клинические проявления. При двустороннем поражении может быть некоторая степень почечной недостаточности. Важно определить причину ХИН, потому что это влияет на лечение и прогноз. Если в основе лежат обструкция или рефлюкс, в анамнезе могут быть указания на наличие камней или инфекцию мочевых путей в детстве. Рефлюкс-нефропатия — заболевание детского возраста, и повреждение почек, вероятно, возникает в первые 5 лет жизни, выявлена наследственная предрасположенность, связанная с локусами A9, B12 и W15 основного комплекса гистосовместимости. При активной инфекции больных беспокоит: боль в боку, лихорадка, недомогание и, возможно, проявления почечной недостаточности. При развитии нефросклероза и фокально-сегментарного гломерулосклероза (используется здесь как описательный термин, а не как название заболевания) как осложнения интерстициального нефрита встречаются артериальная гипертензия и протеинурия нефротического уровня. Первым проявлением ХИН при малакоплакии, реже при мегалоцитарном интерстициальном нефрите бывает острая почечная недостаточность. Лечение включает антибиотики при активной инфекции, коррекцию рефлюкса или обструкции, если они все еще есть, и медикаментозное воздействие на причину заболевания. При ксантогранулематозном пиелонефрите и обструкции с хронической почечной недостаточностью необходима нефрэктомия.

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ТОКСИЧЕСКОЕ ПОРАЖЕНИЕ ПОЧЕК

ОСТРЫЙ НЕКРОЗ КАНАЛЬЦЕВ

Острый некроз канальцев — обратимое повреждение эпителия канальцев, клинически проявляющееся острой почечной недостаточностью. Выделяют две формы острого некроза канальцев — ишемическую и токсическую. Ишемическая форма обычно возникает в результате нарушения периферической микроциркуляции, приводящего к снижению перфузии почек, а токсическая форма — в результате непосредственного воздействия различных химических веществ и соединений (лекарственных препаратов, факторов окружающей среды, промышленных) на эпителий канальцев [17].

Этиология и патогенез. Ишемическая форма острого некроза канальцев возникает при острой и выраженной гипоперфузии почек вследствие нарушения периферической микроциркуляции или гиповолемии. Это бывает обычно при сепсисе, выраженной дегидратации после тяжелой диареи, при травмах с большой кровопотерей или снижении внутрисосудистого объема жидкости, при повреждении мышц в результате физического воздействия (раздавливании) с рабдомиолизом и миоглобинурией, при выраженном гемолизе, связанном с переливанием несовместимой крови, при малярии, пароксизмальной миоглобинурии и послеоперационном шоке (табл. 9). При гипоперфузии почек сильнее поражаются канальцы мозгового слоя, в частности эпителий восходящей части петли Генле, который наиболее чувствителен к ишемии [17, 103, 123].

Многие вещества нефротоксичны: лекарства (антибактериальные — аминогликозиды, цефалоспорины, амфотерицин В, сульфаниламиды), тяжелые металлы (ртуть, свинец, платина, литий), рентгеноконтрастные препараты, органические растворители (этиленгликоль, четыреххлористый углерод), некоторые нестероидные противовоспалительные препараты, а также многие другие химические и биологические вещества (табл. 10). Эпителий канальцев особенно чувствителен к токсинам из-за наличия сложной ферментной и транспортной системы для органических кислот и ионов, электрически заряженных клеточных поверхностей для канальцевой реабсорбции и механизмов концентрирования растворенных веществ [8].

Конкретный механизм развития острой почечной недостаточности неизвестен, но выдвинуты четыре гипотезы. Остановимся на них лишь кратко: 1) констрикция артериол вследствие активации системы ренин—ангиотензин

или освобождения эндотелина, тромбосанов, ренина и других агентов по механизму тубулогломерулярной обратной связи; 2) обструкция канальцев цилиндрами, слущенными клетками и клеточным детритом; 3) выход содержимого канальцев через поврежденные клетки в интерстиций; 4) возможное прямое влияние уремических токсинов на ультрафильтрацию в клубочковых капиллярах [8, 12, 16, 17, 103, 123].

Морфологические изменения. Микроскопические изменения при остром некрозе канальцев лучше выявляются на биопсийном материале, чем на аутопсии, где наслаиваются изменения эпителия канальцев, вызванные аутолизом, что затрудняет их оценку и делает диагностику на посмертном материале практически невозможной.

При макроскопическом исследовании — умеренное увеличение почек, бледный корковый слой и гиперемизированный мозговой.

При ишемической форме острого некроза канальцев ведущими, но ни в коем случае не единственными, являются изменения эпителия канальцев. Основной признак — утрата (отсутствие окрашивания) щеточной каймы, что лучше всего выявляется при окраске PAS (ШИК-реакции). Эпителий канальцев уплощен, просветы относительно расширены. В результате проксимальные канальцы теряют свои отличительные признаки и становятся похожими на дистальные. В дистальных канальцах эпителий тоже уплощен, и просветы расширены. Некроз отдельных клеток канальцевого эпителия со слущиванием (десквамацией) их в просвет канальца. Место, где была некротизированная клетка, выглядит как локальный дефект эпителия, выстилающего канал. Это было названо феноменом незамещения, хотя нет убедительных данных, что утраченные клетки не замещаются. Мозговой слой особенно чувствителен к ишемии из-за относительно маленького кровотока по сравнению с корковым слоем, и поэтому канальцы мозгового слоя могут быть повреждены сильнее. В корковом слое одни канальцы могут быть поражены больше, чем другие. Изменения часто выявляются и в эпителии толстой восходящей части петли Генле, и некоторые исследователи даже считают, что острое повреждение этих клеток могло бы объяснить все функциональные изменения почек при остром некрозе канальцев [16–18]. Слущенные клетки, клеточный детрит и преципитировавший белок Тамм—Хорсфалла образуют цилиндры в дистальных канальцах. Разрывы стенок канальцев и утечка их содержимого в окружающий интерстиций встречаются редко. Иногда с массами белка Тамм—Хорсфалла в интерстиции могут быть связаны очаговые ско-

Таблица 9

Причины ишемического острого некроза канальцев

Шок
Травма
Краш-синдром (синдром длительного сдавления)
Ожоги
Нетравматический рабдомиолиз
Сепсис
Кровотечение Послеродовое Во время операции, после операции
Кардиогенный шок
Гепаторенальный синдром

Таблица 10

Причины токсического острого некроза канальцев

Тяжелые металлы
Ртуть
Висмут
Золото
Хром
Уран
Мышьяк
Органические растворители
Тетрахлорид углерода
Этиленгликоль
Инсектициды
Антибиотики
Аминогликозиды, сульфаниламиды
Нестероидные противовоспалительные препараты
Анестетики
Химиотерапия злокачественных опухолей
Рентгеноконтрастные препараты
Отравление грибами
Отравление рыбой, рыбным желчным пузырем

пления мононуклеарных лейкоцитов и плохо различимые гранулемы. При разрешении процесса, приведшего к острой почечной недостаточности, в клетках эпителия канальцев появляются базофильное окрашивание цитоплазмы и фигуры митоза, иногда встречается канальцевая метаплазия [124] (тубуляризация) клеток париетального эпителия, выстилающих базальную мембрану Боуеновой капсулы. Может быть слабовыраженный отек интерстиция и воспалительный инфильтрат из лимфоцитов и моноцитов. Одно из наиболее интересных изменений — аккумуляция большого числа ядросодержащих клеток в прямых сосудах (vasa recta) мозгового слоя. Это лимфоциты, моноциты, плазматические клетки и предшественники гранулоцитов, которые скапливаются здесь в гораздо больших количествах, чем в других со-

судах. Выявление их в аутопсийном материале, где многие описанные выше тонкие изменения эпителия канальцев «заслонены» аутолизом, может расцениваться в пользу острого некроза канальцев при наличии соответствующих клинических проявлений [11, 123].

При токсическом остром некрозе канальцев морфологические изменения могут быть различными в зависимости от агента. При отравлении ртутью (HgCl_2) наблюдается некроз почти всего эпителия проксимальных канальцев, который проходит при выздоровлении больного. При острой почечной недостаточности, вызванной литием, практически нет морфологических изменений эпителия канальцев. Между этими двумя крайностями лежит большинство токсинов, вызывающих повреждение эпителия различной степени выраженности, и может не быть корреляции с клиническими данными. При почечной недостаточности, вызванной аминогликозидами, клетки проксимальных канальцев часто содержат миелиновые тельца (лизосомы с концентрическими слоистыми включениями). Эти структуры являются показателями клеточного повреждения, но здесь нет корреляции с функцией почек. Миелиновые тельца могут служить маркерами лечения аминогликозидами. Интересную картину можно наблюдать у больных при отравлении этиленгликолем (антифризом) [35]. Кроме выраженного поражения канальцев по типу острого ишемического некроза, определяются многочисленные кристаллы оксалатов в просветах канальцев. Их гораздо больше, чем можно было бы ожидать просто при почечной недостаточности, и они представляют собой метаболит этиленгликоля [32].

Дифференциальный диагноз. Микроскопические проявления острого некроза канальцев могут встречаться либо самостоятельно, либо в сочетании с другой нефропатией, либо как ее осложнение. Как было описано выше, при остром некрозе канальцев обычно бывает отек интерстиция с небольшим воспалением, и при более выраженной лейкоцитарной инфильтрации острый некроз канальцев трудно отличить от острого интерстициального нефрита (особенно связанного с гиперчувствительностью к лекарствам). Поэтому иногда невозможно оценить, являются найденные изменения острым канальцевым некрозом или острым интерстициальным нефритом, в таких случаях используют термин «острый тубулоинтерстициальный нефрит».

Клинические проявления. Клиническое проявление острого некроза канальцев — острая почечная недостаточность. Первые симптомы связаны со снижением азотвыделительной

функции почек (повышение в крови уровня азота мочевины и креатинина), может быть незначительное уменьшение количества мочи (неолигурическая острая почечная недостаточность). Неолигурическая форма встречается примерно в 30% всех случаев и обычно бывает при остром некрозе канальцев лекарственного происхождения. Во второй фазе острой почечной недостаточности может развиваться выраженная олигурия или анурия, нарушение баланса жидкости и электролитов, а также уремия. В таких случаях необходим гемодиализ. В фазе выздоровления возрастает выделение мочи, часто в значительной степени, сохраняется нестабильность электролитного и кислотно-основного равновесия, нормализуется креатинин крови [17].

Окончательный прогноз при остром некрозе канальцев зависит преимущественно от вызвавшей его причины и от состояния других жизненно важных органов. Функция почек может вернуться к исходной или почти к исходной, значительное необратимое снижение функции возникает редко [17].

ДИАБЕТИЧЕСКАЯ НЕФРОПАТИЯ

Под термином диабетическая нефропатия подразумевают поражение почек, связанное с сахарным диабетом, включая клубочковые, сосудистые и тубулоинтерстициальные изменения [51]. Основные признаки: в клубочках — диффузное или нодулярное (в виде узелков) увеличение мезангиального матрикса с утолщением базальных мембран капилляров, отложением белков плазмы в стенках афферентных и эфферентных артериол; тубулоинтерстициальные изменения — атрофия канальцев и фиброз интерстиция различной степени выраженности. Часто бывает нефросклероз как следствие артериосклероза. Отложение иммунных комплексов нехарактерно для диабетической нефропатии.

Диабетический гломерулосклероз — повреждение клубочков, характерное для диабетической нефропатии, может быть диффузным и нодулярным, но клинические проявления в зависимости от этого не различаются. Какой-либо другой классификации диабетического поражения почек нет.

Этиология и патогенез. Патогенез диабетического гломерулосклероза не совсем ясен, однако выявлено много факторов, приводящих к гипертрофии клубочков, ухудшению функции почек и к их сморщиванию. В «диабетическом окружении» происходит гликозилирование белков, включая и белки экстрацеллюлярного матрикса клубочков [115]. В клубочках накапливаются конечные продукты гликозилирования,

идет повышенный синтез измененного коллагена, снижена деградация экстрацеллюлярного матрикса [20, 100, 114]. Все это приводит к расширению матрикса, кроме того, гликозилированные белки взаимодействуют с лейкоцитами, вызывая освобождение цитокинов и способствуя росту и гипертрофии клубочков [76]. Гемодинамические изменения у больных диабетом — увеличение скорости клубочковой фильтрации и почечного плазмотока на ранних стадиях заболевания с последующим повышением давления в клубочковых капиллярах приводят к повреждению клубочков [67, 136] и далее к гломерулосклерозу. Микроангиопатии способствуют развитию тубулоинтерстициальных изменений. При повышении артериального давления происходит инсудация белков плазмы в стенки артериол, утолщение стенок и сужение просветов артериол, и развивается ишемическое повреждение почек. Все описанные выше факторы в совокупности вызывают повреждение почек, но относительный вклад каждого из них неизвестен.

Морфологические изменения. На ранних стадиях заболевания почки макроскопически увеличены, поверхность гладкая, у больных с нефротическим синдромом почки часто большие и отечные. По мере прогрессирования заболевания и появления артериальной гипертензии размеры почек уменьшаются, почки сморщиваются, поверхность их становится зернистой, с разбросанными субкапсулярными рубцами. Если есть инфекция, можно увидеть абсцессы, как описано в разделе об остром инфекционном интерстициальном нефрите, может быть папиллярный некроз [57].

При световой микроскопии может быть разная картина в зависимости от степени поражения почек и наличия осложнений. В начале заболевания базальные мембраны капилляров клубочков могут быть утолщены, и может не быть заметного расширения мезангиального матрикса. По мере прогрессирования поражения почек появляется диффузное (во всех клубочках) увеличение мезангиального матрикса, часто со слабо выраженной гиперклеточностью мезангия, встречается мезангиолизис. Диффузное повреждение может сопровождаться увеличением мезангиального матрикса в виде узелков (узелки Kimmelstiel—Wilson) [74]. Когда есть узелки, все клубочки выглядят по-разному: одни клубочки с узелками, другие без, может быть разное число узелков в клубочке, разные размеры узелков. Со временем мезангиальный матрикс может заместиться коллагеном. Мезангиальные узелки часто сочетаются с микроаневризмами капилляров, которые, видимо, образуются в результате отделения мезангия от ба-

зальной мембраны. Еще один признак — «гиалиновые капли» — образования, расположенные на внутренней стороне Боуеновой капсулы и состоящие из материала белков плазмы. Этот признак неспецифичен для диабетического гломерулосклероза. Наряду с описанными изменениями встречается сегментарный склероз клубочков — спавшиеся петли капилляров, пенистые клетки, сращения с Боуеновой капсулой, инсудативные изменения («фибриновые шапочки»). В клубочках могут быть также ишемические изменения — утолщенные и частично спавшиеся петли капилляров, перигломерулярный фиброз.

Основное поражение сосудов — гиалиноз (отложение белков плазмы) стенок афферентных и эфферентных артериол. Если срез прошел через экватор клубочка, то видны обе артериолы. Также часто встречается гипертрофия мышечного слоя артерий и артериол, фиброз интимы артерий — как при нефросклерозе. Выраженность атрофии канальцев и фиброза интерстиция пропорциональна тяжести клубочкового и сосудистого повреждения. У больных с нефротическим синдромом клетки канальцевого эпителия содержат капли реабсорбированного белка и липидные вакуоли. Уникальным для сахарного диабета является признак Armanni—Ebstein — клетки эпителия проксимальных канальцев увеличены и содержат капли гликогена, но сейчас в результате улучшения лечения диабета этот признак практически не встречается.

При иммунофлюоресцентной микроскопии выявляются «псевдолинейные» отложения IgG и альбумина вдоль базальных мембран капилляров клубочков и базальных мембран канальцев. В склерозированных сегментах клубочков могут быть отложения IgM и компонента. Стенки артериол окрашиваются на IgM и компонент, что соответствует отложениям белков плазмы.

При электронной микроскопии видны значительно утолщенные базальные мембраны клубочковых капилляров, имеющие однородную или фибриллярную структуру [78]. Ножковидные отростки подоцитов слиты, в зонах сегментарного склероза могут быть отделены от базальной мембраны. Мезангиальный матрикс расширен, бывает мезангиолизис, приводящий к формированию микроаневризм. Встречаются субэндотелиально электронно-плотные массы, представляющие собой инсудативные изменения, но типичных электронно-плотных депозитов (иммунных комплексов) нет.

Дифференциальный диагноз. Дифференциальный диагноз при диабетическом поражении почек следует проводить с другими нодулярны-

Таблица 11

Нодулярные (узелковые) и лобулярные изменения клубочков

Заболевание	Чем образованы узелки	Окрашивание		Клеточность
		PAS	Трихром	
Диабетический гломерулосклероз Болезнь отложения легких цепей Амилоидоз	Мезангиальный матрикс	Положительное	Синее	Гипоклеточность
	Измененные легкие цепи	Положительное	Синее	Нормо- и гипоклеточность
	Амилоид	Отрицательное	Бледно-синее	Гипоклеточность
Мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит	Мезангиальные клетки	Смешанное	Смешанное или синее	Гиперклеточность
	Иммунные отложения	Положительное и отрицательное	Ржавое или фуксино-фильное	

ми или лобулярными изменениями: амилоидозом, болезнью легких цепей и мембранозно-пролиферативным гломерулонефритом I типа (табл. 11). При иммунофлюоресцентной и электронной микроскопии можно выявить признаки, позволяющие различить эти заболевания. У больных диабетом может развиваться вторичное повреждение клубочков, например, мембранозный гломерулонефрит, который часто находят при диабетической нефропатии [134]. При этом иммунные комплексы накладываются на изменения, типичные для диабетического гломерулосклероза.

Клинические проявления. От начала диабета до появления симптомов поражения почек обычно проходит более 10 лет. Сначала появляется небольшая альбуминурия, затем — протеинурия и нефротический синдром с артериальной гипертензией и почечной недостаточностью различной степени: Выраженность диабетической ретинопатии в большинстве случаев отражает степень повреждения почек [29, 106]. Лечение включает контроль и коррекцию артериальной гипертензии и уровня сахара крови. Прием ингибиторов ангиотензин-конвертирующего фермента может отсрочить появление диабетической нефропатии [80].

**ПЛАЗМАКЛЕТОЧНЫЕ ДИСКРАЗИИ
(ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК, ВЫЗВАННОЕ
МОНОКЛОНАЛЬНЫМИ ИММУНОГЛОБУНАМИ)**

В этом разделе мы обсудим поражение почек в результате непосредственного воздействия моноклональных белков (парапротеинов) на паренхиму почек. Однако в связи с нарушением нормального функционирования плазматических клеток и противоопухолевой терапией может возникать также опосредованное поражение почек — инфекция и канальцевый некроз.

Хотя парапротеин может быть представлен и полным иммуноглобулином (тяжелые и легкие цепи) и отдельно тяжелыми или легкими цепями, поражение почек возникает чаще при отложении измененных легких цепей (табл. 12). Моноклональные иммуноглобулины вызывают три заболевания почек: нефропатию Бенс—Джонса, болезнь легких цепей и амилоидоз [126, 128]. Рассмотрим каждое из них отдельно, хотя в почках одного боль-

ного иногда можно выявить признаки двух из них или всех трех одновременно. Тип поражения почек определяется свойствами измененных легких цепей [125].

НЕФРОПАТИЯ БЕНС—ДЖОНСА

Нефропатия Бенс—Джонса — это поражение канальцев, которое встречается у больных с множественной миеломой и характеризуется наличием в просветах канальцев особых цилиндров, состоящих преимущественно из измененных легких цепей, окруженных многоядерными гигантскими клетками инородного тела [13, 121]. Это одно из почечных проявлений множественной миеломы, обычно сопровождающееся острой или хронической почечной недостаточностью.

Этиология и патогенез. Образование цилиндров связано с появлением измененных легких цепей, которые свободно фильтруются в клубочках. Эти легкие цепи частично реабсорбируются клетками проксимальных канальцев и могут вызывать некроз клеток канальцев, так как они тубулотоксичны. Остальные проходят в дистальные отделы нефрона, либо потому что реабсорбтивная способность интактных проксимальных клеток превышена, либо из-за некроза клеток канальцев. В дистальных канальцах белок Бенс—Джонса и белок Тамм—Хорсфалла копреципитируют [13]. Возможно, что белок Бенс—Джонса может преципитировать и сам, так как характерные цилиндры можно найти и в проксимальных канальцах, и даже в полости Боуеновой капсулы. Вероятно, вследствие токсического действия легких цепей возникает нарушение целостности стенок канальцев. Через эти дефекты моноциты из интерстиция мигрируют в канальцы, окружают цилиндры и,

сливаясь, образуют многоядерные гигантские клетки. Цилиндры, которые бывают достаточно большими, и скопление клеток в просветах канальцев приводят к обструкции отдельных нефронов. Таким образом, острая почечная недостаточность здесь многофакторная, она может быть обусловлена сочетанием острого некроза канальцев, обструкции нефронов и острого интерстициального нефрита [34].

Морфологические изменения. Макроскопически почки при нефропатии Бенс—Джонса обычно лишь слегка увеличены, главным образом, из-за интерстициального отека и воспаления. При микроскопическом исследовании основной признак — наличие цилиндров в канальцах. При разных способах окраски цилиндры выглядят по-разному: ярко-эозинофильные и преломляющие при окраске гематоксилин-эозином, PAS-негативные, фуксинофильные при трехцветной окраске по Массону. Они неоднородны — в одних видны продолговатые кристаллы, другие многослойные, у некоторых края окрашиваются иначе, чем центр, что может быть связано с образованием амилоида в цилиндре. Кроме того, цилиндры бывают «с трещинами» или фрагментированными на множество кусочков, многие из которых имеют правильные геометрические очертания (прямоугольники, квадраты, параллелограммы). Как было сказано выше, диагностическим признаком служит наличие многоядерных гигантских клеток инородного тела, окружающих цилиндры или их фрагменты. Могут быть разрывы базальных мембран канальцев, вокруг таких канальцев — отек интерстиция с небольшой мононуклеарной инфильтрацией. Со временем может развиваться атрофия канальцев. Цилиндры чаще образуются в дистальных канальцах и собирательных трубочках, но попадают и в проксимальных канальцах, и даже в полостях Боуменовых капсул. При нефропатии Бенс—Джонса цилиндры самые длинные и встречаются в разных отделах нефрона [13, 34, 121].

Состав цилиндров был определен в основном при иммунофлюоресценции. Преобладают измененные легкие цепи, в состав цилиндров входят также неизмененные легкие цепи и белки плазмы (иммуноглобулины, альбумин и другие), окрашивающиеся менее интенсивно. В дистальных отделах нефрона в состав цилиндров входит также белок Тамм—Хорсфалла. При иммунофлюоресценции характерно менее интенсивное окрашивание цилиндров по краям, что не всегда связано с образованием амилоида по периферии, которое в действительности встречается не так часто [13, 121].

При электронной микроскопии цилиндры тоже могут выглядеть по-разному, хотя в своей

Таблица 12

Поражение почек, связанное с парапротеинами

Поражение почек	Парапротеин
Цилиндровая нефропатия Бенс—Джонса	Легкие цепи (λ)
Болезнь отложения легких цепей (системная)	Легкие цепи (κ)
Амилоидоз (системный)	Легкие и тяжелые цепи Тяжелые цепи Легкие цепи (λ VI) Тяжелые цепи

основе все они представлены очень электронно-плотным материалом. Они бывают крупно-гранулярными, мелкогранулярными или гомогенными, могут включать в себя фрагменты цитоплазмы клеток. В состав некоторых цилиндров может входить много бледно окрашиваемых фибрилл, смешанных с плотным матриксом или расположенных по периферии, возможно, это белок Тамм—Хорсфалла, хотя так может выглядеть и амилоид. Для выявления амилоида необходима окраска конго красным на парафиновых срезах [13].

Дифференциальный диагноз. При световой микроскопии фрагментированные цилиндры с трещинами и кристаллами, окруженные гигантскими многоядерными клетками, практически патогномоничны для миеломных цилиндров. И действительно, иногда морфолог, исследующий биоптаты почек, видит эти изменения и диагностирует множественную миелому, когда нет явных клинических и лабораторных данных, указывающих на миелому. Встречаются единичные работы с описанием других заболеваний с подобными морфологическими изменениями почечных канальцев. У одного больного с аденокарциномой поджелудочной железы на аутопсии при световой микроскопии в канальцах были выявлены изменения как при миеломе, но не было проявлений плазматочной дискразии. Описаны несколько больных с лимфопротрофиеративными заболеваниями с изменениями в почках как при миеломе [34].

Клинические проявления. Нефропатия Бенс—Джонса обычно проявляется почечной недостаточностью, как правило, острой, но бывает и хроническая почечная недостаточность. Обычно есть протеинурия, но поскольку легкие цепи не определяются при применении индикаторных полосок, их надо выявлять при помощи иммуноэлектрофореза мочи наряду с определением суточной потери белка. Хотя одно время считали это повреждение необратимым, все же уменьшение количества циркулирующих и фильтрующихся легких цепей посредством химиотерапии и в некоторых случаях плазмафе-

реза приводит к улучшению функции почек и очищению от цилиндров [33, 128].

БОЛЕЗНЬ ЛЕГКИХ ЦЕПЕЙ

Болезнь легких цепей — системное заболевание, при котором измененные легкие цепи откладываются во всех базальных мембранах и в экстрацеллюлярном матриксе. В почках они располагаются в основном в базальных мембранах клубочков и канальцев, а также в мезангиальном матриксе, чаще — каппа-цепи [128]. Описаны отложение молекул интактного моноклонального иммуноглобулина (легкой и тяжелой цепи) и отдельное отложение тяжелой цепи. Следовательно, болезнь названа неточно, правильнее было бы назвать ее болезнью отложения моноклональных иммуноглобулинов [24].

Это системное заболевание считается «метаболическим» и по сути аналогично AL-амилоидозу.

Этиология и патогенез. Болезнь легких цепей является результатом неиммунного отложения моноклональных легких цепей и возникает при нарушении функции плазматических клеток и продукции ими измененных легких цепей. Наличие множественной миеломы не обязательно. По-видимому, более чем у 60% больных есть скрытая миелома, у остальных — либо плазмацитоз, либо нормальное количество и нормальное строение плазматических клеток, но выявляются повышение синтеза иммуноглобулинов и избыточная продукция легких цепей [48]. Неизвестно, почему измененные легкие цепи связываются с тканью, хотя исследованы многие их свойства, включая размеры, гликозилирование, молекулярную массу и изoeлектрическую точку. Способность к связыванию присуща скорее легкой цепи, чем экстрацеллюлярному матриксу [31, 113, 122, 125, 128].

Морфологические изменения. Чтобы поставить диагноз, необходим иммуногистохимический анализ методом иммунофлюоресценции на нефиксированной ткани. При световой и электронной микроскопии может не быть признаков, указывающих на это заболевание. Набор реактивов, используемых при иммунофлюоресценции, должен включать антисыворотку к обеим легким цепям. Характерно линейное окрашивание всех базальных мембран на легкие цепи, причем базальные мембраны канальцев окрашиваются более интенсивно, чем базальные мембраны клубочков и мезангиальный матрикс. При световой микроскопии встречаются разные изменения. Базальные мембраны канальцев могут быть утолщенными и двухслойными, наружный слой представляет собой отложение легких цепей. Клубочки могут выглядеть нормальными или с нодулярным увеличе-

нием мезангиального матрикса без гиперклеточности, что практически неотличимо от диабетического нодулярного гломерулосклероза. Обычны также микроаневризмы капилляров, что тоже подчеркивает сходный морфогенез [122]. Изменения в клубочках могут быть похожи также на мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит, фокально-сегментарный гломерулосклероз, встречаются полулуния [33, 63, 102, 108].

При электронной микроскопии видны электронно-плотные гранулярные «депозиты» в базальных мембранах клубочков, в мезангиальном матриксе и вдоль наружных сторон базальных мембран канальцев. В некоторых препаратах нет депозитов ни в канальцах, ни в клубочках. В клубочках часто встречается слияние ножковых отростков подоцитов. Поскольку может не быть изменений и при световой, и при электронной микроскопии, то единственным способом диагностики является иммунофлюоресцентная микроскопия. Практически все диагностические лаборатории применяют готовую антисыворотку для иммунофлюоресценции, в связи с чем следует учитывать, что иногда связанная с тканью легкая цепь может быть достаточно измененной, но не связывается антисывороткой.

Дифференциальный диагноз. Если бы всегда сохранялись антигенные свойства измененной легкой цепи и если бы все лаборатории, исследующие биоптаты почек, рутинно использовали анти-каппа и анти-лямбда-антисыворотку, то нечего было бы и обсуждать, потому что нет болезни, кроме плазматочной дискразии, характеризующихся монотипным экстрацеллюлярным отложением легких цепей. Если же начинать со световой микроскопии, то следует дифференцировать с несколькими заболеваниями, прежде всего — с диабетическим гломерулосклерозом. Надо исключать и другие гломерулопатии, например, мезангиально-пролиферативный гломерулонефрит и мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит (см. табл. 12). Ключевой является иммунофлюоресцентная микроскопия.

Клинические проявления. Проявления со стороны почек — высокая протеинурия (включая легкие цепи, но не ограниченная ими) и почечная недостаточность [121, 128]. Хотя это системное заболевание, но поражение почек обычно наиболее значимо. Клинические проявления могут быть связаны с вовлечением сердца и печени [108]. Как было отмечено выше, не у всех больных при появлении поражения почек выявляется множественная миелома, но у большинства определяются свободные легкие цепи в моче или сыворотке. Снижение функции почек развивается в течение нескольких

лет. Лечение (химиотерапия, иногда плазмаферез) направлено на уменьшение продукции легких цепей и отложения их в тканях. Если продукция измененных легких цепей продолжается, болезнь рецидивирует в пересаженной почке [128].

AL-АМИЛОИДОЗ

Здесь мы не будем подробно рассматривать AL-амилоидоз, так как его морфологические проявления практически неотличимы от поражения почек при других формах амилоидоза, особенно AA-амилоидоза.

КРИОГЛОБУЛИНЕМИЯ

Криоглобулины — это белки плазмы, которые обратимо преципитируют (осаждаются) при низких температурах. Криоглобулинемический гломерулонефрит — повреждение почек, которое возникает в ответ на отложение криоглобулинов в сосудах почек, в частности в клубочковых капиллярах, проявляется воспалением, гиперклеточностью мезангия и интерпозицией мезангиальных клеток и моноцитов в стенки капилляров.

Выделяют три типа криоглобулинов — I, II и III [19] (табл. 13). I тип представлен моноклональными иммуноглобулинами, встречается нечасто, с ним связаны плазматочные дискразии, в том числе множественная миелома. Ко II типу относят эссенциальные смешанные криоглобулины, и они наиболее часто связаны с заболеванием почек. Они состоят из поликлонального IgG и вторичного моноклонального IgM, обычно с каппа легкой цепью, со свойствами ревматоидного фактора [94]. Эти иммуноглобулины выявляются при инфекциях, заболеваниях соединительной ткани и лимфомах, хотя в $1/3$ случаев связанное с ними заболевание классифицируется как эссенциальная смешанная криоглобулинемия без явной причины [135]. III тип представлен поликлональным IgG и антиIgG-антителом. Это самый редкий тип, выявляется при коллагеново-сосудистых заболеваниях и хронических инфекциях.

Этиология и патогенез. Почти все криоглобулины, вызывающие поражение почек, относятся ко II (смешанному) типу. В 30% случаев не удается выявить причину заболевания, тогда это называют эссенциальной смешанной криоглобулинемией. В остальных случаях установлена связь с В-клеточными пролиферативными заболеваниями или инфекциями, в частности с гепатитом В и С. Вероятно, гепатит С вызывает наибольшее число криоглобулинемий этого типа [3]. IgG может быть связан с антигеном

Таблица 13

Заболевания, связанные с разными типами криоглобулинов

Тип I	Моноклональный иммуноглобулин Плазматочные дискразии
Тип II	Поликлональный IgG, моноклональный IgM Инфекции Аутоиммунные заболевания Лимфомы Идиопатические
Тип III	Поликлональный IgG, поликлональный анти-IgG Аутоиммунные заболевания Хронические инфекции

или являться анти-идиотипическим антителом против IgM [52] или же IgM может реагировать с Fc- или Fab-фрагментами IgG. Повреждение почек при криоглобулинемии вторично по отношению к отложению криоглобулинов сыровотки в клубочках. Не до конца ясно, какие физико-химические свойства вызывают криопреципитацию, возможно, что повышенная концентрация криоглобулинов при клубочковой фильтрации способствует их преципитации в почке. Криопреципитаты активируют комплемент и действуют как иммунные комплексы, приводя к инфильтрации клубочков лейкоцитами [28]. Эти клетки, в частности моноциты, активированы и часто содержат криоглобулины во вторичных лизосомах. Дальнейшее повреждение клубочков возникает при освобождении содержимого лизосом и радикалов кислорода активированными лейкоцитами.

Морфологические изменения. Клубочки — наиболее пораженный отдел почки и при световой микроскопии выглядят как при мембранозно-пролиферативном гломерулонефрите с четко выраженной лобулярностью и гиперклеточностью мезангия. Просветы капилляров часто закрыты из-за выраженной инфильтрации мононуклеарными лейкоцитами, особенно моноцитами, которых при криоглобулинемии в клубочках больше, чем при любых других гломерулопатиях [43]. В просветах клубочковых капилляров встречаются тромбы, состоящие из «белков плазмы», они фуксинофильны и PAS-положительны и представляют собой отложения криоглобулинов. Стенки многих капилляров имеют двойной контур. Может быть немного полулуний, в подоцитах видны капли реабсорбированного белка. Приблизительно в $1/3$ случаев криоглобулины откладываются в артериях и артериолах, вызывая васкулит. При тромбозе просветов и некрозе сосудов в их стенках могут быть моноциты и нейтрофилы. Бывает некроз канальцев разной степени выраженности, отек

интерстиция с моноклеарным воспалительным инфильтратом.

При иммунофлюоресцентной микроскопии — окрашивание петель клубочковых капилляров и тромбов из белков плазмы в их просветах на иммуноглобулины, состоящие из криоглобулинов, обычно IgG и IgM [130], которое часто сопровождается отложением C3 и легких цепей. Отложения в петлях капилляров гранулярные, больше на периферии, тромбы в просветах капилляров выглядят как глыбчатые отложения. Выявляется аналогичное окрашивание стенок артерий и артериол при отложении в них криоглобулинов.

При электронной микроскопии криоглобулины выглядят как электронно-плотный материал с искривленной цилиндрической или кольцевой субструктурой размером от 2,5 до 3 нм в диаметре [95], расположенный в субэндотелиальных областях, в тромбах и в пораженных сосудах. Подобный материал реже встречается в мезангиальных областях, прилежащих к просветам капилляров, его также можно увидеть во вторичных лизосомах моноцитов, поглотивших криоглобулин. Видна миграция мезангиальных клеток и интерпозиция их в стенки капилляров, а также интерпозиция цитоплазмы и ядер моноцитов в стенки капилляров с субэндотелиальным отложением материала базальной мембраны и образованием двойного контура петель капилляров. Видны слияние ножковых отростков подоцитов и капли реабсорбированного белка в цитоплазме этих клеток.

Дифференциальный диагноз. При световой микроскопии клубочки похожи на мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит I типа, болезнь легких цепей и диффузный волчаночный гломерулонефрит. Среди этих трех заболеваний тромбы в просветах капилляров наблюдаются только при волчанке, но они не PAS-положительные. Постинфекционный гломерулонефрит имеет сравнимую степень гиперклеточности в просветах клубочков, но лейкоциты наиболее часто представлены нейтрофилами. При иммунофлюоресцентной микроскопии при криоглобулинемии нет отложений C1q, характерных для волчанки и отложений C3, преобладающих при постинфекционном гломерулонефрите. Нахождение при электронной микроскопии типичных цилиндрических субструктур, главным образом, в субэндотелиальных депозитах, практически патогномонично для криоглобулинов.

Клинические проявления. У больных со смешанной криоглобулинемией обычно бывает пурпура, связанная с отложением криоглобулинов в мелких сосудах, часто артралгии и артериальная гипертензия. Вовлечение почек встре-

чается у 20—60 % больных, у 1/4 больных проявляется нефротическим синдромом, у другой четверти — острым нефритом или почечной недостаточностью, у остальных — протеинурией и гематурией различной степени [37]. Уровень комплемента низкий, особенно C4, повышен ревматоидный фактор. Лечение — плазмаферез с целью удаления криоглобулинов, а также лечение вызвавшего криоглобулинемию заболевания, например гепатита С. При эссенциальной смешанной криоглобулинемии прибегают к лечению кортикостероидами, цитостатиками, коррекции артериальной гипертензии.

ДРУГИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

ПРИБРЕТЕННАЯ КИСТОЗНАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК

Приобретенная кистозная болезнь почек является осложнением многих форм умеренно выраженных или далеко зашедших структурных повреждений почки с различной степенью сморщивания. Типично появление кист, гиперплазии эпителия канальцев и часто опухолей, иногда злокачественных. Описанные изменения наиболее выражены у больных на длительном гемодиализе. В отличие от других форм кистозных болезней почек, наследственных или врожденных, приобретенная кистозная болезнь почек возникает после многих (или большинства) хронических заболеваний почек [40].

Этиология и патогенез. Причина неизвестна, хотя появление кист и опухолей связано с длительностью заболевания почек и азотемии, наиболее явно приобретенная кистозная болезнь почек проявляется у больных на гемодиализе. Следует отметить, что в первых сообщениях об этом заболевании в «современную эру» подчеркивалась его связь с диализом, который расценивался как причина заболевания, но как было сказано выше, кистозные изменения возникают в связи со сморщиванием почек. Согласно одной из теорий, какой-то фактор или несколько факторов, продуцируемых в ответ на продолжающуюся потерю функционирующей массы почек, вызывают увеличение канальцев с гиперплазией клеток, образование кист и рост почек, эти факторы не удаляются гемодиализом, чем можно объяснить «расцвет» заболевания у больных на диализе. Природа этих факторов не ясна [54].

Замечено, что кисты возникают во всех сегментах нефрона, гиперплазия и опухоли тоже могут иметь различное происхождение [38]. Большинство опухолей возникают внутри кист, хотя опухоли могут возникать и в толще паренхимы [30].

Морфологические изменения. По определению, приобретенная кистозная болезнь почек

предшествует какое-либо первичное хроническое заболевание почек. Аутосомно-доминантный (взрослый) поликистоз почек сюда не входит, хотя у этих больных, вероятно, может наложиться и приобретенная кистозная болезнь.

Макроскопически на ранних стадиях заболевания изменения в почках представлены начальным сморщиванием и несколькими или множественными кистами, разбросанными в паренхиме под капсулой, в корковом и в мозговом слое [68, 69]. Было предложено считать диагностически значимым наличие минимум пяти кист [55]. Размеры кист — от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров в диаметре. На более поздних стадиях кисты более многочисленны, и размеры почек могут быть увеличены. Часто кисты содержат прозрачную жидкость, иногда — свежую или старую кровь [94]. Приблизительно в 20% почек «скрыты» опухоли, которые представлены маленькими желтыми или бело-желтыми образованиями в корковом слое или более крупными опухолями, возникающими либо внутри кист в виде полиповидных масс или в толще паренхимы. Предложено считать опухоли более 1 см в диаметре фактически и потенциально злокачественными [68–70].

При микроскопическом исследовании видно, что кисты выложены низким кубическим эпителием. Некоторые кисты выложены гиперплазированными клетками, и в них часто встречается папиллярная гиперплазия. В более крупных кистах могут скрываться папиллярные опухоли, имеющие те же микроскопические характеристики, что и подобные опухоли, возникающие вне связи с приобретенной кистозной болезнью почек. Точно так же опухоли, возникающие в толще паренхимы, морфологически сходны с аналогичными опухолями в некистозных почках [30].

При полностью развившейся приобретенной кистозной болезни паренхима почек выглядит как при терминальной почке — глобальный, иногда сегментарный склероз клубочков, выраженная атрофия канальцев и фиброз интерстиция с инфильтрацией лимфоцитами различной степени выраженности, значительное утолщение стенок артерий с сужением просветов. Может быть кальцификация канальцев и клубочков, в канальцах и интерстиции встречаются оксалаты.

Дифференциальный диагноз. Основное заболевание, с которым следует дифференцировать приобретенную кистозную болезнь почек, это аутосомный доминантный (взрослый) поликистоз почек. Надо ориентироваться на историю заболевания — найти доказательства того, что до появления кист было некистозное заболева-

ние почек, а также выяснить, были ли случаи поликистоза у родственников. В целом, при генетически обусловленном поликистозе почки крупнее и в них, видимо, гораздо реже скрываются опухоли. При микроскопическом исследовании при приобретенной кистозной болезни чаще встречается гиперплазия и атипия эпителия кист, а также могут быть остаточные проявления предшествовавшего заболевания почек, например, различных гломерулопатий, которые редко сочетаются с аутосомным доминантным поликистозом почек.

Клинические проявления. Приобретенная кистозная болезнь может протекать бессимптомно до возникновения одного из двух ее «осложнений» — метастазов почечно-клеточного рака и массивного ретроперитонеального кровотечения или кровотечения из мочевыделительных путей при разрушении растущей кистой стенки артерии. Оба осложнения чаще возникают на поздних стадиях у больных на гемодиализе. Важно установить, есть ли у больного приобретенная кистозная болезнь, особенно перед началом лечения гемодиализом, и периодически проверять при помощи визуализирующих методов исследования, нет ли роста опухолей [14, 70, 71, 83, 91].

ПАТОЛОГИЯ ТРАНСПЛАНТАТОВ ПОЧЕК

Исследование трансплантата почки проводят с целью определить причину острой или хронической недостаточности функции трансплантата и для диагностики гломерулопатий. Рассмотрим наиболее частые повреждения, вызывающие острую и хроническую недостаточность функции трансплантата (табл. 14).

ОСТРАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ТРАНСПЛАНТАТА

Острая недостаточность трансплантата — это повышение креатинина сыворотки за короткое время, обычно за несколько дней или недель, наиболее часто возникает в первые 3 — 6 мес после пересадки, но может случиться в любое время, если, например, больной не принимает препараты, подавляющие отторжение трансплантата.

Причиной острой недостаточности функции трансплантата может быть его острое отторжение, острый некроз канальцев и острое нефротоксическое действие циклоспорина А, реже — вирусная инфекция, инфаркт трансплантата, посттрансплантационное лимфопролиферативное заболевание [44], обструкция и хирургические осложнения, например, лимфоцеле. Острая недостаточность трансплантата может быть обусловлена всеми теми же причинами, которые вызывают развитие острой почечной недо-

Таблица 14

Причины ухудшения функции трансплантата

Острое снижение функции	Хроническое снижение функции
Отторжение	Отторжение
Нефротоксическое	Нефротоксическое
действие циклоспорина А	действие циклоспорина А
Острый некроз канальцев	Нефросклероз
Почечная инфекция	Рецидив заболевания
Обструкция	в трансплантате
Инфаркт	De novo гломерулонефрит
Острый интерстициальный нефрит (лекарственный)	

статочности в нативных почках. Например, в трансплантате может развиваться лекарственный интерстициальный нефрит и острый инфекционный интерстициальный нефрит.

Этиология и патогенез. Острое отторжение трансплантата возникает в результате ответа реципиента на чужой донорский орган. При более частом клеточно-опосредованном отторжении цитотоксические Т-лимфоциты реципиента, и в меньших количествах, В-клетки, НК-клетки и макрофаги инфильтрируют трансплантат и повреждают паренхиму, что приводит к недостаточности трансплантата [60, 131]. Этот процесс инициируется несколькими цитокинами, выделяемыми Т-лимфоцитами и макрофагами, включая гамма-интерферон и интерлейкин-2 [98]. Эти цитокины активируют Т-клетки, которые попадают в паренхиму из перитубулярных капилляров и вызывают инфильтрацию интерстиция, стенок канальцев и иногда артерий. Вовлечение сосудов — признак более тяжелого эпизода отторжения. У части больных есть компонент гуморального отторжения, вызванный образовавшимися ранее или новыми антителами к антигенам донора [27]. При этом типе отторжения поражаются артерии, и он протекает достаточно тяжело.

Острый некроз канальцев — это повреждение эпителия канальцев как в нативной почке. Он может быть вызван ишемией почки в предоперационном или раннем послеоперационном периоде или какими-то факторами донорской почки [45]. Как и в нативной почке, лекарства и гипоксия могут усугублять некроз канальцев.

Острое нефротоксическое действие циклоспорина А — это эффект лекарства, приводящий к почечной недостаточности. Существует спор относительно патогенеза этой формы повреждения почек. Циклоспорин А вызывает ишемию почек, вероятно, за счет изменения синтеза эйкозаноидов, эндотелина и других паракринных факторов [77]. Снижение кровотока, возможно в сочетании с другими эффектами этих цитокинов, и прямое воздействие циклоспорина А на почечные клетки вызывает

ухудшение функции почек, которое проходит после отмены препарата [14].

Морфологические изменения. Макроскопически трансплантат при тяжелом необратимом остром отторжении отечный, могут быть зоны кровоизлияния и инфаркта. При микроскопическом исследовании острое отторжение похоже на острый интерстициальный нефрит с преимущественным поражением коркового слоя: отек интерстиция, инфильтрация мононуклеарными лейкоцитами, главным образом, лимфоцитами, а также единичными моноцитами/макрофагами и эозинофилами. Характерный признак острого отторжения — лимфоциты в стенках канальцев между клетками эпителия (тубуллит). Некроз эпителия канальцев обычно пропорционален степени воспаления канальцев, в перитубулярных капиллярах много лейкоцитов. При клеточно-опосредованном сосудистом отторжении эндотелий артерий и артериол отечный и отделен от эластической мембраны, в стенках сосудов под эндотелием видны мононуклеарные лейкоциты. Встречаются кровоизлияния в интерстиции в результате разрывов стенок перитубулярных капилляров. В просветах клубочковых капилляров может быть много лимфоцитов и моноцитов (острая гломерулосклероз трансплантата). Гуморальное отторжение характеризуется нейтрофильной инфильтрацией стенок артерий, может быть фокальный некроз артерий и образование тромбов [120].

При тяжелом клеточно-опосредованном или гуморальном отторжении бывает тромбоз сосудов и очаги инфаркта в паренхиме.

Признаки острого некроза канальцев — некроз отдельных клеток канальцев, клеточный детрит в просветах. В проксимальных канальцах — участки с утратой щеточной каймы, уплощение эпителия канальцев с относительным расширением просветов. Отек интерстиция с умеренно выраженным мононуклеарным воспалительным инфильтратом. Признаков воспаления канальцев практически нет. Клубочки и сосуды без особенностей.

При остром тубулотоксическом действии циклоспорина А может не быть характерных морфологических изменений, тогда это диагноз исключения [10, 60]. Характерный признак — мелкие вакуоли в цитоплазме эпителия проксимальных канальцев (расширенный эндоплазматический ретикулум). Эти изменения можно найти лишь в небольшом проценте случаев, и встречаются они не во всех срезах канальцев, зато в поврежденных канальцах изменения наблюдаются в большинстве клеток. В остальных канальцах может быть уплощение эпителия, расширение просветов, много некротизированных клеток, что иногда может напоминать

острый некроз канальцев. Наблюдается отек интерстиция, могут быть очаговые лимфоцитарные инфильтраты без тубулит, гиалиноз стенок артериол, гипертрофия мышечного слоя, расширение юкстагломерулярного аппарата. Артерии могут быть не изменены, в клубочках — ишемические изменения (утолщенные извитые петли капилляров). Иногда проявления острого нефротоксического действия циклоспорина А в трансплантате могут напоминать тромботическую микроангиопатию в нативной почке [119]. Данные иммунофлюоресцентной и электронной микроскопии не дают существенной дополнительной информации для диагноза, но необходимы для исключения других возможных изменений.

Дифференциальный диагноз. Острое отторжение надо дифференцировать с другими формами острого интерстициального нефрита, включая вирусную инфекцию (вирус Эпштейн-Барра и цитомегаловирус) и лекарственные повреждения. Патогномоничный признак цитомегаловирусной инфекции — характерные внутриклеточные включения, но они могут быть не видны, и тогда целесообразно использовать иммуногистохимическое окрашивание или метод гибридизации *in situ*. Чтобы оценить, насколько вероятно лекарственное повреждение почек, необходим тщательный сбор анамнеза. Гуморальное отторжение может напоминать артериит, но тщательное изучение истории заболевания и соответствующие серологические исследования позволяют поставить правильный диагноз. Острая почечная недостаточность, связанная с нефротоксическим действием циклоспорина А, может быть функциональной аномалией без морфологических изменений. Тромботическую микроангиопатию, связанную с циклоспорином А, следует дифференцировать с рецидивирующим гемолитико-уремическим синдромом. Необходимо тщательное сопоставление морфологических изменений с клиническими проявлениями.

Клинические проявления. Все описанные выше морфологические изменения проявляются почечной недостаточностью в первые 3–6 мес после трансплантации. До применения циклоспорина А при остром отторжении часто наблюдалась лихорадка [96]. В пользу острого нефротоксического действия циклоспорина А может говорить повышенный уровень этого препарата, но это не относится к тромботической микроангиопатии, связанной с циклоспорином А, которая представляет собой проявление идиосинкразии к препарату. Во многих случаях для установления причины острой недостаточности функции трансплантата необходима его биопсия. Лечение разное: при остром

отторжении — кортикостероиды, антитромбоцитарный глобулин, антитела к ОКТ3 и FK506 [56], при нефротоксическом действии циклоспорина А — снижение дозы препарата, при некрозе канальцев — поддерживающая терапия.

ХРОНИЧЕСКАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ФУНКЦИИ ТРАНСПЛАНТАТА

Хроническая недостаточность функции трансплантата характеризуется медленным, в течение нескольких месяцев, ухудшением функции трансплантата, пересаженного не менее 6 мес назад. Наиболее частые причины — хроническое отторжение, хроническое нефротоксическое действие циклоспорина А, нефросклероз. Эти повреждения бывает трудно различить, и они часто встречаются вместе.

Этиология и патогенез. Патогенез хронического отторжения ясен не до конца [61]. Хронические изменения в почках не являются только иммуноопосредованными, хроническое отторжение обычно следует за эпизодами острого отторжения. Клеточно-опосредованное или гуморально-опосредованное повреждение сосудов почек, канальцев и интерстиция приводит к ишемическим изменениям и сморщиванию почек. При хроническом нефротоксическом действии циклоспорина А тоже возникают ишемические изменения, кроме того, под влиянием циклоспорина А увеличивается выработка экстрацеллюлярного матрикса клетками почек [112]. Развитие нефросклероза в трансплантате происходит по тем же причинам, что и в нативной почке, возможно, с дополнительным участием иммуноопосредованных механизмов.

Морфологические изменения. При хроническом отторжении трансплантата изменения являются, главным образом, в корковом слое, хотя первыми поврежденными сосудами могут быть крупные дуговые артерии. Характерные изменения — фиброз интимы артерий, мононуклеарные лейкоциты и пенистые клетки в утолщенных стенках артерий, разрывы внутренней эластической мембраны, сужение просветов [73]. Встречается фокальная атрофия канальцев с фиброзом интерстиция и инфильтратом, состоящим из лимфоцитов и плазматических клеток. Часто выявляются изменения в клубочках — двуконтурные петли капилляров, увеличение мезангиального матрикса, слабо выраженная гиперклеточность мезангия, сегментарный склероз, редко — мезангиолизис. В совокупности эти признаки характеризуют хроническую гломерулопатию трансплантата [90]. При иммунофлюоресценции можно выявить отложения IgM, C1q и C3 в петлях капилляров и в мезангии. При электронной микроскопии — расположенный субэндотелиально хлопьевидный ма-

териал как при тромботической микроангиопатии, миграция на периферию и интерпозиция мезангия, иногда — мезангиальные или субэндотелиальные электронно-плотные депозиты или инсудативные изменения.

Проявления хронического нефротоксического действия циклоспорина А похожи на проявления хронической ишемии почки — полосы атрофии канальцев и фиброза интерстиция, может быть слабо выраженный воспалительный инфильтрат [10]. Гиалиноз стенок артериол, иногда — расширение юкстагломерулярного аппарата. Артерии могут быть не изменены. В клубочках — ишемические изменения.

Признаки нефросклероза те же, что и в нативной почке. В артериях — фиброз интимы с сужением просветов, но нет лейкоцитов в стенках; гиалиноз артериол, очаги атрофии канальцев с фиброзом интерстиция и воспалением разной степени выраженности. В клубочках — утолщенные извитые петли капилляров, что характерно для ишемии.

Дифференциальный диагноз. Иногда бывает трудно различить описанные выше состояния, кроме того, они часто встречаются вместе (табл. 15). Для хронического отторжения характерны воспаление и фиброз стенок артерий, а также хроническая гломерулопатия трансплантата, которую все же следует дифференцировать с рецидивом заболевания клубочков в трансплантате или с *de novo* возникшим повреждением клубочков. Для этого необходимы имму-

нофлуоресцентная и электронная микроскопия. Для хронического нефротоксического действия циклоспорина А нехарактерен фиброз артерий.

Клинические проявления. Как следует из определения хронической недостаточности функции трансплантата, она проявляется медленным прогрессированием почечной недостаточности у больных, которым трансплантация проведена не менее 6 мес назад. Как правило, у этих больных есть артериальная гипертензия, при хронической гломерулопатии трансплантата может быть значительная протеинурия [59]. Лечение — коррекция артериальной гипертензии и поддерживающая терапия.

Развитие заболевания клубочков в трансплантате не является редкостью. Возможен рецидив заболевания, которое было в нативных почках [26], с теми же морфологическими и клиническими проявлениями. Наиболее часто и рано рецидивируют фокально-сегментарный гломерулосклероз и мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит II типа (болезнь плотных депозитов). Рецидив заболевания может привести к потере трансплантата. Напротив, IgA-нефропатия часто «возвращается морфологически» с отложениями IgA в мезангии, но редко проявляется клинически. Системные заболевания, такие как диабетическая нефропатия, множественная миелома и амилоидоз [81], тоже могут рецидивировать в трансплантате. Могут возникать и новые (*de novo*) гломеруло-

Таблица 15

Морфологические изменения при недостаточности функции трансплантата почки

Причина	Канальцы	Интерстиций	Сосуды	Клубочки
Острое клеточно-опосредованное отторжение	Лимфоциты в стенках канальцев, с некрозом или без некроза	Лимфоциты Отек	Лимфоциты в стенках артерий, разбухший эндотелий	Лимфоциты, моноциты в просветах капилляров
Острый некроз канальцев	Некроз, фигуры митоза	Отек	Не изменены	Не изменены
Острое нефротоксическое действие циклоспорина А	Дегенеративные изменения и уплощение эпителия канальцев, вакуоли	Отек	Инсудативные изменения артериол	Нет изменений или связанные с ишемией изменения
Хроническое отторжение	Атрофия, «выпадение» канальцев	Фиброз, могут быть мононуклеарные лейкоциты	Фиброз артериол, лимфоциты	Хроническая гломерулопатия трансплантата
Хроническое нефротоксическое действие циклоспорина А, токсичность	Атрофия	«Полосы» фиброза	Инсудативные изменения артериол	Связанные с ишемией изменения

патии, наиболее часто мембранозный гломерулонефрит и фокально-сегментарный гломерулосклероз [101]. Во всех этих случаях клинические и морфологические проявления те же, что и при заболевании нативных почек.

ЛИТЕРАТУРА

1. Adams D.H., Howie A.A., Mihatch M.J. et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and renal failure // *Lancet*.—1986.—Vol. 2.—P. 57.
2. Adler S.G., Johnson K., Louie J.S. et al. Lupus membranous glomerulonephritis: different prognosis subgroups obscured by imprecise histologic classification // *Mod. Pathol.*—1990.—Vol. 3.—P. 186.
3. Agnello V., Chung R.T., Kaplan L.M. A role for hepatitis C virus infection in type II cryoglobulinemia // *New Engl. J. Med.*—1992.—Vol. 327.—P. 1490.
4. Appel G.B., Silva F.G., Pirani C.L. et al. Renal involvement in systemic lupus erythematosus (SLE): a study of 56 patients emphasizing histologic classifications // *Medicine*.—1978.—Vol. 57.—P. 371.
5. Bailey R.R. The relationship of vesico-ureteric reflux to urinary tract infection and chronic pyelonephritis-reflux nephropathy // *Clin. Nephrol.*—1973.—Vol. 1.—P. 132.
6. Baldwin D.S., Levin B.B., McCluskey R.T. et al. Renal failure and interstitial nephritis due to penicillin and methicillin // *New Engl. J. Med.*—1968.—Vol. 279.—P. 1245.
7. Balow J.E., Austin H.A. Renal disease in systemic lupus erythematosus // *Rheum. Dis. Clin. North. Amer.*—1988.—Vol. 14.—P. 117.
8. Bennett W.M., Elzinga L.W., Porter G.A. Tubulointerstitial disease and toxic nephropathy // *Brenner B.M., Rector F.C. Jr., The Kidney*.—Ed. 4.—1991.—Philadelphia.—Saunders.
9. Bergstein J., Andreoli S.P., Provisor A.K. et al. Radiation nephritis following total body irradiation and cyclophosphamide in preparation for bone marrow // *Transplantation*.—1986.—Vol. 41.—P. 63.
10. Bergstrand A., Bohman O., Farnsworth A. et al. Renal histopathology in kidney transplant recipients immunosuppressed with cyclosporin A: results of an international workshop // *Clin. Nephrol.*—1985.—Vol. 24.—P. 107.
11. Bohle A., Jahnecke J., Meyer D. et al. Morphology of acute renal failure: comparative data from biopsy and autopsy // *Kidney Int.*—1976.—Suppl.—P. 89.
12. Bonventre J. Mechanisms of ischemic renal failure // *Kidney Int.*—1993.—Vol. 43.—P. 1160.
13. Border W.A., Cohen A.H. Renal biopsy diagnosis of clinically silent multiple myeloma // *Ann. Intern. Med.*—1980.—Vol. 93.—P. 43.
14. Bretan P.N.Jr., Busch M.P., Hricak H. Chronic renal failure: a significant risk factor in the development of acquired renal cysts and renal cell carcinoma // *Cancer*.—1986.—Vol. 57.—P. 1871.
15. Brezin J.H., Katz S.M., Schwartz A.B. et al. Reversible renal failure and nephrotic syndrome associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs // *New Engl. J. Med.*—1979.—Vol. 301.—P. 1271.
16. Brezis M., Epstein F.H. Cellular mechanisms of acute ischemic injury to the kidney // *Ann. Rev. Med.*—1993.—Vol. 44.—P. 27.
17. Brezis M., Rosen S., Epstein F.H. Acute renal failure // *In Brenner B.M., Rector F.C. Jr., editors: The Kidney*.—Ed. 4.—1991.—Philadelphia.—Saunders.
18. Brezis M., Rosen S., Silva P. et al. Selective vulnerability of the medullary thick ascending limb to anoxia in the isolated perfused rat kidney // *J. Clin. Invest.*—1984.—Vol. 73.—P. 330.
19. Brouet J.C., Clauvel J.P., Danon F. et al. Biological and clinical significance of cryoglobulins: a report of 86 cases // *Amer. J. Med.*—1974.—Vol. 57.—P. 775.
20. Brownlee M., Cerami A., Vlassara H. Advanced glycosylation end products in tissue and the biochemical basis of diabetic complications // *New Engl. J. Med.*—1988.—Vol. 318.—P. 1315.
21. Brumfitt W., Heptinstall R.H. Experimental pyelonephritis. I. Effect of ureteral ligation on the course of bacterial infection of the kidney of the rat // *J. Exp. Med.*—1956.—Vol. 104.—P. 803.
22. Brumfitt W., Pereival A. Pathogenesis and laboratory diagnosis of nontuberculous urinary tract infection: a review // *J. Clin. Pathol.*—1964.—Vol. 17.—P. 482.
23. Buysen J.G.M., Houthoff H.J., Krediet R.t. et al. Acute interstitial nephritis: a clinical and morphology study in 27 patients // *Nephrol. Dial. Transplant.*—1990.—Vol. 5.—P. 94.
24. Buxbaum J.N., Chuba J.V., Hellman G.C. et al. Monoclonal immunoglobulin deposition disease: light chain and light and heavy chain deposition diseases and their relationship to light chain amyloidosis: clinical features, immunopathology, and molecular analysis // *Ann. Intern. Med.*—1990.—Vol. 112.—P. 455.
25. Cameron J.S. Allergic interstitial nephritis: clinical features and pathogenesis // *Quart. J. Med.*—1988.—Vol. 66.—P. 97.
26. Cameron J.S. Recurrent primary disease and de novo nephritis following renal transplantation // *Pediatr. Nephrol.*—1991.—Vol. 5.—P. 412.
27. Cerilli J., Clarke J., Doolin T. et al. The significance of a donor-specific vessel cross match in renal transplantation // *Transplantation*.—1988.—Vol. 46.—P. 359.
28. Castiglione A., Bucci A., Frangione G. et al. The relationship of infiltrating renal leukocytes to disease activity in lupus and cryoglobulinemic glomerulonephritis // *Nephron*.—1988.—Vol. 50.—P. 14.
29. Chahas P.S., Kohner E.M. The relationship between diabetic retinopathy and diabetic nephropathy // *Diabetic Nephrop.*—1983.—Vol. 2.—P. 4.
30. Chung W.Y., Nast C.C., Ettenger R.B. et al. Acquired cystic disease in chronically rejected renal transplants // *J. Amer. Soc. Nephrol.*—1992.—Vol. 2.—P. 1298.
31. Cogne M., Preud'homme J.L., Bauwens M. et al. Structure of a monoclonal kappa chain of the V kappa IV subgroup in the kidney and plasma cells in light chain deposition disease // *J. Clin. Invest.*—1991.—Vol. 87.—P. 2186.
32. Cohen A.H., Nast C.C. Atlas of renal pathology // *In Massry S.G., Glasscock R.J., Textbook of nephrology*.—Ed. 3.—Baltimore.—1995.—Williams & Wilkins.
33. Cohen A.H. Pathology of light chain nephropathies // *In Robinson R.R., editor: Nephrology*.—New York.—1984.—Springer-Verlag.
34. Cohen A.H. The pathogenesis of cast nephropathy in the kidney in plasma cell dyscrasias // *In Minetti L., D'Amico G., Ponticelli C., editors: The kidney in plasma cell dyscrasias*.—1988.—Dordrecht.—Kluwer Academic.
35. Cohen A.H. Two cases of acute renal failure of unknown etiology // *Amer. J. Nephrol.*—1987.—Vol. 7.—P. 330.
36. Cohen A.H., Zamboni L. Ultrastructural appearance and morphogenesis of renal glomerular hematoxylin bodies // *Amer. J. Pathol.*—1977.—Vol. 89.—P. 105.
37. D'Amico G., Ferrario F., Colasanti G. et al. Glomerulonephritis in essential mixed cryoglobulinemia // *In*

Davison A.M., Guillon P.J., editors: Proceedings of the XXI Congress of the European Dialysis and Transplant Association.—1985.—London.—Pitman.

38. Deck M.A., Verani R., Silva F.G. et al. Histogenesis of renal cysts in end-stage renal disease (acquired cystic kidney disease): an immunohistochemical and lectin study // *Surg. Pathol.*—1988.—Vol. 1.—P. 391.

39. Dobrin R.S., Vernier R.L., Fish A.J. Acute eosinophilic interstitial nephritis and acute renal failure with bone marrow lymph node granulomas and anterior uveitis // *Amer. J. Med.*—1975.—Vol. 59.—P. 325.

40. Dunnill M.S., Millard P.R., Oliver D. Acquired cystic disease of the kidneys: a hazard of long-term intermittent maintenance hemodialysis // *J. Clin. Pathol.*—1979.—Vol. 30.—P. 868.

41. Eden C.S., Hansson H.A. Escherichia coli pili as possible mediators of attachment to human urinary tract epithelial cells // *Infect. Immun.*—1978.—Vol. 21.—P. 229.

42. Epstein F.H. The emerging concept of vascular remodeling // *New Engl. J. Med.*—1994.—Vol. 330.—P. 1431.

43. Ferrario F., Castiglione A., Colasanti G. et al. The detection of monocytes in human glomerulonephritis // *Kidney Int.*—1985.—Vol. 28.—P. 513.

44. Ferry J., Jacobson J., Conti D. et al. Lymphoproliferative disorders and hematologic malignancies following organ transplantation // *Mod. Pathol.*—1990.—Vol. 2.—P. 583.

45. Finn F.W. Prevention of ischemic injury in renal transplantation // *Kidney Int.*—1990.—Vol. 37.—P. 171.

46. Foster M.H., Cizman B., Madaio M.P. Nephritogenic autoantibodies in systemic lupus erythematosus: immunochromatological properties, mechanisms of immune deposition, and genetic origins // *Lab. Invest.*—1993.—Vol. 69.—P. 494.

47. Freedman L.R. Natural history of urinary infection in adults // *Kidney Int.*—1975.—Vol. 4 (Suppl.).—P. S96.

48. Gallo G.R., Feiner H.D., Katz L.A. et al. Nodular glomerulopathy associated with nonamyloidotic kappa light chain deposits and excess immunoglobulin light chain synthesis // *Amer. J. Pathol.*—1980.—Vol. 99.—P. 621.

49. Gallo G. Renal complications of B-cell dyscrasia // *New Engl. J. Med.*—1991.—Vol. 324.—P. 1889.

50. Garrett I.R., McClure J. Renal malakoplakia: experimental production and evidence of a link with interstitial megalocytic nephritis // *J. Pathol.*—1982.—Vol. 136.—P. 111.

51. Gellman D.d., Pirani C.L., Soothill J.F. et al. Diabetic nephropathy: a clinical and pathological study based on renal biopsies // *Medicine.*—1959.—Vol. 38.—P. 321.

52. Gelther d., Franklin E.C., Frangione B. Anti-idiotypic activity in the IgM fractions of mixed cryoglobulins // *J. Immunol.*—1980.—Vol. 125.—P. 1530.

53. Glasscock R.J., Cohen A.H., Adler S.G. et al. Secondary glomerular disease // In Brenner B.M., Rector F.C. Jr. *The Kidney.*—Ed. 4.—1991.—Philadelphia.—Saunders.

54. Grantham J.J. Acquired cystic kidney disease // *Kidney Int.*—1991.—Vol. 40.—P. 143.

55. Grantham J.J., Levine E. Acquired cystic disease: replacing one kidney disease with another // *Kidney Int.*—1985.—Vol. 28.—P. 99.

56. Gruber S.A., Chan G.L.C., Canafax D.M. Immunosuppression in renal transplantation II: corticosteroids, antilymphocyte globulin and OKT3 // *Clin. Transplant.*—1989.—Vol. 5.—P. 1725.

57. Gupta K.L., Sakhuba V., Khandelwal N. et al. Renal papillary necrosis in diabetes mellitus // *J. Assoc. Phys. India.*—1990.—Vol. 38.—P. 908.

58. Guze L.B., Beeson P.B. Experimental pyelonephritis. I. Effect of ureteral ligation on the course of bacterial infection in the kidney of the rat // *J. Exp. Med.*—1956.—Vol. 104.—P. 803.

59. Habib R., Zurowska A., Hinglais N. et al. A specific glomerular lesion of the graft: allograft glomerulopathy // *Kidney Int.*—1993.—Vol. 42 (Suppl.).—P. S104.

60. Hall B.M. Cells mediating allograft rejection // *Transplantation.*—1991.—Vol. 51.—P. 1141.

61. Hayry P., Mennander A., Ransanen-Sokolowski A. et al. Pathophysiology of vascular wall changes in chronic allograft rejection // *Transplant. Rev.*—1993.—Vol. 7.—P. 1.

62. Heptinstall R.H. Urinary tract infection. And clinical features of pyelonephritis // In Heptinstall R.H., editor. *Pathology of the kidney.*—1992.—Boston.—Little, Brown.

63. Hill G.S., Morel-Maroger L., Mery J.P. Renal lesions in multiple myeloma: their relationship to associated protein abnormalities // *Amer. J. Kidney Dis.*—1983.—Vol. 2.—P. 243.

64. Hill G.S. Renal infection // In Hill G.S., editor. *Uropathology.*—1989.—New York.—Churchill Livingstone.

65. Hill G.S. Systemic lupus erythematosus and mixed connective tissue disease // In Heptinstall R.H., editor. *Pathology of the kidney.*—1992.—Boston.—Little, Brown.

66. Hodson C.J., Maling T.M., McManamon P.J. et al. The pathogenesis of reflux nephropathy (chronic atrophic pyelonephritis) // *Brit. J. Radiol.*—1975.—Vol. 1.—P. 26.

67. Hostetter T.H., Rennke H.G., Brenner B.M. The case for intrarenal hypertension in the initiation and progression of diabetic and other glomerulopathies // *Amer. J. Med.*—1982.—Vol. 72.—P. 375.

68. Hughson M.D., Buchwald D., Fox M. Renal neoplasia and acquired cystic disease in patients receiving long-term dialysis // *Arch. Pathol. Lab. Med.*—1986.—Vol. 110.—P. 592.

69. Hughson M.D., Fox M., Garvin A.J. Pathology of the end-stage kidney after dialysis // In Damjanov I., Cohen A.H., Mills S.E., Young R.H., editors. *Progress in reproductive and urinary tract pathology.*—1990.—New York.—Field & Wood.

70. Ishikawa I. Uremic acquired cystic disease of the kidney // *Urology.*—1983.—Vol. 26.—P. 101.

71. Ishikawa I. Uremic acquired renal cystic disease: natural history and complications // *Nephron.*—1991.—Vol. 58.—P. 257.

72. Ivanyi B., Marcussen N., Kemp E. et al. The distal nephron is preferentially infiltrated by inflammatory cells in acute interstitial nephritis // *Virch. Arch. [A].*—1992.—Vol. 420.—P. 37.

73. Kasiske B.L., Kalil R.S.N., Lee H.S. et al. Histopathologic findings associated with a chronic progressive decline in renal allograft function // *Kidney Int.*—1991.—Vol. 40.—P. 514.

74. Kimmelstiel P., Wilson C. Inter-capillary lesions in glomeruli of the kidney // *Amer. J. Pathol.*—1936.—Vol. 12.—P. 83.

75. King L.R. Vesicoureteral reflux: history, etiology and conservative management // In Kelalis P., King L.R., editors. *Clinical pediatric urology.* Vol. 1.—1976.—Philadelphia.—Saunders.

76. Kirstein M., Brett J., Rodoff S. et al. Advanced protein glycosylation induces transendothelial human monocyte chemotaxis and secretion of platelet-derived growth factor: a role in vascular disease of diabetes and aging // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*—1990.—Vol. 87.—P. 9010.

77. Kopp J.B., Klotman P. Cellular and molecular mechanisms of cyclosporine nephrotoxicity // *Amer. J. Soc. Nephrol.*—1990.—Vol. 1.—P. 162.

78. Lannigan R., Blainey J.D., Brewer D.B. Electron microscopy of the diffuse glomerular lesion in diabetes mellitus with special reference to early changes // *J. Pathol. Bacteriol.*—1964.—Vol. 88.—P. 255.

79. Levy M., Gwesry P., Loirat C. et al. Immunologically mediated tubulo-interstitial nephritis in children // *Contrib. Nephrol.*—1978.—Vol. 16.—P. 132.
80. Lewis E.J., Hunsicker L.G., Bain R.P. et al. The effect of angiotensin converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy // *New Engl. J. Med.*—1993.—Vol. 329.—P. 1456.
81. Lim E.C., Terasaki P.I. Outcome of renal transplantation in different primary diseases // *Clin. Transpl.*—1991.—Vol. 293.
82. Linton A.L., Clark W.F., Driedger A.A. et al. Acute interstitial nephritis due to drugs: review of the literature with a report of nine cases // *Ann. Intern. Med.*—1980.—Vol. 93.—P. 735.
83. MacDougall M.L., Weiling L.W., Weigmann T.B. Prediction of carcinoma in acquired cystic disease as a function of kidney weight // *Amer. J. Soc. Nephrol.*—1990.—Vol. 1.—P. 828.
84. Madrazo A., Schwartz G., Churg J. Radiation nephritis: a review // *J. Urol.*—1975.—Vol. 114.—P. 822.
85. Magil A.B. Drug-induced acute interstitial nephritis with granulomas // *Hum. Pathol.*—1983.—Vol. 13.—P. 36.
86. Magil A.G., Putterman M.L., Ballon H.S. et al. Prognostic factors in diffuse proliferative lupus glomerulonephritis // *Kidney Int.*—1988.—Vol. 34.—P. 511.
87. Mahajan S.K., Ordonez N.G., Feitelson P.J. et al. Lupus nephropathy without clinical renal involvement // *Medicine.*—1976.—Vol. 56.—P. 493.
88. Mallory G.K., Keefer C.S. Tissue reactions in fatal cases of *Streptococcus hemolytic* infection // *Arch. Pathol.*—1941.—Vol. 32.—P. 334.
89. Mampaso F., Sanchez-Madrid F., Molina A. et al. Expression of adhesion receptor and counterreceptors from leukocyte-endothelial adhesion pathways LFA-1/ICAM-1 and VLA-4/VCAM-1 on drug-induced tubulointerstitial nephritis // *Amer. J. Nephrol.*—1993.—Vol. 12.—P. 391.
90. Maryniak R.K., First M.R., Weiss M.A. Transplant glomerulopathy: evolution of morphologically distinct changes // *Kidney Int.*—1985.—Vol. 27.—P. 799.
91. Matson M.A., Cohen E.P. Acquired cystic kidney disease: occurrence, prevalence, and renal cancers // *Medicine.*—1990.—Vol. 69.—P. 217.
92. McClure J. Malakoplakia // *J. Pathol.*—1983.—Vol. 140.—P. 275.
93. McDonald G.S. Xantogranulomatous pyelonephritis // *J. Pathol.*—1981.—Vol. 133.—P. 203.
94. Meltzer M., Franklin E.C., Elias K. et al. Cryoglobulinemia: a clinical and laboratory study. II. Cryoglobulins with rheumatoid factor activity // *Amer. J. Med.*—1966.—Vol. 40.—P. 837.
95. Monga G., Mazzuko G., Coppo R et al. Glomerular findings in mixed IgA-IgM cryoglobulinemia: light, electron microscopy, immunofluorescence and histochemical correlations // *Virch. Arch. [B].*—1986.—Vol. 20.—P. 185.
96. Morris P.J. The clinical and laboratory diagnosis of graft rejection // In Brent I., Sell R.A., editors. *Organ transplantation: current clinical and immunohistologic concepts.*—1989.—Londod.—Bailliere Tindall.
97. Myers B.D. Cyclosporine nephrotoxicity // *Kidney Int.*—1986.—Vol. 30.—P. 964.
98. Nast C.C., Zuo X.J., Prehn J. et al. Gamma-interferon gene expression in human renal allograft fine needle aspirates // *Transplantation.*—1994.—Vol. 57.—P. 498.
99. Neilson E.G. Pathogenesis and therapy of interstitial nephritis // *Kidney Int.*—1989.—Vol. 35.—P. 1257.
100. Nerlich A., Schleicher E. Immunohistochemical localization of extracellular matrix components in human diabetic glomerular lesions // *Amer. J. Pathol.*—1991.—Vol. 139.—P. 889.
101. Neumayer H.H., Kienbaum M., Graft S. et al. Prevalence and long-term outcome of glomerulonephritis in renal allografts // *Amer. J. Kidney Dis.*—1993.—Vol. 22.—P. 320.
102. Noel L.H., Droz D., Ganeval D. et al. Renal granular monoclonal light chain deposits: morphological aspects in 11 cases // *Clin. Nephrol.*—1984.—Vol. 21.—P. 263.
103. Olsen S., Solez K. Acute tubular necrosis and toxic renal injury // In Tisher C.C., Brenner B.M., editors. *Renal pathology with clinical and functional correlations.*—Ed. 2.—1994.—Philadelphia.—Lippincott.
104. Ooi B.S. Drug-induced interstitial nephritis // In Bertoni T., Remuzzi G., Garattini S., editors. *Drug and the kidney.*—Vol. 33.—1986.—New York.—Raven Press.
105. Parsons M.A., Harris S.C., Longstaff A.J. et al. Xantogranulomatous pyelonephritis: a pathological, clinical and etiological analysis of 87 cases // *Diagnost. Histopathol.*—1983.—Vol. 6.—P. 203.
106. Parving H.H., Gall M.A., Skott P. et al. Prevalence and causes of albuminuria in non-insulin dependent diabetic patients // *Kidney Int.*—1992.—Vol. 41.—P. 758.
107. Platt J.L., Sibley R.K., Michael A.F. Interstitial nephritis associated with cytomegalovirus infection // *Kidney Int.*—1985.—Vol. 28.—P. 550.
108. Peng S.K., French W.J., Cohen A.H. et al. Light chain cardiomyopathy associated with small vessel disease // *Arch. Pathol. Lab. Med.*—1988.—Vol. 112.—P. 844.
109. Ransley P.G. Intrarenal reflux: anatomical, dynamic, and radiological studies.—Part I // *Urol. Res.*—1977.—Vol. 5.—P. 61.
110. Ransley P.G., Ridson R.A., Godley M.L. Effects of vesicoureteral reflux on renal growth and function as measured by GFR, plasma creatinine and urinary concentrating ability: an experimental study in the minipig // *Brit. J. Urol.*—1987.—Vol. 60.—P. 193.
111. Roberts J.A. Etiology and pathophysiology of pyelonephritis // *Amer. J. Kidney Dis.*—1991.—Vol. 17.—P. 1.
112. Rosen S., Greenfield Z., Brezis M. Chronic cyclosporine-induced nephropathy in the rat // *Transplantation.*—1990.—Vol. 49.—P. 445.
113. Sanders P.W., Herrera G.A. Monoclonal immunoglobulin light chain related renal diseases // *Semin. Nephrol.*—1993.—Vol. 13.—P. 324.
114. Schleicher E.D., Olgemoller B. Glomerular changes in diabetes mellitus // *Eur. Clin. Chem. Clin. Biochem.*—1992.—Vol. 30.—P. 635.
115. Schober E., Pollak A., Coradello H. et al. Glycosylation of glomerular basement membrane in type I (insulin-dependent) diabetic children // *Diabetologia.*—1982.—Vol. 23.—P. 485.
116. Schwartz M.M., Bernstein J., Hall G.S. et al. Predictive value of renal pathology in diffuse proliferative lupus glomerulonephritis: lupus nephritis collaborative study group // *Kidney Int.*—1989.—Vol. 36.—P. 891.
117. Schwartz M.M., Kawala K., Robert J.L. et al. Clinical and pathological features of membranous glomerulonephritis of systemic lupus erythematosus // *Amer. J. Nephrol.*—1984.—Vol. 4.—P. 301.
118. Schwartz M.M., Lan S.P., Bonsib S.M. et al. Clinical outcome of three discrete histological patterns of injury in severe lupus glomerulonephritis // *Amer. J. Kidney Dis.*—1989.—Vol. 13.—P. 273.
119. Shulman H., Striker G., Deeg H.J. et al. Nephrotoxicity of cyclosporin A after allogeneic marrow transplantation // *New Engl. J. Med.*—1981.—Vol. 305.—P. 1392.
120. Sibley R.K., Payne W. Morphologic findings in the renal allograft biopsy // *Semin. Nephrol.*—1985.—Vol. 5.—P. 294.

121. Silva F.G., Pirani C.L., Mesa-Tejeda R. et al. The kidney in plasma cell dyscrasias: a review and a clinicopathologic study of 50 patients // In Fenoglio C., Wolff M., editors. Progress in surgical pathology.—1984.—New York.—Masson.
122. Sinniah R., Cohen A.H. Glomerular capillary aneurisms in light chain nephropathy: an ultrastructural proposal of pathogenesis // Amer. J. Pathol.—1985.—Vol. 118.—P. 298.
123. Solez K. Acute renal failure (acute tubular necrosis, infarction, and cortical necrosis) // In Heptinstall R.H., editor. Pathology of the kidneys.—Ed.4.—1992.—Boston.—Little, Brown.
124. Solez K., Morel-Maroger L., Sraer J.D. The morphology of acute renal failure: comparative data from biopsy and autopsy // Kidney Int.—1976.—Vol. 10(suppl).—P. 89.
125. Solomon A., Weiss D.T., Kattine A.A. Nephrotoxic potentials of Bence Jones proteins // New Engl. J. Med.—1991.—Vol. 324.—P. 1845.
126. Solomon A., Weiss D.T. Ominous consequences of immunoglobulin deposition // New Engl. J. Med.—1993.—Vol. 329.—P. 1422.
127. Steblay R.W., Rudofsky U. Renal tubular disease and autoantibodies against tubular basement membrane induced in guinea pigs // J. Immunol.—1971.—Vol. 107.—P. 589.
128. Striker L.J.M.M., Preud'homme J.S., D'Amico G. et al. Monoclonal gammopathies, mixed cryoglobulinemias, and lymphomas // In Tisher C.C., Brenner B.M., editors. Renal pathology with clinical and functional correlations.—Ed. 2.—1994.—Philadelphia.—Lippincott.
129. Sugisaki T., Yoshida T., McCluskey R.T. et al. Autoimmune cell-mediated tubulointerstitial nephritis induced in Lewis rats by renal antigens // Clin. Immunol. Immunopathol.—1980.—Vol. 15.—P. 33.
130. Tarantino A., Devecchi A., Montagino G. et al. The detection of monocytes in human glomerulonephritis // Kidney Int.—1985.—Vol. 28.—P. 513.
131. Totterman T.H., Hanas E., Bergstrom R. et al. Immunologic diagnosis of kidney rejection using T and NK cell subsets // Transplantation.—1989.—Vol. 47.—P. 817.
132. Walker R.G., Dowling J.P., Alcorn D. et al. Renal pathology associated with lithium therapy // Pathology.—1983.—Vol. 15.—P. 403.
133. Weismann G. The molecular basis of acute gout // Hosp. Pract.—1971.—Vol. 6.—P. 43.
134. Yoshikawa Y., Truong L.D., Mattioli C.A. et al. Membranous glomerulonephritis in diabetic patients: a study of 15 cases and review of the literature // Mod. Pathol.—1990.—Vol. 3.—P. 36.
135. Zanussi C., Invernizzi F., Meroni P.L. Classification of cryoglobulins // In Ponticelli C., Minetti L., D'Amico G., editors. Antiglobulins, cryoglobulins and glomerulonephritis.—1986.—Boston.—Martinus Nijhoff.
136. Zatz R., Meyer T.W., Rennke H.G., Brenner B.M. Predominance of hemodynamic rather than metabolic factors in the pathogenesis of diabetic glomerulopathy // Proc. Natl. Acad. Sci. USA.—1985.—Vol. 82.—P. 5963.

Поступила в редакцию 26.05.98 г.

Перевод с английского И.Б.Варшавской

Публикация с любезного разрешения авторов и издательства.
Anderson's Pathology, 10th 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.

ТЕМЫ ЗАСЕДАНИЙ НЕФРОЛОГИЧЕСКОЙ СЕКЦИИ МОСКОВСКОГО ГОРОДСКОГО НАУЧНОГО ОБЩЕСТВА ТЕРАПЕВТОВ В 1997 Г.

ЯНВАРЬ

1. М.Ю.Крылова, канд. мед. наук В.А.Рогов, канд. мед. наук О.В.Зозуля, канд. мед. наук Н.Л.Козловская. *Тромбоцитарные нарушения у беременных с хроническим гломерулонефритом.*

2. Канд. мед. наук Н.Л.Козловская, В.В.Попова, канд. мед. наук Н.Г.Мирошниченко. *Поражение почек при наследственной остео-ониходисплазии (демонстрация наблюдения).*

ФЕВРАЛЬ

1. Чл.-кор. РАМН проф. И.Е.Тареева. *Сообщение о Международном конгрессе по иммуноактивной терапии (Рим, июнь 1996 г.).*

2. Канд. мед. наук Т.Н.Краснова, д-р мед. наук Е.М.Шилов, С.М.Шевченко. *Сандиммун в лечении ХГН с нефротическим синдромом.*

3. Канд. мед. наук Э.Г.Курбанова, канд. мед. наук Е.А.Харина, О.Ю.Турпитко, д-р мед. наук В.В.Длин, проф. М.С.Игнатова. *Применение сандиммуна при нефротическом синдроме у детей.*

МАРТ

1. Канд. мед. наук Н.Л.Козловская, Э.О.Самойлова. *Случай геморрагической лихорадки с почечным синдромом в Москве (демонстрация наблюдения).*

2. Канд. мед. наук А.В.Амосов. *Ультразвуковая диагностика болезней почек.*

АПРЕЛЬ

1. М.А.Макарьянц, проф. Е.Н.Семенкова, канд. мед. наук Т.В.Бекетова, проф. Л.В.Козловская, чл.-кор. РАМН проф. Н.А.Мухин. *Клинические особенности поражения почек при системных некротизирующих васкулитах (гранулематозе Вегенера, микроскопическом полиартериите).*

2. М.А.Макарьянц, проф. Е.Н.Семенкова, канд. мед. наук Т.В.Бекетова, проф. Л.В.Козловская, чл.-кор. РАМН проф. Н.А.Мухин. *Генерализованный вариант гранулематоза Вегенера с гломерулонефритом быстро прогрессирующего течения, успешно леченный иммунодепрессантами.*

МАЙ

Эстафета поколений

1. С.В.Погонина. *Декомпенсированный цирроз печени как первое клиническое проявление болезни Вильсона—Коновалова.*

2. В.В.Рамеев. *Многолетнее успешное лечение вторичного АА-амилоидоза колхицином.*

3. Е.Н.Никулкина. *Редкий вариант течения первичного билиарного цирроза.*

4. Е.Ю.Выскубова. *Возможность сохранения беременности у больной волчаночным нефритом с антифосфолипидным синдромом.*

5. Е.В.Наместников. *Многосистемные проявления аутоиммунного гепатита, развившегося после острой вирусной желтухи.*

6. М.К.Кокеладзе. *Поздняя кожная порфирия у больного с хроническим вирусным гепатитом С и злоупотреблением алкоголем.*

7. А.С.Москвитина. *Развитие кишечного дисбактериоза с псевдоаллергическими реакциями при лечении колхицином.*

8. Д.В.Семкин. *Трудности терапии алкоголь-зависимой артериальной гипертензии.*

9. В.В.Попова. *Клинические особенности течения микст-инфекции у больного с нефротическим синдромом и иммунодепрессивной терапией.*

ОКТАБРЬ

1. Д-р мед. наук Н.А.Томилина. *Сообщение по материалам XXXIV Конгресса Европейской Ассоциации диализа и трансплантации (Женева, сентябрь 1997 г.).*

2. Проф. М.Я.Ратнер, академик РАМН В.В.Соров, проф. В.А.Варшавский, Н.Д.Федорова. *Значение клинического и морфологического типов и тубулоинтерстициальных изменений в прогрессировании ХГН.*

НОЯБРЬ

1. Проф. В.М.Ермоленко, М.А.Ивашенко, А.М.Меликян, И.В.Зенченко. *Грибковый перитонит, выявленный у больной на постоянном амбулаторном перитонеальном диализе (демонстрация наблюдения).*

ДЕКАБРЬ

Совместно с фирмой «Фрезениус» — симпозиум «Кетостерил в комплексной терапии больных с ХПН».

1. Ю.Эггерт, О.А.Гольдина (фирма «Фрезениус»). *Место кетостерила в лечении хронической почечной недостаточности.*

2. А.Ю.Николаев, Н.Л.Лифшиц, В.М.Ермоленко, В.Г.Безрук, О.В.Балкарова, Т.Б.Левицкая, Л.С.Бирюкова, В.С.Тимохов, Е.В.Фетисова, Е.Г.Шайдурова, Л.И.Новиков, А.Б.Полозов, М.Б.Хмара, М.В.Новожилова, С.Е.Хорошилов, В.И.Гранкин, И.М.Носельцев, Г.И.Салашный, А.М.Смоляков, Т.Н.Косоурихина, О.И.Камаева, Н.А.Локшина, И.В.Зенченко и др. *Опыт применения кетостерила при разных стадиях хро-*

нической почечной недостаточности и после трансплантации почки (многоцентровое испытание).

3. Л.С.Бирюкова, В.С.Тимохов, Е.В.Фетисова, Е.Г.Шайдурова. *Кетостерил в комплексной терапии больных с терминальной уремией.*

4. А.Б.Полозов, М.Б.Хмара, М.В. Новожилова. *Опыт применения кетостерила в отделении оперативной нефрологии и трансплантации почки.*

5. С.Е.Хорошилов, В.И.Гранкин, И.М.Новосельцев. *Опыт применения кетостерила в практике отделения гемодиализа и трансплантации органов.*

6. Г.И.Салашный. *Опыт применения препарата Кетостерила у пациентов с хронической почечной недостаточностью.*

ИНФОРМАЦИЯ

Научное общество нефрологов России планирует проведение очередного 2-го съезда 19—22 апреля 1999 г. в Москве.

ТЕМЫ И ПРОБЛЕМЫ, КОТОРЫЕ БУДУТ ОБСУЖДАТЬСЯ НА СЪЕЗДЕ

1. Иммунные и неиммунные механизмы прогрессирования заболеваний почек, проблема быстро прогрессирующих нефритов.
2. Иммуносупрессивные методы лечения гломерулонефритов и поражения почек при системных заболеваниях.
3. Современные неиммунные нефропротективные воздействия — диета, антигипертензивные, антигиперлипидемические 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, гемодиафильтрация, трансплантация почки, роль медицинской сестры отделения гемодиализа).

Планируются пленарные лекции ведущих нефрологов, симпозиумы.

Более подробная информация будет помещена в следующих номерах журнала.

© Н.Н.Петрова, 1998
УДК 616-052-058:061.3(100)

IV КОНФЕРЕНЦИЯ МЕЖДУНАРОДНОГО ОБЩЕСТВА ИССЛЕДОВАНИЯ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ. УЛУЧШЕНИЕ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ: ЦЕЛЬ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

В конце 1997 г. в г.Вене (Австрия) состоялась 4-я Конференция Международного общества исследования качества жизни. Конференция была организована Департаментом психиатрии Венского медицинского университета и Институтом социальной психиатрии Людвиг Бальтсмана под патронажем Федерального президента Австрийской Республики Т.Клестила.

Функцию административного и научного секретариата на себя взяла Венская академия постдипломного образования и исследований.

В конференции приняли участие представители более чем из 20 стран. Большой честью для собравшихся явился торжественный прием в магистрате Вены, где мэр столицы Австрии отметил значимость этого события для развития мировой медицины.

В своем обращении к участникам конференции Monika Bullinger, президент Международного общества качества жизни, профессор медицинской психологии (г. Гамбург) и Heinz Katschnig, профессор психиатрии, председатель конференции (г. Вена) подчеркнули актуальность проблемы, которой была посвящена конференция. Было отмечено, что термин «качество жизни» получил широкое распространение по всему миру за последние несколько лет и внедрился в разнообразные клинические исследования. Особое значение это понятие имеет для оценки результатов медицинского вмешательства. В связи с этим основное внимание на конференции уделялось проблеме качества жизни, связанного со здоровьем.

Основные направления работы конференции затрагивали вопросы разработки адекватных методов исследования качества жизни, оценки его в здоровой популяции в различных странах (в том числе кросс-культуральные исследования), при различной патологии, как соматической, так и психической. Большое внимание уделялось качеству жизни больных с онкологическими, кардиологическими заболеваниями, СПИДом. Рассматривались аспекты политики в области здравоохранения с позиции качества жизни больных.

Огромную актуальность представляет разработка валидного инструментального аппарата для изучения качества жизни. Активные исследования в этом направлении проводятся в трех

областях: влияние когнитивной сферы обследуемых на результаты путем селекции информации; психологические, в том числе эмоциональные, детерминанты качества жизни, связанного со здоровьем; количественная оценка показателя, «метрическая» система которой может меняться в динамике наблюдения.

Частной, но крайне важной проблемой является качество жизни больных с терминальной ХПН, получающих лечение методом пермембранного гемодиализа (ГД).

Французские ученые активно разрабатывают методы изучения качества жизни диализных пациентов. В связи с этим был осуществлен перевод и культуральная адаптация опросника Kidney Disease and Quality of Life (Ron Hays, 1994), созданный на основе SF-36 и расширенный за счет специфических вопросов (43 дополнительных вопроса). Авторы признают, что методика остается неадаптированной вследствие недостаточного количества обследованных больных, однако, является валидной. На ее основе, исследователи делают предварительный вывод, что ряд параметров качества жизни выше у больных, получающих перитонеальный диализ, а именно, оценка взаимоотношений с семьей, друзьями. Отмечается существенное влияние культуральных особенностей на ответы, касающиеся сексуальной жизни.

V.S.Salek и соавт., определяя валидность методики для изучения качества жизни у больных, находящихся на перитонеальном диализе, сравнивали полученные результаты с таковыми по методике SF-36, рассматривая ее как наиболее достоверный опросник для оценки качества жизни. Авторы установили более хорошие показатели качества жизни на перитонеальном диализе по сравнению с ГД и трансплантацией по параметрам физической активности.

Внимание исследователей привлекает характеристика качества жизни в целом, а также выявление различных факторов, связанных с ним. S.Ilik и соавт. определяли качество жизни больных в зависимости от длительности лечения ГД. Было отмечено отклонение в лучшую сторону эмоционального состояния больных в фазе адаптации к ГД (согласно терминологии авторов, более 2 лет лечения) по сравнению с больными, находящимися на ГД менее 6 мес и от 6 мес до 2 лет. Семейная адаптация этих па-

циентов также была хорошей. Возраст и сопутствующая патология негативно сказываются на показателях качества жизни во всех фазах ГД. Исследователи утверждают, что длительный ГД активизирует развитие позитивной психологической защиты и способствует улучшению субъективной оценки своего благополучия.

А. Urena и соавт. оценивали влияние на качество жизни больных после трансплантации в динамике с использованием SF-36 социодемографических и клинических факторов. Отмечена существенная положительная роль клиренса креатинина (показатели способности к физическому функционированию, жизненной активности и общей оценки здоровья), гематокрита (жизненная активность). Возраст негативно сказывается на способности к физическому функционированию и выраженности болевого синдрома.

В связи с увеличением на ГД числа больных старшего возраста представляет интерес изучение эффективности их лечения и реабилитации. Редко применяются стандартизованные методы оценки качества жизни. Исключением служит работа D.L. Lamping и соавт., основанная на сравнении качества жизни пациентов на ГД и перитонеального диализа в возрасте 70—74 лет с общей популяцией при помощи методики SF-36. Авторы обнаружили отсутствие различий по показателю психического здоровья при явном снижении в группе нефрологических больных показателей качества жизни, связанных с физическим здоровьем, за исключением боли, особенно физического и социального функционирования.

P. Rebollo и соавт. на примере больных старше 65 лет с терминальной ХПН, в том числе после трансплантации почки, используя SF-36, шкалу Карновского в сочетании с рядом других методов, включая социодемографические и клинические данные, установили более низкую оценку качества жизни у больных женского пола. Материальное благосостояние, уровень образования, уровень гемоглобина и белка сыворотки крови позитивно, а уровень креатинина и сопутствующая патология негативно сказываются на показателях качества жизни. Особенно снижены у больных старшего возраста такие параметры качества жизни, как физические и общая оценка здоровья. Трансплантация почки улучшает многие показатели качества жизни, в частности оценку социального функционирования, жизненной активности,

физических способностей, болевого синдрома и общую оценку здоровья.

Проводится сравнительный анализ качества жизни гемодиализных пациентов и больных с другой соматической патологией. Так, например, T. Mandai и соавт. сравнивали пациентов на ГД, больных раком молочной железы и после коронарного шунтирования. Показано, что больные на ГД отличаются в худшую сторону по оценке качества жизни в целом и в динамике лечения.

Из приведенных данных современных зарубежных исследований, а также результатов наших разработок, осуществленных на базе отделений ГД Санкт-Петербурга с использованием SF-36, следует, что, по мере увеличения продолжительности лечения ГД, наступает психическая адаптация больных к этой искусственно созданной форме жизни, сопряженной с витальной угрозой, что связывается исследователями с действием психологической защиты и делает актуальным ее изучение. Наши исследования установили особенности психологической защиты и копинг-поведения в условиях лечения ГД, их взаимосвязь с психическими расстройствами и успешностью психической адаптации к лечению, что может быть использовано для повышения эффективности реабилитационной работы с пациентами на ГД и улучшения качества жизни. Выявлены психологические и соматические факторы, определяющие качество жизни больных с терминальной ХПН, проведен всесторонний сравнительный анализ качества жизни при различных методах лечения ХПН.

Автору статьи была предоставлена возможность единственной из представителей России сделать доклад на данной конференции, в основу которого были положены эти результаты.

К сожалению, в западных исследованиях практически отсутствует методически строгая, всесторонняя оценка качества жизни, неточно определено само это понятие, что обуславливает актуальность дальнейшей разработки концепции «качества жизни» соматических больных и поиска адекватных методов его оценки. Выраженное снижение качества жизни у больных, получающих ГД, в значительной степени ухудшает эффективность лечения и нуждается в коррекции с привлечением дополнительных, психокоррекционных методов.

Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург, Россия

