

НЕФРОЛОГИЯ



NEPHROLOGY

СЕВЕРО-ЗАПАДНАЯ АССОЦИАЦИЯ НЕФРОЛОГОВ И ВРАЧЕЙ ДИАЛИЗА

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ
ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПОЧЕК
Metabolic disturbances in kidney diseases

ПРОБЛЕМЫ ТЕРАПИИ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА
The problems of glomerulonephritis treatment

ПАРАТИРЕОИДНЫЙ ГОРМОН
И ХРОНИЧЕСКАЯ ПОЧЕЧНАЯ
НЕДОСТАТОЧНОСТЬ
Parathyroid hormone and chronic renal failure

МОРФОЛОГИЯ ГЛОМЕРУЛОПАТИЙ
Morphology of glomerulopathies

ТЕРМИНАЛЬНАЯ СТАДИЯ
ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ
End-stage of the diabetic nephropathy

ЛЕЧЕНИЕ ГИПОНАТРИЕМии
The treatment of hyponatremia

АТЕРОСКЛЕРОЗ НА ДИАЛИЗЕ
Atherosclerosis on dialysis

ДРУГИЕ МАТЕРИАЛЫ. ИНФОРМАЦИЯ
Other materials. Information

2

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 • № 2 • 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 • № 2 • 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, Санкт-Петербург, ул. Л.Толстого, 17
НИИ нефрологии СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова,
филиал 1

д. м. н. 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 02.04.98. Подписан в печать 01.06.98.
Формат бумаги 60×90¹/₈. Бумага офсетная. Печать офсетная. Печ. л. 7. Заказ № 76.

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

РАКИТЯНСКАЯ И.А.

Чувствительность и резистентность лимфоцитов периферической крови у больных хроническим гломерулонефритом к стероидам и иммунодепрессантам

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

БАТАЗИН А.В., ПАСОВ С.А., ШКУРИН О.Ю.

Терминальная стадия почечной недостаточности при диабетической нефропатии

СМИРНОВ А.В.

Нефротическая дислиппротеидемия

ШИШКИН А.Н., ЯНЧЕНКО Д.Е.

Амилоидоз

ПЕТРОВА Н.Н.

Психотерапия больных с хронической почечной недостаточностью, получающих лечение методом гемодиализа

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ**Клинические исследования**

РУМЯНЦЕВ А.Ш., ЕСАЯН А.М., БУРОВА Т.М., ХУДОЖИЛОВА Т.П., АБДЯДИЛОВА Л.В.

Концентрация миоглобина в сыворотке крови и моче при хроническом гломерулонефрите

КУЧЕР А.Г., ЕСАЯН А.М., НИКОГОСЯН Ю.А., ЕРМАКОВ Ю.А., КАЮКОВ И.Г.

Воздействие однократных нагрузок умеренными дозами соевого и мясного белка на деятельность почек у здоровых добровольцев

ТУГУШЕВА Ф.А., КОЗЛОВ В.В., ЗУБИНА И.М.

Взаимосвязь между отдельными водорастворимыми компонентами системы антиоксидантной защиты крови больных с заболеваниями почек

КОДРА С., BARBULLUSHI M., KOROSHI A., TASE M.

Мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит (клинико-биологические особенности и характер прогрессирования по данным наблюдения 40 больных)

СМИРНОВ А.В., КОЗЛОВ В.В.

Клиническое проявления атеросклероза у больных на гемодиализе

ДОБРОНРАВОВ В.А., КАРПОВА И.А.

Частота протеинурии и артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом I типа в Санкт-Петербурге

Экспериментальные исследования

СМИРНОВА Н.Н., КОЗЛОВ В.В., ФЛЕРОВ М.А.

Фосфолипидный состав плазмы крови как показатель организации фосфолипидного матрикса мембран почек и печени

LEADING ARTICLE

7 RAKITYANSKAYA I.A.

Sensibility and resistance of the peripheral blood lymphocytes to steroids and immunodepressants in patients with chronic glomerulonephritis

REVIEWS AND LECTURES

12 VATAZIN A.V., PASOV S.A., SHKURIN O.Yu.

The end-stage of renal failure in diabetic nephropathy

20 SMIRNOV A.V.

Nephrotic dyslipoproteidemia

30 SHISHKIN A.N., YANCHENKO D.E.

Amyloidosis

43 PETROVA N.N.

Psychotherapy in patients with end-stage renal failure under the hemodialysis treatment

ORIGINAL ARTICLES**Clinical investigations**

48 RUMYANTSEV A.Sh., ESSAIA A.M., BUROVA T.M., KHUDOZHILOVA T.P., ABDYADILOVA L.V.

Concentration of myoglobin in serum and urine in chronic glomerulonephritis

52 KUCHER A.G., ESSAIA A.M., NIKOGOSYAN YU.A., ERMAKOV YU.A., KAYUKOV I.G.

Effect of single loads with low doses of protein soya beans and meat on the kidneys of healthy persons

57 TUGUSHEVA F.A., KOZLOV V.V., ZUBINA I.M.

The interconnections between the water-soluble components of the antioxidant system of blood in patients with renal diseases

63 KODRA S., BARBULLUSHI M., KOROSHI A., TASE M.

Membranoproliferative glomerulonephritis (clinico-biological features and type of its progression by the data of 40 cases)

68 SMIRNOV A.V., KOZLOV V.V.

Clinical manifestation of atherosclerosis in patients on regular hemodialysis

78 DOBRONRAVOV V.A., KARPOVA I.A.

The incidence of proteinuria and arterial hypertension in patients with diabetes mellitus type I in St.Petersburg

Experimental investigations

81 SMIRNOVA N.N., KOZLOV V.V., FLEROV M.A.

Blood plasma phospholipids as an indicator of the phospholipid matrix structure of cell membranes in the kidneys and liver

БАБАХАНЫАН Р.В., СКРИЖИНСКИЙ С.Ф.,
ЯГМУРОВ О.Д.
Гистохимические изменения проксимальных и дис-
тальных канальцев почек при отравлении дихлор-
этаном

БАРАБАНОВА Т.А., ПЕНЧУЛ Н.А.
Миокард, паратиреоидный гормон и хроническая
почечная недостаточность

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

КОЭН А., НАСТ С.
Иммуноопосредованные гломерулопатии
(продолжение)

ГАЛЬПЕРИН М.Л., ОХ М.С.
Гипонатриемия: особенности терапии

НЕКРОЛОГ

Памяти В.В.СТАВСКОЙ

85 BABAKHANYAN R.V., SKRIZHINSKY S.F.,
YAGMUROV O.D.
Histochemical changes of proximal and distal renal
tubules resulting from dichlorethane intoxication

88 BARABANOVA T.A., PENCHUL N.A.
Myocardium, parathyroid hormone and chronic renal
failure

**Russian American Programme
for continuing postgraduate
education in nephrology**

95 COHEN A.H., NAST C.C.
Immunologic glomerulopathies (continuation)

107 HALPERIN M.L., OH M.S.
Hyponatremia: An emphasis on its treatment

OBITUARY

114 In memory of V.V.STAVSKAYA

И.А. Ракитянская

ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ И РЕЗИСТЕНТНОСТЬ ЛИМФОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ К СТЕРОИДАМ И ИММУНОДЕПРЕССАНТАМ

I.A. Rakityanskaya

SENSIBILITY AND RESISTANCE OF THE PERIPHERAL BLOOD LYMPHOCYTES TO STEROIDS AND IMMUNODEPRESSANTS IN PATIENTS WITH CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS

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

Ключевые слова: гломерулонефрит, лечение, стероиды, иммунодепрессанты, механизмы действия.

Key words: glomerulonephritis, treatment, steroids, immunodepressants, mechanisms of actions.

До настоящего времени нет единой точки зрения по вопросу механизма действия патогенетических препаратов, получения эффекта или отсутствия его у больных хроническим гломерулонефритом (ХГН). Развивающаяся резистентность к препаратам практически не зависит от морфологической формы ХГН и может иметь первичную или вторичную природу, т. е. по какой-то причине лекарственный препарат не реализовывает свое фармакологическое действие. Известно, что достигаемый положительный эффект от введения глюкокортикостероидов (ГКС) и цитостатиков (ЦС) непостоянен у одних и тех же больных и нередко препарат, дающий эффект в дебюте заболевания, при последующих обострениях оказывается неэффективным. Развитие резистентности больных к патогенетической терапии во многом определяет прогноз заболевания.

Существует понятие множественной лекарственной резистентности (МЛР), которая может быть исходной и индуцированной, т. е. возникающей в процессе проведения курсов терапии.

В 1960—1970 гг. всестороннее исследование ГКС как универсальных биорегуляторов дало возможность сформулировать положение о существовании специфических ГКС-рецепторов, которые имеются практически во всех тканях. Рецепторы к ГКС генетически детерминированы и являются цитозольными белками. Их особенность заключается в высоком сродстве к ГКС, ограниченной насыщенности и большой специфичности. Цитозольные и мембранные рецепторы к ГКС существенно различаются как аффинностью к гормонам, так и концентрацией мест связывания. Внутриклеточные рецепто-

ры характеризуются высоким сродством и значительно меньшим числом связывающих участков. Также эти рецепторные системы различаются по способности связывать природные и синтетические стероиды (для синтетических — характерна избирательность связывания с внутриклеточным рецептором, тропность природных ГКС к внутриклеточным рецепторам проявляется в значительно меньшей степени). Причем, все эти особенности характерны для любого вида клеток. Природный глюкокортикоид в физиологических концентрациях преимущественно связан с мембранными рецепторами, а для насыщения и мембранных и цитозольных рецепторов необходимо повышение его концентрации в 140 раз.

Таким образом, мембранные рецепторы играют модулирующую роль, подготавливая клетку к восприятию сигнала, а далее запускается каскад последовательных биохимических реакций, которые приводят к реализации биологического эффекта гормона, но конкретно его достижение возможно только посредством взаимодействия ГКС с цитозольным рецептором. Возможно проникновение в клетки свободной части (не связанной с транспортными белками) ГКС путем простой диффузии с дальнейшим взаимодействием с цитозольным рецептором. Образовавшийся гормонорецепторный комплекс активируется, транслоцируется в ядро, инициирует экспрессию клеточного генома, что в конечном счете приводит к синтезу специфических белков, определяющих биологический ответ клетки на гормональный сигнал [5—7].

В 70-х годах в эксперименте было показано наличие существования двух субпопуляций ти-

моцитов, различающихся своей чувствительностью к стероидам: глюкокортикоидрезистентные и глюкокортикоид-чувствительные. Эти субпопуляции различаются по степени зрелости, характеристикой поверхностных антигенов, электрофоретической подвижностью, плавучей плотностью, реакцией на митогены. К резистентным клеткам относятся зрелые иммунокомпетентные лимфоциты, которые способны отвечать на стимуляцию митогена ФГА, обладают высокой плотностью H2-антигена и низкой плотностью θ -антигена. Гормончувствительные тимоциты — это незрелые иммунокомпетентные лимфоциты, обладающие высокой плотностью θ - и Lyl-2,3-антигенов [11].

При исследовании влияния стероидных гормонов на лимфоидные клетки показано ингибирующее действие на транспорт глюкозы, образование АТФ, транспорт аминокислот, синтез холестерина, липидов, белков, нуклеиновых кислот, активность ДНК-зависимых РНК-полимераз. Все это приводит к подавлению роста гормончувствительных лимфоидных элементов. Выявлено существенное различие в количестве зон сильного ассоциирования, что обуславливает особенности взаимодействия ГКС с акцепторами гормонрезистентных лимфоцитов, т. е. имеется различие в состоянии хроматина, который различается по своей чувствительности и степени зрелости, так как процесс клеточной дифференцировки сопровождается качественными и количественными изменениями в составе белков хроматина. Также принципиально различаются распределения гормонрецепторных комплексов в лимфоцитах, следовательно, чувствительность лимфоидных клеток определяется неодинаковым взаимодействием с ядерными акцепторами клеток. Получены данные о наличии специфических мест связывания стероидных гормонов на плазматических мембранах клеток-мишеней [7].

Работ, посвященных проблеме развития резистентности к стероидным препаратам у больных хроническим гломерулонефритом, мало. Первоначально хотелось бы обратить внимание на тот факт, что чувствительными лимфоцитами являются лимфоидные элементы раннего этапа дифференцировки. Кортизончувствительная фракция лимфоцитов представлена в основном лимфоцитами, несущими маркерный фермент — терминальную дезоксирибонуклеотидилтрансферазу (ТдТ⁺-клетки) [12]. Как показано в наших работах ранее [1–4], именно эти клетки вырабатываются в недостаточном количестве у больных с ХГН, причем дефицит продукции этих элементов нарастает по мере прогрес-

сирования заболевания. Отсюда следует, что механизм дефицита в системе лимфопоэза может быть одной из причин развития резистентности к терапии стероидами (рис. 1). Также не исключена вероятность того, что дефект системы лимфопоэза генетически преддетерминирован. Показано, что представительство ГКС-рецепторов на мембране лимфоцитов генетически преддетерминировано. HLA-генотип гормончувствительных больных с ХГН представлен преимущественно A1A2A3A24, а гормонрезистентных больных — A10A19A30B14B16B40.

При морфологической оценке мононуклеаров периферической крови методом электронной микроскопии у гормонрезистентных больных с ХГН выявлены три типа клеток:

I тип лимфоцитов — высокое ядерно-цитоплазматическое отношение с большим активным ядрышком, свидетельствующее об усиленном синтезе РНК;

II тип — гетерогенность хелперной фракции и снижение ее содержания;

III тип — большие гранулосодержащие лимфоциты, имеющие в ядре гетерохроматин, что свидетельствует о снижении их активности.

У больных с чувствительностью к стероидам выявлены в крови лимфоциты:

I тип — менее активное ядрышко;

II тип — ядро с глубокими инвагинациями и более активным ядрышком;

III тип — большие гранулосодержащие лимфоциты, более функционально полноценные.

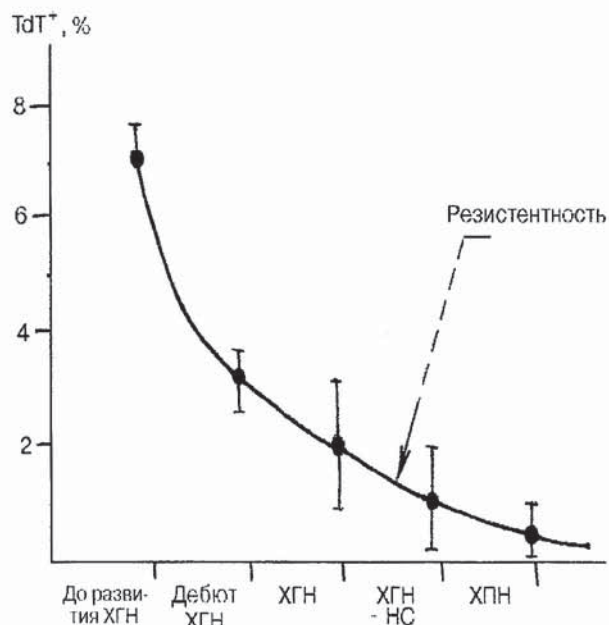


Рис. 1. Механизм развития резистентности лимфоцитов к стероидам на фоне уменьшения ТдТ⁺-лимфоцитов в костном мозге и в периферическом русле.

Также был выявлен тип лимфоцитов, у которых ядерная мембрана имеет глубокие инвагинации, что увеличивает поверхность ядра и повышает его активность.

Показано, что по мере развития резистентности снижается функциональная активность лимфоцитов в реакции бласттрансформации (РБТЛ) (рис. 2), что также зависит от содержания в периферической крови ранних лимфоидных элементов (в частности, ТдТ⁺-клеток) [1]. Таким образом, по морфологическим критериям можно сказать, что лимфоциты больных с резистентностью к ГКС обладают хорошо развитым РНК-синтезирующим аппаратом, гиперреактивностью ядрышкового аппарата и значительным увеличением общей концентрации ферментов, т. е. лимфоциты у резистентных больных имеют морфофункциональные особенности, которые ограничивают эффективность терапевтических доз кортикостероидов.

Резистентность бывает первичной и вторичной. Вторичная резистентность может быть обусловлена недостаточностью ГКС-рецепторов, часть которых либо ингибированы, либо заняты конкретными веществами. Примером может служить развитие резистентности у больных на фоне гиперлипидемии. ГКС-гормоны обладают способностью ингибировать синтез холестерина в клетках периферической крови. У больных с гиперхолестеринемией лимфоциты крови содержат пониженное количество рецепторов и обладают пониженной чувствительностью к ГКС. При нормализации уровня холестерина крови наблюдается восстановление необходимого количества рецепторов на лимфоцитах. Вероятно, эффект от ГКС-терапии, который можно получить после проведения плазмафереза, и обусловлен феноменом очищения мембранных рецепторов лимфоцитов. Однако этот эффект очищения рецепторов очень непродолжителен по времени.

По мере прогрессирования заболевания происходит селекция и увеличение удельного веса тех клонов клеток, которые исходно отличаются от доминирующей субпопуляции по химиочувствительности. Точкой приложения ГКС является индуктивная фаза жизнедеятельности клеток, рецепторы появляются, а затем численно увеличиваются в 2—3 раза в S- и пост S-фазах по сравнению с фазами G₀ и G₁. Синтез новых рецепторов на мембране лимфоцитов является одним из главных феноменов пролиферации клеток. В дальнейшем через эти рецепторы осуществляется нейроэндокринная регуляция иммунных процессов. Точкой приложения глюкокортикостероидов является ин-

дуктивная фаза активации Т-лимфоцитов. Глюкокортикостероиды, действуя на антигенпредставляющие клетки, блокируют процесс иммунного распознавания, подавляют продукцию интерлейкинов (ИЛ-1) и последующие клеточные взаимодействия, ведущие к выработке ИЛ-2, задерживают дифференцировку моноцитов в макрофаги.

При изучении состава лимфоидной инфильтрации у стероидчувствительных больных мембранозным гломерулонефритом было выявлено высокое содержание CD4-хелперов, CD8-супрессоров и моноцитов/макрофагов, как в гломерулярной зоне, так и в интерстициальном пространстве [8]. При этом показано, что иногда тубулярные клетки способны экспрессировать HLA-DR-антиген. Высокая степень корреляции между HLA-DR⁺-клетками и интерстициальными Т-лимфоцитами свидетельствует об активации. При этом нет взаимосвязи между количеством интрагломерулярных и интерстициальных клеток в зависимости от резистентности или чувствительности больных на стероидную терапию.

При стероидчувствительном гломерулонефрите с минимальными изменениями выявлены сдвиги в системе Т-звена и в продукции ИЛ-2, считается, что этот интерлейкин и экспрессия к нему рецепторов на клетках (CD25) являются важнейшими факторами в патогенезе стероидчувствительного ГН с минимальными изменениями [9]. Больные, не чувствительные к стероидам, но чувствительные к циклоспорину А, продуцировали минимальное количество ИЛ-2,

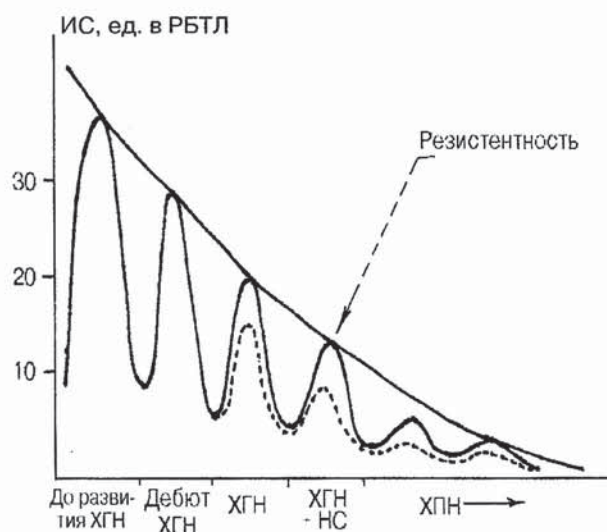


Рис. 2. Развитие резистентности лимфоцитов к стероидам по мере падения пролиферативной активности лимфоцитов в реакции бласттрансформации при прогрессировании заболевания.

ИС — индекс стимуляции.

а соответственно и низкое содержание клеток CD25, хотя в культуре в супернатанте удается выявить высокое количество рецепторов к ИЛ-2 при дополнительной стимуляции [13].

Недавно было показано, что глюкокортикоиды, подавляя продукцию ИЛ-2 и экспрессию рецепторов для ИЛ-2, в то же время стимулируют продукцию ИЛ-4. Кроме того, ИЛ-4 является ингибитором экспрессии рецепторов для ИЛ-2 на В-лимфоцитах, что объясняет его синергичный эффект с глюкокортикостероидами.

Длительное применение глюкокортикоидов приводит к снижению размера и массы лимфоидной ткани, уменьшению синтеза В- и Т-лимфоцитов, их выходу из циркуляции, в результате чего наблюдается лимфоцитопения и моноцитопения. Снижается функция Т-лимфоцитов за счет торможения продукции ИЛ-2 и уменьшения экспрессии рецепторов для ИЛ-2. Функции В-лимфоцитов уменьшаются, а продуцируемые ими антитела неполноценны и плохо соединяются с клеточной поверхностью и факторами комплемента, в результате чего тормозится и становится неполноценной фагоцитарная функция. Снижается также сцепление антигена с клеточной поверхностью лимфоцита, наступает супрессия лимфоцитарной реакции.

Понятие МЛР имеет отношение и к цитостатическим препаратам. Эти вопросы достаточно хорошо изучены в онкологии. Клетки с фенотипом МЛР имеют перекрестную устойчивость к различным по механизму действия цитостатикам. Клетки с фенотипом МЛР имеют большое количество биохимических и молекулярно-генетических изменений. В 1991 г. в литературе были описаны 2 типа МЛР: классическая и атипическая.

Классическая МЛР характеризуется экспрессией на поверхности клетки гликопротеина Р-170 с относительной молекулярной массой 150—190 и экспрессией гена, кодирующего Р-170, а также уменьшением накопления ЦС в резистентных клетках по сравнению с чувствительными. При атипической МЛР Р-гликопротеин не экспрессируется, но это не значит, что отсутствие экспрессии этого белка является абсолютным показателем чувствительности клеток к ЦС. Известно, что после 3—5 курсов цитостатической терапии выявляется экспрессия Р-гликопротеина и развивается МЛР. Р-гликопротеин обладает АТФазной активностью, благодаря чему осуществляется АТФазный выброс ЦС из устойчивых клеток, приводя к уменьшению их накопления. Р-гликопротеин находится не только на поверхности цитоплазматической мембраны, но и на мембране комплекса Голь-

джи. Р-гликопротеин может экспрессироваться на клетках любого гистотипа, в том числе и в почках. При этом показано, что экспрессия его в лимфоцитах несколько ниже. В сыворотке здоровых людей присутствует низкомолекулярное ароматическое соединение, связывающееся с гликопротеином и, таким образом, отменяющее МЛР. Однако физиологическая роль этих соединений не ясна. Считается, что физиологическая роль Р-гликопротеина связана с транспортом веществ из клетки.

Развитие резистентности к цитостатикам связано с пониженным накоплением препарата в клетках за счет активного выброса во внеклеточную среду. Аналогично ЦС резистентные клетки имеют пониженное накопление красителей и быстрее их теряют, чем чувствительные. При этом в эксперименте показано, что краситель (Родамин 123) быстро выходит из 30% Т-хелперов и из 90% Т-киллеров, но гораздо медленнее из В-лимфоцитов.

Препараты иммуносупрессивного действия обладают общим свойством подавлять размножение клеток путем блокады или деструкции ядерной ДНК, в результате чего прерывается необходимая для клеточного деления ее репликация. Циклофосфан тормозит деление клеток путем алкилирования ДНК, в результате чего становится невозможной деспирализация и репликация ядерных нуклеопротеидов. Циклофосфан действует на все фазы клеточного цикла. Известно, что на проникновение ЦС в клетки влияет заряд их молекулы, в связи с чем изучаются ионные изменения клеток при патологии.

Эффект от ЦС зависит также от дозы и длительности приема препарата. Показано, что основная закономерность действия ЦС состоит в первоначальном усугублении дефицита недифференцированных лимфоидных предшественников в крови, а затем возникает гиперрегенерация костного мозга с увеличенным выходом в кровь ранних лимфоидных элементов [10]. При высокой дозе эффект гиперрегенерации менее вероятен, учитывая, что у больных с ХГН изначально заложен дефицит продукции ранних лимфоидных элементов.

Следовательно, при назначении патогенетической терапии необходимо определять наличие чувствительности лимфоцитов крови к препаратам, учитывая также возможность развития резистентности. Поэтому желательно проводить индивидуальный подбор лекарственных средств и по возможности проводить мероприятия, снимающие вероятность исходной резистентности [5].

ЛИТЕРАТУРА

1. Рябов С.И., Ракитянская И.А., Шутко А.Н., Шатинина Н.Н. Индекс стимуляции лимфоцитов периферической крови у больных хроническим гломерулонефритом // *Клин. мед.*—1986.—Т. 14, № 2.— С. 106—110.
2. Рябов С.И., Ракитянская И.А., Шутко А.И. Почка и иммунная система.—Л.: Наука, 1989.
3. Рябов С.И., Ракитянская И.А. Современные подходы к терапии больных хроническим гломерулонефритом // *Нефрология*.—1997.—Т. 1, № 1.—С. 6—11.
4. Рябов С.И., Ракитянская И.А. Роль мононуклеаров в поражении нефрона у больных хроническим гломерулонефритом // *Нефрология*.—1997.—Т. 1, № 2.—С. 45—52.
5. Рябов С.И., Ракитянская И.А. Способ определения индивидуальной чувствительности лимфоцитов к стероидам и цитостатикам // Патент на изобретение № 96 114 750.—1997.
6. Сергеев П.В., Сухова Т.А., Таканова Г.В. Влияние гидрокортизона, адреналэктомии и их сочетание на состав общих липидов и фосфолипидов плазматических мембран гепатоцитов крыс // *Фармакол. и токсикол.*— 1984. —№ 2.— С. 46—49.
7. Сергеев П.В. Механизмы взаимодействия глюкокортикоидов с клетками тимуса // *Иммунофизиология* / Е.А.Корнева.— СПб., 1996.—С. 510—519.
8. Alexopoulos E., Leontsini M., Papadimitrion M. Relationship between interstitial infiltrates steroid responsiveness of proteinuria in membranous nephropathy // *Nephrol. Dial. Transplant.*—1994.—Vol. 9, № 6.— P. 623—630.
9. Hopper J. Prednisolone in the treatment of idiopathic membranous nephropathy // *New. Engl. J. Med.* 1989.— Vol. 321.—P. 260—261 (letter).
10. Posner M.R., Reinhez E., Lread J. et al. Lymphoid subpopulations of peripheral blood and spleen in untreated Hodgkin's disease // *Cancer*.—1981.—Vol. 48, № 9.— P. 1170—1176.
11. Reisner J., Linker J., Sharon N. Separation of mouse thymocytes into two subpopulation // *J. Mol. Biol.*— 1976.— Vol. 79.—P. 539—554.
12. Silverstone A., Sun L., Witte O.V., Baltimore D. Biosynthesis of murine terminal deoxynucleotidyl transferase // *J. Biol. Chem.*—1980.— 225. —№ 8. —P. 791—796.
13. Tejani A., Butt K., Trachtman N. et al. Cyclosporine induced remission of relapsing nephrotic syndrome in children // *J. Pediatr.* 1987.—Vol. 111.— P. 1056—1062.

*А.В.Ватазин, С.А.Пасов, О.Ю.Шкурин***ТЕРМИНАЛЬНАЯ СТАДИЯ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ
ПРИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ***A.V.Vatazin, S.A.Pasov, O.Yu.Shkurin***THE END-STAGE OF RENAL FAILURE IN DIABETIC NEPHROPATHY**

Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф.Владимирского, Россия

Ключевые слова: сахарный диабет, перитонеальный диализ, гемодиализ, трансплантация почки, гликемический контроль.**Key words:** diabetes mellitus, peritoneal dialysis, hemodialysis, transplantation of the kidney, glycemic control.

Актуальность проблемы. Сахарный диабет является одной из причин развития терминальной стадии почечной недостаточности (ESRD) в Соединенных Штатах Америки, Японии и большинстве стран Европы. По данным Системы Почечных Данных Соединенных Штатов (USRDS), из 41 317 пациентов, получавших лечение по причине терминальной стадии почечной недостаточности в течение 1988 г., 13 597 (32,9%) имели диабет, т. е. он встречался в соотношении 52 на миллионную популяцию [13]. Крайняя тяжесть состояния и высокая летальность больных диабетом, осложненным хронической почечной недостаточностью, ранее препятствовали проведению трансплантации почки, поскольку реабилитация таких больных признавалась безнадежной. Современное понимание важности тщательной лекарственной регуляции гипертензии и гипергликемии способствует улучшению результатов пересадки почки и снижению осложнений в раннем послеоперационном периоде у пациентов с диабетом настолько, что почечная трансплантация теперь рассматривается как преимущественный способ терапии терминальной стадии почечной недостаточности при диабете. В течение последних 5 лет этому способствовали также успехи при трансплантации поджелудочной железы у пациентов с инсулинзависимым сахарным диабетом (IDDM).

В течение последних лет в США и Европе, в среднем, у 20% реципиентов была выполнена пересадка почки, причиной уремии у которых была диабетическая нефропатия [37]. По данным Национальной группы данных по диабету, более 6 млн человек в США являются диабетиками, согласно врачебному диагнозу, и дополни-

тельно 5—6 млн человек имеют недиагностированный диабет [24]. Несмотря на снижение встречаемости диабета, с пика в 300 на 100 000-ю популяцию в 1973 г. до 230 на 100 000-ю популяцию в 1981 г., превалирование диабета остается актуальным и является наиболее частой причиной высокой смертности населения. В 1982 г. в США в 34 583 случаях причиной смерти был диабет, т. е. последний стоит на седьмом месте как причина смерти. Кроме 5800 новых случаев слепоты, 4500 смертей в перинатальный период, 40 000 ампутаций и 3000 смертей от диабетической комы (кетотической и гиперосмолярной) [31], как минимум 14 000 новых случаев терминальной стадии почечной недостаточности, результатом которых стали 3500 смертей, развиваются ежегодно благодаря диабету.

В соответствии с ревизией Американской Ассоциации Диабета, инсулинзависимый диабет (I тип) может встречаться в любом возрасте у пациентов, которые «обычно худые и, как правило, имеют внезапное проявление признаков и симптомов инсулинопении до 30-летнего возраста. Эта группа больных часто имеет строго положительный кетоновый тест в моче в связи с гипергликемией и зависимы от инсулиновой терапии для предотвращения кетоацидоза и для поддержания жизни» [44]. По-видимому, около 10% диабетиков в США имеют инсулинзависимый диабет.

Национальной комиссией по диабету определены требования к лабораторному подтверждению инсулинзависимого диабета. При исследовании 100 пациентов в возрасте от 13 до 70 лет во время начала приема инсулина R.M.Wilson и соавт. нашли, что 70 пациентов, у

которых диагноз был поставлен до 40 лет, проявляли стереотип, характерный для инсулинзависимого диабета. 88% из них, которым не было 20 лет при установлении диагноза, были ICA (антитела островковых клеток)-позитивны, $\frac{1}{3}$ больных являлись гетерозиготами DR3/DR4 и только 6% не имели высокого антигенного риска [47]. Однако при диагностике инсулинзависимого диабета у пациентов старше 40 лет применение требований Национальной комиссии по диабету затруднено: только $\frac{1}{5}$ была ICA-позитивна и менее $\frac{1}{3}$ являлись DR3/DR4 гетерозиготами.

В противоположность этому, более 90% диабетиков имеют инсулиннезависимый сахарный диабет II типа. Этим больным, как правило, диагноз устанавливается в возрасте 40 лет и более, они не склонны к кетоацидозу за исключением периодов стресса. Хотя данная категория больных не зависима от эндогенного инсулина, однако для них необходим адекватный контроль гипергликемии. При длительном исследовании обнаружено, что гипергликемия не разовьется в том случае, если не существует дефект (наследственный или приобретенный) инсулиновой резистентности [35]. Указывая на взаимосвязь между глюкозной intolerантностью, гиперинсулинемией и гипертензией, J.D.Mayers и соавт. [32] предложили термин «синдром X» для совместного обозначения метаболических изменений, которые развиваются в результате заболевания коронарных артерий и других васкулярных изменений при диабете.

В Японии инсулиннезависимый диабет часто встречается у пациентов до 30-летнего возраста, которые не являются тучными [43]. Эти же авторы сообщают, что из 551 пациента с диагнозом диабет, поставленным до 30-летнего возраста, 337 (61,2%) имели инсулиннезависимый диабет.

В целом, в мире большинство (80—95% — в зависимости от расы) больных имеют инсулиннезависимый диабет. Как при инсулинзависимом, так и инсулиннезависимом диабете почечная недостаточность может быть вызвана узелковым и диффузным склерозом капилляров гломерул. При каждом типе диабета была описана микроальбуминурия, а следом за ней фиксировались протеинурия и далее азотемия [5, 9].

Диабетическая нефропатия. Идентифицируют пять стадий почечной недостаточности при инсулинзависимом сахарном диабете.

Стадия 1. Гломерулярная гиперфилтрация и реномегалия.

Стадия 2. Ранние повреждения гломерул.

Стадия 3. Начальная диабетическая нефропатия; стадия микроальбуминурии.

Стадия 4. Клиническая нефропатия; протеинурия, падение гломерулярной фильтрации.

Стадия 5. Терминальная стадия почечной недостаточности.

В течение последних 20 лет все чаще встречаются описания терминальной стадии хронической почечной недостаточности с большинством осложнений, характерных для инсулинзависимых больных. После 20—30 лет болезни инсулинзависимым сахарным диабетом у 30-40% пациентов развивается необратимая почечная недостаточность [14, 20]. При этом симптомы уремии выражены в большей степени, чем у недиабетиков. Замещающая почечная терапия обычно необходима через 2—3 года после возникновения нефротического синдрома. Необходимость начала лечения уремии, однако, может быть отодвинута на месяцы и даже годы, если применять ограничения в питании и приеме жидкости и использовать эритропоэтин для коррекции анемии.

Гистопатология диабетической гломерулопатии. Для диабетической нефропатии характерна гломерулярная гипертрофия, особенно тех гломерул, которые менее всего подверглись гломерулопатии. Флюоресцентная микроскопия гломерул у длительно болеющих диабетиков свидетельствует об отложении альбумина и иммуноглобулинов напоподобие узкой ленты вдоль основных тубулярных мембран и капсулы Боумена, по-видимому, отражая, скорее всего, пассивное отложение белков плазмы, чем активный иммунный процесс. При обследовании кожи и мышц наблюдалась подобная картина [21, 31].

Изучение биопсий почек у азотемичных пациентов с инсулинзависимым и инсулиннезависимым сахарным диабетом показывают существенное мезангиальное расширение, утолщение базальной мембраны гломерул, афферентный и эфферентный артериолосклероз. Длительное течение диабета приводит к облитерации гломерул путем сочетания диффузного и нодулярного (очагового) интеркапиллярного гломерулосклероза.

Патогенез диабетической нефропатии. У гипергликемических животных и диабетических пациентов проявляются метаболические и гемодинамические сдвиги, которые могут вызывать морфологические повреждения. Однако не существует надежных признаков и тестов, которые указывали бы тот момент времени, когда функциональные нарушения начинают вызывать васкулопатические осложнения. Ключ к

раскрытию патогенеза микроваскулопатии лежит в распознавании относительной важности капиллярной гипертензии и гипергликемии. В течение последних 5 лет было выяснено, что гиперлипидемия является фактором риска повреждения малых и больших кровеносных сосудов. В настоящее время нет единого объяснения кажущихся несопоставимыми сообщений, касающихся только гемодинамических или метаболических нарушений в почках при диабете. Существуют по крайней мере шесть факторов, влияющих на развитие гломерулосклероза, среди которых имеют место гемодинамический и метаболический.

Трансплантация почек свидетельствует, что гипергликемия является главным, хотя и не единственным фактором развития диабетической гломерулопатии. Во-первых, рецидив интеркапиллярного гломерулосклероза и почечной недостаточности может повреждать почки, полученные от недиабетиков и трансплантированные диабетикам [26, 46]. Во-вторых, почки, трансплантированные реципиентам, которые становятся диабетиками после трансплантации (стероидный диабет), могут впоследствии проявлять характерный нодулярный (узелковый) интеркапиллярный гломерулосклероз. В-третьих, ранняя гломерулопатия иногда является обратимой в условиях эугликемии, как было показано в случае пересадки двух почек, полученных от больных диабетом и трансплантированных недиабетическим пациентам, в этих почках гломерулосклероз не возник [14]. Наконец, в случае диабетической нефропатии поддержание эугликемии проявляется уменьшением увеличенных размеров почек, что типично для ранней гиперфилтрации [28].

Вероятно, существуют несколько других важных патогенетических механизмов развития микроваскулопатии, в частности изменения метаболизма сорбитола. Более того, на основании экспериментов на крысах, у которых был вызван диабет, можно предположить, что повреждение малых сосудов при определенных обстоятельствах может быть связано с повышенной вязкостью плазмы или увеличением циркуляции тромбосана и факторов роста кровяных пластинок. Предотвращение синтеза сорбитола и других спиртов путем ингибирования альдоредуктазы препятствует развитию нефропатии, нейропатии и ретинопатии у крыс и может быть применимо к диабету человека [20]. Другим подходом к предотвращению диабетической микроваскулопатии является снижение жесткости эритроцитов, геморрагических по-

вреждений, которые всегда отмечаются при диабете, путем назначения пентоксифиллина [33]. Ряд авторов пытаются исследовать эффективность использования амингуанидин гидрохлорида для модуляции формирования соединений с гликолизированными концами [9, 35], как подход к блокированию диабетических осложнений.

Пациенты с диабетом с проявлениями уремии накапливают соединения с гликолизированными концами в «токсических» количествах, которые не снижаются при гемодиализе, но быстро падают при трансплантации почки [2, 30]. Некоторые авторы активно исследуют механизм, с помощью которого амингуанидин защищает модельных животных с диабетом от почечных, глазных, нервных и других осложнений [11, 40].

Комплексное лечение. На всех уровнях функционирования почек повышенное артериальное давление у пациентов с инсулинзависимым и инсулиннезависимым сахарным диабетом должно быть откорректировано. Потеря зрения прогрессирует при гипертензии намного быстрее, чем у диабетиков с нормальным давлением. При неконтролируемой гипертензии значительно возрастает риск и ухудшаются показатели выживаемости пациентов-диабетиков после трансплантации трупной почки [6, 37].

Можно достигнуть эффективного снижения артериального давления с помощью диуретиков, вазодилататоров, блокаторов кальциевого обмена и антагонистов ренина, которые комбинируются для каждого больного в индивидуальном режиме. Системная гипертензия является повреждающей из-за того, что расширенные афферентные гломерулярные артериолы диабетических почек приводят к гиперфилтрации [15, 29].

Важное значение имеют также ограничения в диете. У здорового человека и у больного диабетом количество белка в диете изменяет почечную гемодинамику. Потребление с пищей большого количества белка увеличивает риск нефропатии у пациентов с инсулинзависимым сахарным диабетом [12]. Раннее среднее и строгое ограничение белка при диабете нормализует гломерулярную гипертензию благодаря снижению клиренса фракции альбумина и иммуноглобулина G.

При долговременном контрольном исследовании случайной выборки у 20 пациентов с инсулинзависимым сахарным диабетом и клинической протеинурией (в среднем, 3144 ± 147 мг/день) или почечной недостаточностью была применена диета с содержанием белка 0,6 г/кг в день в

течение 34,7 мес [23]. При этом наблюдалось четырехкратное снижение скорости падения гломерулярной фильтрации по сравнению с таковой у 15 человек в контроле. Более того, через 3 мес уровень экскреции белка упал на 24% (760 мг) в опытной группе и вырос на 22% (928 мг) в контрольной группе. В конце опыта снижение протеинурии в изучаемой популяции составило только 6% (196 мг). В контрольной группе наблюдалось увеличение протеинурии на 24% (1024 мг). В других исследованиях пациентов с инсулинзависимым сахарным диабетом и развивающейся нефропатией сообщалось о 2—4—6-кратном снижении скорости падения гломерулярной фильтрации и значительном снижении протеинурии [16]. Протеинурия снижается при ограничении белка в диете, но подобные положительные результаты не были получены у пациентов с инсулиннезависимым диабетом [35]. При исследовании 13 пациентов с инсулиннезависимым диабетом и почечной недостаточностью после 12,2±12,9 мес диеты с 30 г белка и 350 мг фосфора только у двух больных выявлено улучшение скорости гломерулярной фильтрации [18].

Ограничение белка, по сообщению авторов [7, 35], не рекомендуется при инсулинзависимом и инсулиннезависимом сахарном диабете, когда микроальбуминурия является единственным осложнением диабета.

Безусловно, важным является контроль гликемии. Удивительно, что еще продолжается обсуждение вопроса, является ли гипергликемия сама по себе фактором повреждения тканей и органов при диабете. Данные исследований крыс с диабетом, индуцированных стрептозотоцином, показывают, что утолщение гломерулярной базальной мембраны увеличивается пропорционально тяжести гипергликемии [20], гистопатологические изменения, сопровождающие нефропатию, являются обратимыми и исчезают при инсулиновой терапии или трансплантации островков Лангерганса; наблюдается регрессия мезангиального расширения и утолщения базальной мембраны после трансплантации пораженных почек недиабетическим реципиентам. Нередко преобладание микроальбуминурии [14] и поздние диабетические осложнения связаны именно с плохим контролем гликемии [12]. Промежуток времени между диагностикой диабета и началом клинической протеинурии укорачивается при плохом гликемическом контроле. У пациентов с плохим контролем риск развития микроальбуминурии в 4—5 раз выше [17].

При развитии протеинурии строгий гликемический контроль не может задержать неумо-

лимое приближение нефропатии. По сообщению ряда авторов, проводятся исследования, которые помогут определить, возможно ли с помощью частого контроля глюкозы, используя непрерывные инфузии инсулина, на стадии микроальбуминурии задержать развитие явной нефропатии [4, 44].

Неизвестно, позволит ли тщательный контроль уровня гликемии предотвратить нефропатию или задержать ее развитие, когда уже наблюдается повреждение почек. Опубликованы данные о влиянии диеты с пониженной калорийностью в течение 6 мес у 24 пациентов с диабетом II типа и микроальбуминурией, у которых было выявлено падение уровня глюкозы в крови с 10,9±0,8 до 5,7±0,3 ммоль/л и связанное с ним снижение альбуминурии более чем на 50% [13].

Около 65—85% пациентов с сахарным диабетом при почечной недостаточности в США начинают лечение программным гемодиализом [8]. Поскольку ранние попытки проведения гемодиализа у больных с сахарным диабетом не продлевают активную жизнь и не приводят к реабилитации, был сделан общий вывод, что у пациентов данной группы следует начинать лечение программным гемодиализом как можно позже.

В среднем 60—80% вновь принятых на лечение пациентов диабетиков с почечной недостаточностью в США получают поддерживающий гемодиализ [22]. Примерно 10—20% больных с сахарным диабетом при наличии почечной недостаточности лечатся с помощью перитонеального гемодиализа и 8—15% — выполняется трансплантация почки [19]. Проводить поддерживающий гемодиализ у больных диабетом более сложно, чем у недиабетиков соответствующего пола и возраста. Почти каждый сеанс гемодиализа, начиная с обеспечения сосудистого доступа, является большим стрессом для больных с сахарным диабетом, чем у обычных больных с терминальной стадией почечной недостаточности. Гангрена руки, ишемическая нефропатия [32] и повторяющиеся тромбозы сосудов ограничивают эффективное использование гемодиализа. Для многих диабетических пациентов является необходимостью имплантация синтетических протезов типа «Гор-текс» [32].

Типичный режим гемодиализа из трех еженедельных 4—6-часовых процедур с экстракорпоральным током крови в 300—500 мл/мин часто прекращается из-за гипертензии и плохого доступа к кровяному руслу [8, 25]. В результате приходится уменьшать время диализа. При этом степень выживаемости пациентов-диабете-

тиков на программном гемодиализе значительно ниже, чем у недиабетиков обоих полов во всех возрастных группах [43]. В соответствии с данными «Международной Ассоциации лечения больных с сахарным диабетом», около 50% пациентов-диабетиков прожили более 2 лет после начала поддерживающего гемодиализа. Несколько человек из тех, кто выжил, получили минимальную реабилитацию [3].

Около 10–20% больных с сахарным диабетом при наличии почечной недостаточности начинают перитонеальный диализ в наиболее популярной форме, называемой непрерывным амбулаторным перитонеальным диализом (CAPD). При сопоставлении с гемодиализом CAPD дает преимущества свободы от аппарата, возможность проведения процедуры дома, быстрого обучения, меньшего кардиоваскулярного стресса [39]. Пациенты-диабетики, даже слепые, обучаются проведению CAPD в домашних условиях в течение 10–15 дней. Практически пациенты обменивают 2–3 л стерильного диализата 3–4 раза ежедневно. Инсулин, антибиотики и другие лекарства добавляются пациентам в каждый обмен диализата. Вместе с тем CAPD подвергает пациентов с сахарным диабетом постоянному риску возникновения перитонита. Известно также, что при CAPD происходит постепенное уменьшение площади адекватно функционирующей перитонеальной поверхности. Существуют вариации применения непрерывного амбулаторного перитонеального диализа в зависимости от убеждений отдельных нефрологов. С.Е. Mogensen [34], например, поддерживает идею использования CAPD в качестве «первоочередного лечения», в то время как в других сообщениях отмечается плохая выживаемость пациентов с сахарным диабетом, у которых был применен CAPD. В серии наблюдений [39] только 34% пациентов-диабетиков продолжали CAPD более 2 лет и лишь 18% — в течение 3 лет. Национальные регистры в США и Австралии показывают небольшое, но достоверное преимущество (по выживаемости) поддерживающего гемодиализа над CAPD. Однако ряд авторов [36, 39] при анализе результатов заместительной почечной терапии не обнаружили значимых отличий между риском смерти среди пациентов при CAPD (1,0), гемодиализе (1,3) и трансплантации почек (1,09). Эти исследователи заключили, что метод CAPD «является по крайней мере таким же эффективным, как гемодиализ или трансплантация почек».

Терминальная стадия почечной недостаточности у больных с сахарным диабетом является основным показанием к хирургическому лече-

нию. В настоящее время пересадка почки для данной категории больных считается одним из оптимальных способов лечения почечной недостаточности [1, 10]. Долговременная выживаемость пациентов-диабетиков с уремией при хорошо функционирующем почечном трансплантате намного лучше, чем та, что у пациентов этой же группы при других способах заместительной почечной терапии. После 1980 г. результаты пересадки трупных почек у больных с сахарным диабетом стали примерно равны показателям, достигнутым для пациентов, не страдающих диабетом [2]. В 1991 г. в США больные с терминальной стадией почечной недостаточности при сахарном диабете составили 23% от общего числа пациентов, получивших первый почечный трансплантат [10]. По сообщениям нескольких авторов [22, 42], не следует категорически отказывать от трансплантации больным с сахарным диабетом из-за проблем плохой репарации тканей и развития инфекционных осложнений в раннем послеоперационном периоде.

При подготовке реципиента с сахарным диабетом к трансплантации особое внимание должно быть уделено предоперационной оценке кардиоваскулярной системы. Для некоторых пациентов-диабетиков с уремией при обнаружении заболевания нескольких коронарных артерий реваскуляризация миокарда путем восстановления проходимости коронарных артерий или ангиопластики является условием для принятия решения о трансплантации почки [27]. J.D. Philipson и соавт. использовали коронарную ангиографию для предварительной диагностики и степени тяжести заболевания коронарных артерий и дисфункции левого желудочка у 48 пациентов с сахарным диабетом [37]. У 23 пациентов трансплантации почек предшествовала процедура миокардиальной реваскуляризации без смертельного исхода. Двухлетняя выживаемость реципиентов и степень приживаемости почек, полученных от живых доноров и от трупов при традиционной иммунодепрессии азатиоприном и преднизолоном, составила соответственно 81 и 68%, 61 и 32%. Эти же исследователи предполагают, что трансплантация почки не удастся у пациентов «при одновременном наличии стеноза более 70% артерий и дисфункции левого желудочка».

Перед операцией следует оценивать симптоматические заболевания периферических сосудов с помощью неинвазивного исследования тока крови доплером и в некоторых случаях ангиографии для того, чтобы определить место, где будет размещен трансплантат. Артерии, в которых поддерживается крайне низкий марги-

нальный периферический кровоток, не должны использоваться для реваскуляризации аллотрансплантата, поскольку крайне низкий уровень кровотока может быть недостаточен для пересаженного органа [19]. Авторы отмечают, что у больных с сахарным диабетом часто определяется атеросклеротическое сужение внутренней подвздошной артерии, что заставляет использовать наружную подвздошную артерию для артериального анастомоза. Во время трансплантации в случаях сильного атеросклеротического сужения требуется локальная проксимальная эндартерэктомия наружной подвздошной артерии.

Даже при проведении перед пересадкой почки тщательной оценки коронарной и периферической сосудистой системы существует высокая вероятность экстремальной ампутации конечности и смерти из-за сердечно-сосудистой недостаточности у реципиентов-диабетиков с почечным аллотрансплантатом в течение 3 лет и более в связи с развитием диабетической макро- и микроваскулопатии [36]. Выживаемость реципиентов с сахарным диабетом старше 40 лет ниже, чем среди более молодых пациентов в связи со смертельными исходами из-за кардиососудистой патологии. В целом, долговременная выживаемость при диабете лучше после трансплантации почек, чем при диализной терапии.

Послетрансплантационное ведение. Лечение больного с сахарным диабетом после аллотрансплантации почки часто является достаточно сложным, особенно в плане дифференциальной диагностики между острым отторжением трансплантата, острым тубулярным некрозом и нефротоксичностью циклоспорина А, что имеет особое значение при олигурии. Интерпретация результатов сканирования почек, биопсии и тестов гломерулярной и тубулярной функции все еще является в большей степени искусством, основанном на опыте.

Наиболее эффективным являются контроль концентрации глюкозы в плазме крови путем частых ее замеров и коррекция уровня гликемии внутривенными инфузиями инсулина. Существенное значение имеет послеоперационный парез желудочно-кишечного тракта, что может задерживать восстановление питания через рот [42].

Обычно требуется более длительная госпитализация реципиентов с сахарным диабетом [34]. Особенности мероприятий после трансплантации почки у больных диабетом обусловлены колебаниями уровня глюкозы в плазме крови из-за изменения дозы кортикостероидов. Широкий размах концентраций глюкозы,

включая чередование гипо- и гипергликемии, вплоть до гиперосмолярной некетоновой комы, является угрозой для жизни реципиента с сахарным диабетом, особенно сразу после операции и во время назначения высоких доз стероидов для предотвращения реакции отторжения. Потребность в инсулине может резко возрасти в течение послеоперационного периода, а затем снизиться с уменьшением доз кортикостероидов и отказом от глюкозосодержащих парентеральных жидкостей.

Дополнительной угрозой для аллотрансплантата является возрастная диабетическая гломерулопатия, которая впервые выявляется как утолщение базальной гломерулярной мембраны с мезангиальным расширением и проявляется через 2 года [41] и позднее как характерный гломерулосклероз у долговременных реципиентов с инсулинзависимым диабетом. G.Abouna и соавт. [2] представили доказательства того, что выживаемость реципиентов-диабетиков с почечным трансплантатом может превышать 10 лет. Следует подчеркнуть, что для реципиентов, получивших почки от живых родственных доноров, идентичных по HLA-системе, доля выживаемости функционирующих трансплантатов через 10 лет составила 62%. Сердечно-сосудистые заболевания явились причиной 10 из 23 смертей во втором десятилетии после пересадки почки у больных с сахарным диабетом.

Логическим расширением показаний к почечной трансплантации у больных с инсулинзависимым диабетом является одновременная пересадка поджелудочной железы. Комбинирование трансплантации почки и поджелудочной железы не увеличивает смертность непосредственно после операции; хотя, конечно, тяжесть послеоперационного периода возрастает [1, 10]. Главной целью пересадки поджелудочной железы является остановка или по крайней мере задержка развития диабетических микро- и макрососудистых внепочечных осложнений. Биопсия почек у пациентов, которым последовательно пересадили почечный трансплантат, а затем поджелудочную железу, показывает, что функционирующая поджелудочная железа препятствует развитию или возврату диабетической нефропатии.

К сожалению, трансплантация поджелудочной железы, предпринятая у пациентов с выраженными внепочечными проблемами, не оказывает и не оказывает возвратного влияния на диабетическую ретинопатию, диабетическую кардиомиопатию или обширные поражения периферических сосудов [38]. Несмотря на это,

наиболее важным является то, что функционирующий трансплантат поджелудочной железы освобождает пациентов с инсулинзависимым диабетом от ежедневного бремени сбалансированной диеты и введения инсулина [45].

В настоящее время для пациентов с почечной недостаточностью при инсулинзависимом сахарном диабете можно рекомендовать одновременную пересадку почки и поджелудочной железы как предпочтительный выбор. Аллогенная или ксеногенная замена островков Лангерганса по сравнению с пересадкой целой поджелудочной железы или ее сегмента является более простой и позволяет избежать хирургического стресса в том случае, если к этому есть основания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Abendroth D., Landgraft R., Illner W.D. et al. Beneficial effects of pancreatic transplantation in insulin-dependent diabetes mellitus patients // *Transplant. Proc.*—1990.—Vol. 22.—P. 22, 696.
2. Abouna G., Adnani M.S., Kumar M.S., Samhan S.A. Fate of transplanted kidneys with diabetic nephropathy // *Lancet.*—1986.—№ 1.—P. 622.
3. Abourizk N.N., Dunn J.C. Types of diabetes according to National Diabetes Data Group classification // *Diabetes Care.*—1990.—Vol. 13.—P. 1120.
4. Azevedo M.J., Gross J.L. Follow-up of glomerular hyperfiltration in normoalbuminuric type I (insulin-dependent) diabetic patients // *Diabetologia.*—1991.—Vol. 34.—P. 611.
5. Barsotti G., Ciardella F., Morelli E. et al. Nutritional treatment of renal failure in type I diabetes // *Clin. Nephrol.*—1988.—Vol. 29.—P. 280.
6. Bending J.J., Viberti G.C., Watkins P.J., Keen H. Intermittent clinical proteinuria and renal function in diabetes: evolution and the effect of glycemic control // *Brit. Med. J.*—1993.—Vol. 292.—P. 83.
7. Bending J.J., Dodds R.A., Keen H., Viberti G.C. Renal response to restricted protein intake in diabetic nephropathy // *Diabetes.*—1988.—Vol. 37.—P. 1641.
8. Berger E.E., Lowrie E.G. Mortality and the length of dialysis // *J.A.M.A.*—1991.—№ 265.—P. 909.
9. Berionade V.C., Lefebvre R., Falardeau P. Unilateral nodular diabetic glomerulosclerosis: recurrence of an experiment of nature // *Amer. Nephrol. J.*—1987.—Vol. 7.—P. 55.
10. Bohman S.O., Tyden G., Wilezek A. et al. Prevention of kidney graft diabetic nephropathy by pancreas transplantation in man // *Diabetes.*—1985.—Vol. 34.—P. 306.
11. Brownlee M. Pharmacological modulation of the advanced glycosylation reaction // *Prog. Clin. Biol. Res.*—1994.—Vol. 304.—P. 235.
12. Cohen D., Dodds R., Viberti G.C. Effect of protein restriction in insulin dependent diabetics at risk of nephropathy // *Brit. Med. J.*—1987.—Vol. 294.—P. 795.
13. The DCCT Research Group. Weight gain associated with intensive therapy in the Diabetes Control and Complications Trial // *Diabetes Care.*—1988.—Vol. 11.—P. 567.
14. Damsgaard E.M., Mogensen C.E. Microalbuminuria in elderly hyperglycemic patients and controls // *Diabetic. Med.*—1993.—№ 5.—P. 430.
15. DeFronzo R.J., Ferranini E. Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia and atherosclerotic cardiovascular disease // *Diabetes Care.*—1991.—Vol. 14.—P. 173.
16. Drury P.L., Watkins P.J., Viberti G.C., Walker J.D. Diabetic nephropathy // *Brit. Med. Bull.*—1995.—Vol. 45.—P. 127.
17. Edelstein D., Brownlee M. Mechanistic studies of advanced glycosylation end product inhibition by aminoguanidine // *Diabetes.*—1992.—Vol. 41.—P. 26.
18. Evanoff G., Thompson C., Brown J., Weinman E. Prolonged dietary protein restriction in diabetic nephropathy // *Arch. Intern. Med.*—1996.—Vol. 149.—P. 1129.
19. Fanning W.J., Henry M.L., Sommer B.G. et al. Lower extremity and renal ischemia following renal transplantation // *Vascular Surg.*—1994.—Vol. 23.—P. 231.
20. Fujihara C.K., Padilha R.M., Santos M.M., Zats K. Role of glomerular hypertension, glomerular hypertrophy and lipid deposition in the genesis of glomerulosclerosis of experimental diabetes // *Kidney Int.*—1990.—Vol. 37.—P. 506.
21. Fujihara C.K., Padilha R.M., Zats K. Glomerular abnormalities in long term experimental diabetes. Role of hemodynamic and nonhemodynamic factors and effect of antihypertensive therapy // *Diabetes.*—1992.—Vol. 41.—P. 286.
22. Ghavamian M., Gutch C.F., Kopp K.F., Kolff W.J. The sad truth about hemodialysis in diabetic nephropathy // *J.A.M.A.*—1982.—№ 222.—P. 1386.
23. Grenfell A., Watkins P.J. Clinical diabetic nephropathy: natural history and complications // *Clin. Endocrinol. Metab.*—1995.—Vol. 22.—P. 783.
24. Harris M.I., Klein R., Welborn T.A., Knudman M.W. Onset of NIDDM occurs at least 4–7 years before clinical diagnosis // *Diabetes.*—1992.—Vol. 15.—P. 815.
25. Held P.J., Levin N.W., Pauly M.V., Diamond L.H. Mortality and duration of hemodialysis treatment // *J.A.M.A.*—1991.—№ 265.—P. 871.
26. Hostetter T.H. Pathogenesis of diabetic glomerulopathy: hemodynamic considerations // *Semin. Nephrol.*—1990.—Vol. 10.—P. 219.
27. Katz H., Homan M., Velosa J. et al. Effects of pancreas transplantation on postprandial glucose metabolism // *New Engl. J. Med.*—1991.—Vol. 325.—P. 1278.
28. Krolewski A.S., Canessa M., Warren J.H. et al. Predisposition to hypertension and susceptibility to renal disease in insulin-dependent diabetes mellitus // *New Engl. J. Med.*—1994.—Vol. 318.—P. 140.
29. Lebovitz H.E., Palmisano J. Cross-sectional analysis of renal function in black Americans with noninsulin-dependent diabetes mellitus // *Diabetes Care.*—1990.—Vol. 13 (Suppl. 4).—P. 1186.
30. Makita Z., Radoff S., Rayfield E.J. et al. Advanced glycosylation end products in patients with diabetic nephropathy // *New Engl. J. Med.*—1991.—Vol. 325.—P. 836.
31. Marks H.H. Longevity and mortality of diabetics // *Amer. J. Public Health.*—1995.—Vol. 55.—P. 416.
32. Mayers J.D., Markell M.S., Cohen L. et al. Hospital admission for hemodialysis vascular access (HVA) related complications in diabetic patients // *ASIO Trans.*—1992.—№ 38.—P. 113.
33. Mogensen C.E. Angiotensin converting enzyme inhibitors and diabetic nephropathy // *Brit. Med. J.*—1992.—Vol. 304.—P. 327.
34. Mogensen C.E. Prevention and treatment of renal disease in insulin-dependent mellitus // *Semin. Nephrol.*—1995.—Vol. 10.—P. 260.

35. Nowack R., Raum E., Blum W., Ritz E. Renal hemodynamics in recent onset type II diabetes // *Amer. J. Kidney Dis.*—1994.—Vol. 20.—P. 3.
36. Palmisano J.J., Lebovitz H.E. Cross-sectional analysis of renal function in black Americans with NIDDM // *Diabetes Care.*—1990.—Vol. 13 (Suppl. 4).—P. 1186.
37. Philipson J.D., Carpenter B.J., Itzkoff J. et al. Evaluation of cardiovascular risk for renal transplantation in diabetic patients // *Amer. J. Med.*—1996.—Vol. 81.—P. 630.
38. Ritz E., Hasslacher C., Beutel G. Hypertension and diabetic nephropathy // *J. Nephrol.*—1995.—Vol. 1.—P. 11.
39. Rubin J., Hsu H. Continuous ambulatory peritoneal dialysis: ten years at one facility // *Amer. J. Kidney Dis.*—1993.—Vol. 17.—P. 165.
40. Standl E., Steigler H., Roth R. et al. On the impact of hypertension on the prognosis of NIDDM. Results of the Schwabing-GP program // *Diabetes Metabol.*—1989.—Vol. 15.—P. 352.
41. Sutherland D.E. Report from the International Pancreas Transplant Registry // *Diabetologia.*—1991.—Vol. 34 (Suppl. 1).—P. 28.
42. Sutherland D.E.R., Morrow C.E., Fryd D.S. et al. Improved patient and primary renal allograft survival in uremic diabetic recipients // *Transplantation.*—1995.—Vol. 34.—P. 319.
43. Takahashi C., Nagai N., Ujihara N. et al. Clinical profile of Japanese dialysis patients with diabetic nephropathy, diagnosed as having diabetes before the age of thirty // *Diabetes Res. Clin. Pract.*—1990.—Vol. 10.—P. 127.
44. United States Renal Data System. USRDS 1992 Annual Data Report, p. 1, The National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, 1992.
45. Van der Vliet J.A., Navarro X., Kennedy W.R. et al. The effect of pancreas transplantation on diabetic polyneuropathy // *Transplantation.*—1988.—Vol. 46.—P. 368.
46. Viberti G.C., Walker J.D. Diabetic nephropathy: Etiology and prevention // *Diabetes Metab. Rev.*—1988.—Vol. 4.—P. 147.
47. Wilson R.M., Van der Minne P., Deverill I. Insulin dependence: problems with the classification of 100 consecutive patients // *Diabetic Med.*—1985.—Vol. 2.—P. 167.
48. Yuge J., Cecka J.M. Sex and age effects in renal transplantation // In *Clinical Transplants 1991* (P.I.Terasaki ed.).—1992.—P. 261, UCLA Tissue Typing Laboratory, Los Angeles.

© А.В.Смирнов, 1998
УДК 616.61-008.6:616.153.9-07

А.В. Смирнов

НЕФРОТИЧЕСКАЯ ДИСЛИПОПРОТЕИДЕМИЯ

A. V. Smirnov

NEPHROTIC DYSLIPOPROTEIDEMIA

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

Ключевые слова: нефротический синдром, липопротеиды, гиперлипидемия, гиперлипидпротеидемия.

Key words: nephrotic syndrome, lipoproteids, hyperlipidemia, hyperlipoproteidemia.

ВВЕДЕНИЕ

Нефротический синдром (НС) как симптомокомплекс клинических и биохимических признаков неотъемлемо связан с нарушениями липидного обмена. Однако, несмотря на терминологическую связь между понятиями гиперлипидемии и НС, в литературе отсутствует четкое представление о частоте обнаружения нарушений липидного метаболизма при данном патологическом состоянии. Объясняется это рядом причин. Во-первых, действительно, у некоторых пациентов, несмотря на выраженную протеинурию и гипоальбуминемию, показатели липидного обмена остаются в норме [98]. Как правило, в данном случае речь идет о больных, у которых резко снижены резервные возможности печени к увеличению синтеза липопротеидов (пожилой возраст, тяжелая сопутствующая патология, дисциркуляторные расстройства, системные заболевания). Во-вторых, определенное значение имеют базовые критерии для характеристики самой гиперлипидемии. Так, из 45 больных гломерулонефритом с протеинурией более 3 г/сут уровень холестерина (ХС) плазмы крови превышал 6,5 ммоль/л в 89%, а 7,8 ммоль/л — в 76% случаев. У $2/3$ пациентов отмечалась гипертриглицеридемия (ГТГ) (более 2 ммоль/л), но только у пяти человек она была выраженной (более 6,5 ммоль/л) [95]. Аналогичные данные приводят И. Е. Тареева и соавт. [15], которые находили гиперхолестеринемию (ГХС) только у 87% больных с НС, не связанным с системными заболеваниями [15]. В-третьих, частота выявления гиперлипидемии уменьшается при учете возраста и пола больных [20, 92]. И наконец, имеет значение отсутствие общепринятой классификации НС, который может отмечаться в дебюте гломерулонефрита и

при его обострении, наблюдаться в терминальной стадии болезни [7, 9], носить персистирующий или рецидивирующий характер [9]. Естественно, что при всех перечисленных клинических вариантах НС трудно ожидать единых метаболических сдвигов.

ХАРАКТЕРИСТИКА ЛИПИДНОГО И ЛИПОПРОТЕИДНОГО СОСТАВОВ ПЛАЗМЫ КРОВИ ПРИ НЕФРОТИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

В самом начале формирования НС наблюдается изолированная ГХС [10, 12, 21]. По мере прогрессирования НС повышается уровень триглицеридов (ТГ) и фосфолипидов (ФЛ) [4, 10, 12, 22, 41, 56, 95, 97]. ГХС и ГТГ определенным образом связаны с тяжестью течения процесса, оцениваемой по степени гипоальбуминемии. При обследовании двух групп больных с НС — с уровнем альбумина сыворотки крови выше и ниже 25 г/л — найдено достоверное ($p < 0,001$) различие в содержании ХС: соответственно $10,1 \pm 0,75$ и $14,8 \pm 1,28$ ммоль/л [5]. ГТГ особенно выражена в тех случаях, когда концентрация сывороточного альбумина становится менее 10 г/л, при этом иногда появляется феномен лактесценции (молочный вид сыворотки) [22].

Нефротическая гиперлипидемия отражает качественные и количественные изменения, которые происходят с основными классами липопротеидов (ЛП).

Фенотипирование сывороток крови больных с НС свидетельствует о различной частоте встречаемости отдельных типов гиперлипидпротеидемии (ГЛП) (таблица).

НС более свойственны ГЛП IIa, IIb, IV типов, а также V тип, рассматриваемый некото-

рыми авторами как крайний вариант IV [40], реже встречается III и практически никогда I тип ГЛП. Морфологическая форма гломерулонефрита не оказывает влияния на частоту выявления того или иного типа ГЛП [11, 72]. Формирование разнообразных типов нефротической ГЛП отчасти может объясняться существованием определенного параллелизма между тяжестью течения НС и содержанием ЛП различных классов. Было показано, что при легком течении НС в плазме крови повышалась концентрация ЛП низкой плотности (ЛНП), а по мере утяжеления заболевания, особенно в тех случаях, когда уровень альбумина падал до 6 г/л и ниже, увеличивалось содержание ЛП очень низкой плотности (ЛОНП) и иногда обнаруживались хиломикроны (ХМ) [22]. Ремиссия НС сопровождалась обратной динамикой фракций ЛП. Интерпретация этих данных с учетом современной классификации ГЛП означает, что IIa и IIb типы свойственны более легкому, а IV и V типы ГЛП — более тяжелому течению НС [5, 11].

Весьма противоречивы сведения литературы о содержании ЛП высокой плотности (ЛВП) в плазме крови больных с НС. Сообщают, что концентрация ЛВП или ХС в составе ЛВП (ХС-ЛВП или α -холестерин), который является оценочным показателем ЛВП, может быть повышенной [46, 74], нормальной [24, 48, 69, 75] или сниженной [36, 37, 49, 86], при этом уровень субфракции ЛВП₂ уменьшен, а содержание ЛВП₃ находится в нормальных пределах [84]. Однако во многих указанных выше исследованиях, как было отмечено А. Valeri и соавт. [92], не проводилось строгого отбора контрольной группы по возрастному и половому составу [92]. С учетом этих двух факторов уровень ХС-ЛВП в группе 20 взрослых пациентов с НС оказался в норме или был понижен [20]. Имеются данные, что ЛВП, характеризующиеся меньшим размером частиц по сравнению с другими ЛП, при выраженной протеинурии могут теряться с мочой [34, 52, 64, 83, 84]. В экспериментальных исследованиях было показано, что ЛВП путем эндоцитоза поступают в клетки проксимальных канальцев нефрона, где подвергаются частичному протеолизу в лизосомах, а образующиеся метаболиты поступают в мочу [78]. Между уровнем α -ХС в сыворотке крови и величиной суточной протеинурии выявляется отрицательная корреляционная зависимость [13]. Некоторые авторы показали, что успешное лечение больных с НС преднизолоном, приводившее к уменьшению гипоальбуминемии и протеинурии, сопровождалось увеличением уровня ХС-ЛВП [6]. Вероятно, в тех случаях, когда несмотря на большую потерю белка с мо-

Типы нефротической гиперлипопропротеидемии

Литературный источник	Общее число больных с НС	Типы ГЛП (число больных)					
		I	IIa	IIb	III	IV	V
S. R. Newmark и соавт. [72]	96	—	30	27	2	7	30
Св. Разбойников и соавт. [8]	87	—	31	39	—	17	—
Т. В. Бугрий [1]	33	—	5	13	—	15	—
А. В. Смирнов, А. Д. Кожевников [12]	57	—	16	26	—	15	—

чай уровень ХС-ЛВП остается нормальным или даже увеличивается, речь может идти о возросшей продукции ЛВП в печени.

Противоречивость данных литературы о содержании α -ХС в сыворотке крови больных с НС, возможно, также объясняется тем, что были обследованы неоднотипные контингенты больных. Это косвенно подтверждается исследованиями В. Н. Титова и соавт., которые установили зависимость между степенью снижения α -холестерина и выраженностью ГТГ при НС [17]. Об этом же говорят данные о нормальном уровне α -ХС при нефротической ГЛП IIa типа и гипоальфахолестеринемии при ГЛП IIb и особенно IV типов [10, 12], когда имеется высокая концентрация ТГ плазмы крови. На основании данных литературы, складывается впечатление, что концентрация α -ХС в плазме крови зависит от тяжести течения НС: чем выше концентрация ТГ, тем вероятнее формирование IIb и IV типа ГЛП и развитие гипоальфахолестеринемии.

Существенные изменения претерпевает и липидный состав низкоплотных ЛП. Увеличение концентрации ХС в составе ЛНП, в среднем, отмечается у 55–81% больных, а его содержание в ЛОНП повышено в 30–60% случаев [20, 36, 48, 93, 103]. Выявляется корреляция липидного состава низкоплотных ЛП (ХС, ТГ, ФЛ) с тяжестью течения НС, оцениваемой по степени гипоальбуминемии [20, 37, 48, 95]. Имеются данные о перераспределении ХС между основными классами низкоплотных липопротеидов при НС. В исследованиях В. Н. Титова и соавт. было обнаружено, что у больных с НС ХС-ЛОНП составляет $25,4 \pm 2\%$ от общего его содержания в плазме крови, в то время как у здоровых на долю ХС в ЛОНП приходится только $7,5 \pm 0,9\%$ [16]. Возможно с этим фактом связана гиперхолестеринемия у больных с IV типом нефротической ГЛП, когда в плазме крови преимущественно повышено содержание ЛОНП [12]. Концентрация ТГ и ФЛ увеличивается во всех классах липопротеидов, но про-

центное соотношение их сохраняется приблизительно таким же, как в норме [36, 37, 94, 95, 99].

В метаболизме ЛП при НС большую роль играют белки, входящие в их состав.

На сегодняшний день идентифицированы более 10 апо-протеинов, у 8 из которых определена структура и изучена функция. Для каждого класса ЛП характерен специфический набор апопротеинов. Апопротеины выполняют не только структурную функцию, но и непосредственно участвуют в процессах катаболизма ЛП-частиц. Например, апо-А-I и апо-С-I активируют фермент лецитинхолестеринацилтрансферазу (ЛХАТ), который участвует в реакции эстерификации ХС на поверхности ЛВП, увеличивая тем самым их ХС-акцепторные свойства. Апо-С-II активирует, а апо-С-III ингибирует активность липопротеидлипазы (ЛПЛ) — фермента, принимающего участие в катаболизме ХМ и ЛОНП. Апопротеин В (апо-В-100) и апо-Е участвуют в образовании связи со специфическими рецепторами (В/Е-рецепторы), расположенными на поверхности клеток паренхиматозного и соединительнотканного типа. С помощью В/Е-рецепторов осуществляется катаболизм апо-В- и апо-Е-содержащих липопротеидов (ЛНП, ЛППП, ЛВП₂) [2].

Литературные сведения о содержании апопротеинов у больных с НС крайне малочисленны. В плазме крови, как правило, повышен уровень апо-В и всех трех представителей апо-С (I, II и III), но отношение апо-С-II/апо-С-III при этом не меняется, отмечаются высокие концентрации апо-А-II и апо-Е [52, 75, 94, 97] и нормальный уровень апо-А-I [36]. Очевидно, что высокая концентрация апопротеинов в плазме крови больных с НС может быть связана либо с увеличением общего числа частиц ЛП, либо с количественными изменениями в их белковом составе. Так, концентрация апо-В в составе ЛНП и ЛОНП заметно повышена [69, 70, 94], а уровень апо-С-II, несмотря на высокое его содержание в плазме крови, в составе ЛОНП снижен [24, 52]. Некоторые исследователи сообщают о высоком содержании апо-А-I в ЛОНП и о нормальном процентном соотношении апопротеинов-А в ЛВП (ЛВП₂ и ЛВП₃) [24]. В одной из работ приводятся данные о низком уровне общего апо-А в плазме крови больных с НС, что сочеталось с высокими значениями экскреции ЛВП с мочой [70]. Ремиссия НС сопровождается, как правило, нормализацией всех параметров липидного обмена, включая уровень апопротеинов [38, 70, 75, 94], однако у некоторых пациентов дислипидемия (ДЛП) продолжает персистировать [38, 103].

В последние годы появились данные о том, что у больных с НС, наряду с высокой концентрацией ЛОНП и ЛНП, отмечается увеличение содержания в плазме крови специфического липопротеида ЛП(а) [36, 50, 51, 85, 89, 94].

ЛП(а) — своеобразный плазменный ЛП, обогащенный ХС, содержащий в своем составе апо-В-100 и соединенный с ним дисульфидным мостиком специфический апопротеин (а), имеющий структурное сходство с плазминогеном. ЛП(а) представляют собой сферические частицы, флотирующие в диапазоне плотности между ЛНП и ЛВП (1,050–1,085 г/мл). По липидному составу ЛП(а) имеют большое сходство с ЛНП, однако отличаются от них белковой компонентой [2, 3]. В ЛП(а) на долю апо(а) приходится около 20% от массы белка, на долю апо-В-100 — около 65% (в ЛНП — 95–98%), примерно 15% составляет альбумин, не входящий в состав других ЛП [2]. Примерно у 60% общей популяции людей скорость синтеза апо(а), а следовательно, уровень ЛП(а) в плазме крови генетически детерминирован и не подвержен большим изменениям, у 40% людей отмечается умеренно выраженная вариабельность в уровне этого липопротеида [23, 90, 91]. НС относится к очень небольшой группе патологических состояний, при которых уровень ЛП(а) может изменяться вне связи с генетически обусловленными механизмами. К этим состояниям также относятся семейная ГХС [90, 91] и терминальная хроническая почечная недостаточность (ХПН) [36, 77].

Не менее чем у четверти больных с НС в плазме крови уровень ЛП(а) значительно повышен (более 30 мг%) [36, 43, 85, 89, 94]. Уровень ЛП(а) при НС не коррелирует с возрастом, полом больных, их национальной принадлежностью, уровнем артериального давления, концентрациями альбумина и креатинина плазмы крови [36, 89]. Ряд исследователей обнаруживали значимые положительные корреляционные взаимоотношения уровня ЛП(а) с содержанием апопротеина-В, ХС в плазме крови и в составе ЛНП и ЛОНП [94], значениями суточной потери белка с мочой [34, 94]. В случаях спонтанной или обусловленной иммуносупрессивной терапией ремиссии НС уровень ЛП(а) возвращается к базальному [85, 94].

Основные положения данного раздела можно резюмировать следующим образом. В развернутой стадии НС в сыворотке крови повышается уровень всех липидов. Липопротеидный спектр плазмы крови характеризуется высокой концентрацией обогащенных ХС, ТГ и ФЛ ЛОНП и ЛНП. Содержание ЛВП может быть различным. Преимущественное накопление того или иного класса ЛП в плазме крови зависит от тяжести течения НС. В более легких случаях заболевания увеличивается только концентрация ЛНП, а в более тяжелых — ЛОНП и иногда ХМ, что определяет формирование различных типов ГЛП, в первом варианте — IIa и IIb, а во втором — IV и V типов ГЛП. Концентрация ЛВП при тяжелом течении НС с высокой протеинурией обычно снижается. Не менее чем у четверти пациентов с НС при высокой протеинурии повышается концентрация специфиче-

ского ЛП(а). В случае ремиссии НС (спонтанной или терапевтически обусловленной) уровень липидов и ЛП возвращается к исходному, но у отдельных больных ГЛП имеет склонность к персистированию в течение длительного времени.

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ НАРУШЕНИЙ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА ПРИ НЕФРОТИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

Не существует единой теории, которая могла бы раскрыть все многообразие патофизиологических механизмов нарушений липидного метаболизма у больных с НС. Связано это, по-видимому, с тем, что нефротическая ГЛП является результатом совместного действия различных факторов, каждый из которых на определенной стадии заболевания приобретает ведущую роль.

Несмотря на многофакторность патогенеза нефротической ГЛП, в конечном счете уровень липидов и ЛП плазмы крови зависит от двух процессов — синтеза ЛП в печени (и частично в клетках слизистой оболочки тонкой кишки) и их катаболизма.

Прямое изучение синтеза ЛП в печени осуществимо только в эксперименте. У человека о величине синтеза ЛП судят на основании изучения кинетики оборота меченых гомологичных ЛОНП и ЛНП.

При фракционировании ЛП методом ультрацентрифугирования из среды, полученной после однократной перфузии печени крыс с НС, выявлено повышение содержания ЛП всех классов в 2—3 раза. В ЛОНП была увеличена концентрация ХС, апо-В и апо-Е; ЛВП содержали больше, чем в норме, ТГ и апо-А-I [27, 62]. В печеночной ткани экспериментальных животных с НС, сформированного введением аминогликозида пурамицина, было увеличено содержание в несколько раз рибосомальной РНК, альбумина, апо-Е, апо-В, апо-А-II, транскрипция апо-А-I гена возрастала в 1,8 раза [54, 63]. Наконец, при изучении кинетики гомологичных ^{125}I -ЛОНП и ^{125}I -ЛВП была констатируется более высокая скорость синтеза апо-В и апо-А-I в организме крыс с НС по сравнению с контролем [45, 54].

Высокое содержание апо-В в ЛОНП и апо-А-I в ЛВП у больных с НС, результаты изучения кинетики меченых ЛП у человека также указывают на интенсификацию синтеза апопротеинов и ЛП в печени [46, 48, 69, 98].

Среди конкретных стимулов синтеза липопротеидов в печени при НС рассматриваются гипоальбуминемия и связанные с ней гомеостатические сдвиги, обсуждается роль циркулиру-

ющего в плазме крови мевалоната в ускорении синтеза ХС в печени, высказывается предположение о потере с мочой специфического регулятора (невьясненной природы) липосинтеза.

Существует несколько точек зрения на патогенетическую связь между гипоальбуминемией и гиперлипидемией. Согласно одной из них, протеинурия при НС и возникающая вслед за ней гипоальбуминемия ведут к ускорению синтеза как альбумина, так и апопротеинов в печени [61]. В культуре печеночных клеток концентрация апо-В мессенджера рибонуклеиновой кислоты (mRNA) увеличивалась при гипоальбуминемии и снижалась, когда в среду добавляли альбумин [79]. В результате интенсификации синтеза апопротеинов ускоряется сборка всей частицы ЛП. Действительно, при обследовании детей с НС была найдена отрицательная корреляционная зависимость между уровнем альбумина и концентрацией апо-В-основного белка, входящего в состав ЛОНП и ЛНП [74]. Однако в последние годы против этой гипотезы приводятся весьма существенные контраргументы. Так, изучение показателей обмена альбумина у больных с НС показало, что концентрация ХС в сыворотке крови не соотносится со скоростью синтеза этого белка в печени [14]. Более того, скорость синтеза альбумина, измеренная у больных с НС, получавших низкобелковую диету, находилась в нормальных пределах, тогда как содержание ХС и ТГ в сыворотке крови было высоким [53]. Напротив, применение высокобелкового рациона приводило к значительному росту скорости синтеза белка в печени и не оказывало влияния на концентрацию липидов крови [53].

Согласно другой точки зрения, ведущая роль в регуляции синтеза белков и ЛП в печени принадлежит снижению онкотического давления плазмы крови, обусловленного гипоальбуминемией. Так, в уже упомянутых экспериментальных исследованиях, выполненных на культуре печеночных клеток, было показано, что концентрация апо-В мессенджера рибонуклеиновой кислоты (mRNA) зависит не столько от содержания альбумина в среде, сколько от уровня онкотического давления, снижение которого ведет к увеличению концентрации мессенджера, а увеличение путем добавления в культуральную среду декстрана — к уменьшению синтеза апо-В [100]. В клинических исследованиях было показано, что не только инфузии альбумина, но и введение других высокомолекулярных веществ (например, декстрана) приводят к падению уровня липидов сыворотки крови при нефротической ГЛП у людей [18, 21, 68]. Между уровнем ХС и величиной онкотического давления плазмы крови у больных с НС

установлена обратная корреляционная зависимость [20]. В эксперименте при перфузии изолированной печени уменьшение концентрации макромолекулярных веществ в перфузате сопровождалось увеличением синтеза белка [81]. Однако, когда те же исследования были проведены на культуре печеночных клеток, то оказалось, что увеличение концентрации макромолекулярных веществ или альбумина в культуральной среде не оказывает влияния на продукцию альбумина, а специфически ингибирует синтез и секрецию ЛОНП [33]. Так как эффект ингибирования синтеза ЛП в культуре печеночных клеток не зависел от осмолярности среды или от концентрации в ней макромолекул, была выдвинута гипотеза о регулирующем влиянии вязкости на синтез и секрецию ЛП в печени [102]. Суть выдвинутых предположений заключается в следующем. При НС гипоальбуминемия приводит к снижению вязкости интерстициальной жидкости, что является стимулом к повышению продукции и секреции ЛП. Формирующаяся ГЛП способствует восстановлению вязкости плазмы крови, но не интерстициальной жидкости, так как низкоплотные ЛП имеют значительные размеры и не в состоянии проходить через базальную мембрану синусоидов печени. Как считают авторы, альбумин и высокомолекулярные вещества (например, декстран) способны проникать в интерстициальную жидкость, и поэтому внутривенное их введение увеличивает вязкость среды, окружающей гепатоциты, угнетая тем самым синтез новых частиц липопротеидов [101]. Так или иначе, следует признать, что гипоальбуминемия и/или связанные с ней гомеостатические сдвиги могут выступать в роли своеобразного триггерного механизма для синтеза ЛП в печени при НС.

Тот факт, что при НС имеется увеличение концентрации ЛП(а), синтез которого строго генетически детерминирован, может указывать на роль почечного фактора в генезе нефротической ГЛП [94]. В литературе последних лет уделяют внимание нарушению почечного катаболизма мевалоната (мевалоновой кислоты) при НС [65]. Как известно, мевалонат является главным промежуточным продуктом в цепочке синтеза ХС [2]. В норме около 75% потребляемого почкой мевалоната идет на синтез ХС, а 25% окисляется до CO_2 [58]. Установлено также, что часть мевалоната экскретируется почкой в неизменном виде [59]. На примере крыс с НС было показано, что при этом патологическом состоянии почечный метаболизм мевалоната значительно снижен за счет уменьшения процессов его окисления [39, 58]. Накопление избытка мевалоната в плазме крови может привести к увеличению синтеза ХС в печени [39].

В свою очередь, увеличение холестерина в печени в печеночных клетках, по известному механизму обратной связи, приведет к уменьшению активности апо-В/Е-рецепторов и накоплению в плазме крови ЛНП [95]. К сожалению, в литературе отсутствуют данные о ренальном метаболизме мевалоната при НС у людей, хотя подобные научные исследования следует признать весьма перспективными в плане уточнения патогенеза нефротической ГЛП [65].

О роли почечного фактора в генезе нефротической ГЛП говорят и те авторы, которые полагают, что при массивной протеинурии с мочой может теряться некая субстанция, в норме регулирующая уровень синтеза ЛП в печени [47]. Пока это только гипотеза, но основывается она на реальных фактах. Так, при изучении скорости синтеза альбумина у больных с НС, находящихся на мало- и высокобелковой диете, было установлено, что уровень сыровоточного ХС зависел от почечного клиренса альбумина [53]. В экспериментах на крысах с НС применение только высокобелковой диеты, приводящей к значительному росту синтеза альбумина, не ликвидировало ГЛП, а одновременное назначение ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, обладающих антипротеинурическими свойствами, параллельно с уменьшением мочевой потери белка сопровождалось снижением содержания липидов в плазме крови [32]. У крыс с НС нефрэктомия приводила к более быстрой нормализации липидов плазмы крови, чем просто инфузия больших количеств альбумина [80]. Таким образом, клинические и экспериментальные исследования указывают на то, что ГЛП при НС больше соотносится с протеинурией, чем со скоростью синтеза альбумина в печени [19, 47].

Несмотря на то, что гипотеза о доминирующей роли липосинтеза в происхождении нефротической ГЛП имеет под собой прочную экспериментальную основу, объяснить с этих позиций все случаи расстройств липидного метаболизма при изучаемой патологии нельзя. При изучении скорости оборота меченых липопротеидов и скорости элиминации экзогенных жиров (интралипида) у пациентов с НС было установлено, что в большинстве случаев увеличение синтеза ЛП сочеталось с нарушением процессов их периферической утилизации [29, 57, 66, 96]. Представленные данные экспериментальных и клинических исследований можно интерпретировать следующим образом. В самом начале развития НС ведущей причиной ГЛП является увеличение синтеза липидов и белков в печени, однако по мере прогрессирования заболевания и истощения белковых и энергетических резервов синтез ЛП падает, а

персистирующая ГЛП объясняется при этом снижением процессов периферической утилизации ЛП, т. е. носит характер ретенционной.

В физиологических условиях периферическая утилизация липопротеидов начинается с гидролиза ТГ, находящихся в составе ЛОНП, под действием липопротеидлипазы (ЛПЛ) — фермента, расположенного на поверхности эндотелия сосудов в электростатической связи с гликозаминогликанами гликокаликса. В активации ЛПЛ принимает участие апо-С-II, а в его присутствии активирующее действие проявляют гликозаминогликаны. Освобождению фермента способствует гепарин, который вытесняет ЛПЛ из электростатической связи с гликозаминогликанами. Специфическим ингибитором активности ЛПЛ является апо-С-III. В результате ферментного гидролиза ЛОНП уменьшаются в размере и превращаются в ЛППП, которые в дальнейшем модифицируются в ЛНП под действием печеночной триглицеридлипазы (п-ТГЛ) — фермента, подобного экстрапеченочной ЛПЛ. Утилизация ЛНП осуществляется с помощью специфических В/Е-рецепторов, расположенных на поверхности клеток периферических тканей [2, 25, 26, 67, 71, 73].

В наиболее ранних работах, посвященных изучению периферической утилизации ЛП при НС, исследовалась постгепариновая липолитическая активность плазмы крови (ПГЛА), отражающая работу как ЛПЛ, так и п-ТГЛ [60]. Ряд исследователей обнаружили снижение ПГЛА у пациентов с НС и выявили отрицательную корреляционную зависимость между логарифмированными величинами ПГЛА и ТГ-ЛОНП [99]. Объяснить, за счет чего снижена ПГЛА при НС, трудно, так как сведения литературы о раздельной активности двух липолитических ферментов при данной патологии немногочисленны. Некоторые находят одинаковое снижение ЛПЛ и п-ТГЛ [24], другие сообщают об уменьшении активности ЛПЛ на 30–60% от нормального уровня при неизменной деятельности п-ТГЛ [28]. В отдельных работах сообщается о существовании отрицательной корреляционной зависимости между уровнем ТГ плазмы и активностью ЛПЛ [28, 74], но не печеночной триглицеридлипазы.

Уменьшение активности ЛПЛ при НС может быть обусловлено несколькими причинами. Один из механизмов связан с низким уровнем альбумина в плазме крови, который является основным переносчиком СЖК. В результате гипоальбуминемии в плазме крови увеличивается концентрация СЖК, и по классическому механизму обратной связи происходит торможение процессов липолиза [66, 76, 88].

Другой механизм обусловлен потерей с мочой или снижением синтеза естественных активаторов ЛПЛ (гликозаминогликанов, апо-С-II и ЛВП), но не самого фермента [44, 98]. Из

всех представителей гликозаминогликанов только гепарансульфат обладает активирующими свойствами по отношению к ЛПЛ, именно с ним фермент контактирует на поверхности эндотелия [76, 88]. При НС большие количества гепарансульфата теряются с мочой, что в конечном итоге может привести к снижению его уровня в крови и уменьшению активирующего влияния на ЛПЛ [19, 88, 95, 98]. Высказанные предположения находят подтверждение в экспериментальных исследованиях. Исходно сниженный клиренс меченых ХМ у крыс с НС значительно возрастал после внутривенной инфузии мочевого гепарансульфата [87]. Дефицит гепарансульфата может быть обусловлен и уменьшением синтеза гликозаминогликанов в печени при НС. Установлено, что при значительной протеинурии с мочой в больших количествах экскретируются гликопротеиды, в частности один из их представителей — орозомукоид. В ответ на его потерю с мочой в печени активизируется синтез гликопротеида, в результате чего могут возрасти потребности в углеводной составляющей для данного белка, дефицит которой в организме со временем скажется на уровне синтеза гепарансульфата [19, 55].

В силу того, что апопротеин-С-II является коферментом ЛПЛ, снижение его уровня может обуславливать нарушение катаболизма ЛОНП. Действительно, с мочой при НС теряются значительные количества апо-С-II [34, 52, 75], правда, общий уровень его в плазме крови, несмотря на это, остается нормальным [48], но в составе ЛОНП он снижается [52], что возможно имеет определяющее значение. В одной из работ были получены, на первый взгляд, парадоксальные результаты [95]. В то время, как клиренс ХМ при НС находился в нормальных пределах, процесс гидролиза ТГ-ЛОНП был отчетливо снижен. Сами авторы находят объяснение данному факту в том, что процессы делипидизации ХМ и ЛОНП протекают преимущественно в разных тканях, соответственно в жировой и мышечной, и что ЛПЛ мышечной ткани, очевидно, более чувствительна к потерям кофакторов липолиза. С нашей точки зрения, различия могут объясняться разным уровнем апо-С-II в липопротеидных частицах. В то время, как ХМ содержат апо-С-II в необходимых для стимуляции ЛПЛ количествах, ЛОНП обеднены этим апопротеином. Нельзя не принимать во внимание и низкий уровень ЛВП при тяжелом течении НС, которые в норме являются основным резервуаром и донатором апо-С-II для низкоплотных ЛП [2, 42]. Не исключено, что именно этим объясняется найденная некоторыми авторами обратная корреляционная зависимость между уровнем ХС-ЛВП и концентрацией

ТГ [6, 17]. Активность липолитического фермента может нарушаться вследствие изменений в липидном составе липопротеидных частиц. Избыток свободного ХС в ЛОНП препятствует действию ЛПЛ [31, 35]. В основе увеличения концентрации свободного ХС в ЛОНП может быть не только повышенный синтез его в печени, но и нарушение эстерификации ХС в плазме. В пользу последнего предположения свидетельствуют данные о низкой активности ЛХАТ у больных с НС [30, 70]. Высказываются гипотезы, что уменьшение активности ЛХАТ обусловлено либо недостатком альбумина, являющегося акцептором лизолецитина — одного из продуктов реакции, катализируемой ферментом [30], либо связано со снижением уровня физиологического активатора (кофактора) — апопротеина А-I [70]. Установлено, что при НС с мочой за день теряется от 50 до 100% апопротеинового состава ЛВП, включая апо-А-I [84], на определенном этапе болезни резервы организма достаточны для того, чтобы путем значительной интенсификации синтеза апопротеинов поддерживать требуемый уровень белка [84]. Однако нельзя исключить ситуацию, когда потери апо-А-I с мочой и уровень катаболизма ЛВП в почечной ткани [82] со временем возрастут в такой мере, что приведут к снижению общего пула апо-А в организме с вытекающими отсюда метаболическими последствиями [70]. Вероятно, с низкой активностью ЛХАТ связано уменьшение количества ЛВП₂ и относительное увеличение фракции ЛВП₃ у больных с НС [19, 95, 98].

В большинстве исследований вопрос о нарушении процессов периферической утилизации липопротеидов при НС рассматривается в русле расстройств катаболизма ЛОНП. Вместе с тем, следует учитывать, что в случае накопления в плазме крови избыточного количества ЛНП происходит насыщение клеток периферических тканей ХС, снижение его внутриклеточного синтеза и уменьшение количества ЛНП-рецепторов на поверхности клеточной мембраны [2]. При условии дальнейшего прогрессирования ГЛП должен активизироваться скавэнджер-путь катаболизма ЛНП, имеющий значение как в атерогенезе, так и в процессах прогрессирования склеротических процессов в почке. К сожалению, в литературе на сегодняшний день отсутствуют экспериментальные данные по изучению рецепторного и скавэнджер-путей катаболизма ЛНП у больных с НС и поэтому об этой стороне проблемы можно высказаться лишь предположительно.

Подводя итог обзору патогенеза липидных нарушений при НС, можно сказать, что механизмы, играющие важную роль в начале забо-

левания, могут терять свое значение при развернутых стадиях процесса. В начале формирования НС имеется увеличение синтеза ЛП в печени. До настоящего времени нет общепринятой точки зрения на то, что является ведущим фактором в интенсификации липосинтетических процессов в печени. Можно сказать, что классическое представление о параллелизме между скоростью синтеза альбумина и ЛП в паренхиматозных клетках печени является наименее вероятным и упоминается в ряду остальных, скорее всего, в силу исторической традиции, а не по причине наличия научной аргументации. Более научно обоснованным является предположение об увеличении синтеза ЛП в печеночных клетках вследствие снижения онкотического давления или вязкости плазмы крови, а также увеличения концентрации в ней мевалоновой кислоты. Не исключено, что дальнейшие клинические и экспериментальные исследования в этом направлении приведут к открытию некой специфической субстанции, обладающей регуляторными свойствами по отношению к липосинтезу, потери которой с мочой обуславливают начало формирования ГЛП [47]. И хотя на первый взгляд данная гипотеза выглядит несколько упрощенной, восходящей к традициям научных исследований середины века, она уже сейчас имеет под собой ряд строгих экспериментальных и клинических доказательств.

Увеличение синтеза ЛП в печени в начале развития НС приводит к поступлению в плазму крови больших количеств ЛОНП и ЛВП, причем первые из них под действием липолитических ферментов легко катаболизируются до ЛНП, дальнейшая утилизация которых может быть затруднена из-за уменьшения количества ЛНП-рецепторов на поверхности клеток периферических тканей. По мере развития заболевания возрастает мочевая потеря ЛВП, не компенсируемая увеличенным синтезом данных липопротеидов в печени. Это приводит к уменьшению ЛВП в плазме крови, снижению размеров общего пула апо-С-II, нарушению обмена апопротеинов между липопротеидами различной плотности. Кроме того, нарастают потери с мочой естественных активаторов ЛПЛ (гепарансульфата). В итоге наступает момент, когда активность липолитических систем снижается, и в сыворотке крови начинают накапливаться ЛОНП и ЛППП. Дальнейшему прогрессированию ГЛП способствуют изменения липидной и белковой структур низкоплотных липопротеидов, вследствие чего они становятся менее доступными для действия как липолитических ферментов, так и для рецепторного эндоцитоза, что замыкает порочный круг патогенеза нефротической гиперлипипропротеидемии.

ЛИТЕРАТУРА

1. 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.
2. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Липиды, липопротеиды и атеросклероз (серия «Практическая медицина») // СПб.: Питер Пресс, 1995.—304 с.
3. Лякишев А.А., Покровский С.Н., Сусеков А.В. Липопротеин (а) как фактор риска развития атеросклероза // Кардиология.—1991.—№ 2.—С. 71—75.
4. Митрофанова О.В., Куликова А.И. Состояние фосфолипидов крови при ХГН // Сб. материалов раб. совещ. нефрол. С.-Запада России (Санкт-Петербург, 16 мая 1996 г.).—СПб., 1996.—С. 72—76.
5. Никифорова Н.В. Клиническая нефрология / Ред. Е.М. Тареева.—М.: Медицина, 1983.—Т. 1.—С. 75—85.
6. Никифорова Н.В., Соколовская И.В., Ряпосова И.К., Полянцева Л.Р. Содержание холестерина α -липопротеидов в сыворотке крови больных с нефротическим синдромом // Тер. арх.—1982.—Т. 54, № 7.—С. 57—61.
7. Полянцева Л.Р. Нефротический синдром // Клиническая нефрология.—М.: Медицина, 1983.—Т. 1.—С. 303—331.
8. Разбойников Св., Шипкова П., Тишков Ив. и др. Гиперлипопротеидемия у больных первичными и вторичными гломерулярными нефропатиями // Тер. арх.—1975.—Т. 53, № 4.—С. 50—55.
9. Рябов С.И. Классификация нефротического синдрома // Нефротический синдром / Ред. С.И. Рябов.—СПб.: Гиппократ, 1992.—С. 9—11.
10. Рябов С.И., Козлов В.В., Кожевников А.Д. и др. Нефротический синдром (клинико-морфологические, иммунологические и биохимические аспекты) // Тер. арх.—1988.—Т. 60, № 6.—С. 24—28.
11. Рябов С.И., Кожевников А.Д. Почка и обмен веществ.—Л., 1980.—168 с.
12. Смирнов А.В., Кожевников А.Д. Нарушения липидного и углеводного обмена при нефротическом синдроме // Нефротический синдром. Актуальные вопросы нефрологии, вып. 1 / Ред. С.И. Рябов.—СПб.: Гиппократ, 1992а.—С. 196—215.
13. Смирнов А.В., Кожевников А.Д., Сазонец Г.И. Липидный состав сыворотки крови и липопротеидов высокой плотности при гломерулонефрите // Деп. во ВНИИМИ № Д-14 560 от 03.12.87 г.
14. Смирнов А.В., Сазонец Г.И., Козлов В.В. Взаимоотношения между показателями липидного и белкового обмена у больных с нефротическим синдромом // 2-я конф. нефрологов Северо-Запада РСФСР (Псков, 1989).—С. 121—122.
15. Тареева И.Е., Полянцева Л.Р., Кутырина И.М. Нефротический синдром: этиология, патогенез, клиника // Клин. мед.—1993.—Т. 71, № 1.—С. 47—51.
16. 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.
17. Титов В.Н., Творогова М.Г., Кантараджян Н.Г. и др. Холестерин липопротеидов высокой плотности при вторичных гиперлипопротеидемиях // Лаб. дело.—1983.—№ 12.—С. 11—17.
18. Allen J.C., Baxter J.H., Goodman H.C. Effects of dextran, polyvinylpyrrolidone and gamma globulin on the hyperlipidemia of experimental nephrosis // J. clin. Invest.—1981.—Vol. 40, № 3.—P. 499—508.
19. Anderson Sh., Kennefick T.M., Brenner B.M. Renal and systemic manifestation of glomerular disease // The Kidney / Ed. B.M. Brenner, F.C. Rector 5-th ed.—1996.—Vol. II.—P. 1981—2010.
20. Appel G., Blum C., Chien S. et al. The hyperlipidemia of the nephrotic syndrome. Relation to plasma albumin concentration, oncotic pressure and viscosity // New Engl. J. Med.—1985.—Vol. 312, № 24.—P. 1544—1548.
21. Baxter J.H., Goodman H.C., Allen J.C. Effects of infusions of serum albumin on serum lipids and lipoproteins in nephrosis // J. clin. Invest.—1961.—Vol. 40, № 3.—P. 490—498.
22. Baxter J.H., Goodman H.C., Havel R. Serum lipid and lipoprotein alterations in nephrosis // J. clin. Invest.—1960.—Vol. 39, № 3.—P. 445—465.
23. Boerwinkle E., Manzel H.J., Kraft H.L., Utermann L. Genetics of the quantitative Lp(a) lipoprotein trait. III. Contribution of Lp(a) glycoprotein phenotypes to normal lipid variation // Hum. Genet. 1989.—Vol. 82, № 1.—P. 73—78.
24. Brier C., Lisch H.J., Drexel H., Brainsteiner H. Lipoproteine, Apolipoproteine, Lipoprotein-lipase, hepatische Triglyceridlipase und Lecithin-Cholesterin-Acyltransferase bei Patienten mit nephrotischem Syndrom // Schweiz. Med. Wschr.—1983.—Bd. 113, № 25.—S. 909—913.
25. Brown M.S., Kovanen P.T., Holdstein I.J. Regulation of plasma cholesterol by lipoprotein receptors // Science.—1981.—Vol. 212, № 4495.—P. 628—695.
26. Brunzell J.D., Chait A., Bierman E.L. Pathophysiology of lipoprotein transport // Metabolism.—1978.—Vol. 27, № 9.—P. 1109—1127.
27. Calandra S., Gherardi E., Fainary M. et al. Secretion of lipoprotein E by isolated and perfused liver of rat with experimental nephrotic syndrome // Biophys. Biochim. Acta.—1981.—Vol. 665, № 2.—P. 331—338.
28. Chan M.K., Varghese Z., Persaud J.W., Moorhead J.F. Postheparin hepatic and lipoprotein lipase activities in nephrotic syndrome // Aust. New Zeal. J. Med.—1984b.—Vol. 14, № 6.—P. 841—847.
29. Chan M.K., Persaud J.W., Ramdial L. et al. Hyperlipoproteidemia in untreated nephrotic syndrome, increased production or decreased removal? // Clin. chim. Acta.—1981.—Vol. 117, № 5.—P. 317—323.
30. Cohen S.L., Cramo D.G., Lewis A.D., Tickner T.R. The mechanism of hyperlipidemia in nephrotic syndrome — role of low albumin and LCAT reaction // Clin. Chim. Acta.—1980.—Vol. 104, № 3.—P. 393—400.
31. Cramp D.G., Tickner T.R. The integrative role of lecithine: Cholesterol acyl transferase in triglyceride clearance // Scand. J. Clin. Lab. Invest.—1978.—Vol. 3, Suppl. 150.—P. 115—117.
32. Davies R.W., Jones H.Jr., Hutchison F.N., Kaysen G.A. Hyperlipidemia is coupled neither to the rate of albumin synthesis nor to albumin gene transcription in nephrotic rats // Clin. Res.—1989.—Vol. 37.—P. 165 (Abstract).
33. Davis R.A., Engelhorn S.C., Weinslein D.B., Steinberg D. Very low density lipoprotein secretion by cultured hepatocytes: Inhibition by albumin and other macromolecules // J. biol. Chem.—1980.—Vol. 255, № 5.—P. 2039—2045.
34. De Mendoza S.C., Kashyap M.L., Chei C.Y., Lutmer R.F. High density lipoproteinuria in nephrotic syndrome // Metabolism.—1976.—Vol. 25, № 10.—P. 1143—1149.
35. Fielding C.J. Human lipoprotein lipase inhibition of activity by cholesterol // Biochim. Biophys. Acta.—1970.—Vol. 218, № 2.—P. 221—226.

36. Gansevoort R.T., Heeg J.E., Dikkeschei F.D. et al. Symptomatic antiproteinuric treatment decreases serum lipoprotein (a) concentration in patients with glomerular proteinuria // *Nephrol. Dial. Transplant.*—1994.—Vol. 9, № 3.—P. 244—250.
37. Gherardi E., Rota E., Calandra S. et al. Relationship among the concentrations of serum lipoproteins and changes in their chemical composition in patients with untreated nephrotic syndrome // *Europ. J. clin. Invest.*—1977.—Vol. 7, № 6.—P. 563—570.
38. Glassock 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.
39. Golper T.A., Feingold K.R., Fulford M.H., Siperstein M.D. The role of circulating mevalonate in nephrotic hypercholesterolemia in the rat // *J. Lipid Res.*—1986.—Vol. 27, № 10.—P. 1044—1051.
40. (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.
41. Harris R.C., Ismail N. Extrarenal complications of the nephrotic syndrome // *Amer. J. Kidney Dis.*—1994.—Vol. 23, № 4.—P. 477—497.
42. Havel H.J. Approach to the patient with hyperlipidemia // *Med. Clin. N. Amer.*—1982.—Vol. 66, № 2.—P. 319—333.
43. Hong S.Y., Yang D.H. Lipoprotein (a) levels and fibrinolytic activity in patients with nephrotic syndrome // *Nephron.*—1995.—Vol. 69, № 2.—P. 125—130.
44. Hyman L., Wong P., Grossman A. Plasma lipoprotein lipase in children with idiopathic nephrotic syndrome // *Pediatrics Springfield.*—1969.—Vol. 44, № 6.—P. 1021—1024.
45. Joven J., Masana L., Villabona C. et al. Low density lipoprotein metabolism in rats with puromycin aminonucleoside-induced nephrotic syndrome // *Metabolism.*—1989.—Vol. 38, № 5.—P. 491—495.
46. Joven J., Rubies-Prat J., Espinel E. et al. High density lipoprotein in untreated idiopathic nephrotic syndrome without renal failure // *Nephrol. Dial. Transplant.*—1987.—Vol. 2, № 2.—P. 149—153.
47. Joven J., Vilella E. Hyperlipidaemia of the nephrotic syndrome — the search for a nephrotic factor // *Nephrol. Dial. Transplant.*—1995.—Vol. 10, № 3.—P. 314—316.
48. Joven J., Villabona C., Vilella E. et al. Abnormalities of lipoprotein metabolism in patients with the nephrotic syndrome // *New Engl. J. Med.*—1990.—Vol. 323, № 9.—P. 579—584.
49. Juengst D., Calesman W.H., Kutschera P., Weisweiler P. Relation of hyperlipidemia in serum and loss of high density lipoproteins in urine in the nephrotic syndrome // *Clin. chim. Acta*—1987.—Vol. 168, № 2.—P. 159—167.
50. Kanno H., Saito E., Fujioka T., Yasugi T. Lipoprotein (a) levels in the nephrotic syndrome // *Intern. Med.*—1992.—Vol. 31.—P. 1004—1008.
51. 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.
52. Kashyap M.L., Srivastava L.S., Hynd B.A. et al. Apolipoprotein C-II and lipoprotein lipase in human nephrotic syndrome // *Atherosclerosis.*—1980.—Vol. 35, № 1.—P. 29—40.
53. Kaysen G.A., Gambertoglio J., Felts J., Hutchison F.N. Albumin synthesis, albuminuria and hyperlipidemia in nephrotic patients // *Kidney Int.*—1987.—Vol. 31, № 6.—P. 1368—1376.
54. Kaysen G.A., Hoyer E., Jones H.Jr. Apolipoprotein AI levels are increased in part as a consequence of reduced catabolism in nephrotic rats // *Amer. J. Physiol.*—1995.—Vol. 268, № 3, Pt.2.—P. F532—F540.
55. Kaysen G.A., Myers B.D., Couser W.G. et al. Mechanism and consequences of proteinuria // *Lab. Invest.*—1986.—Vol. 54.—P. 479.
56. Keane W. F. Lipids and the kidney // *Kidney Int.*—1994.—Vol. 46, № 3.—P. 910—920.
57. Kekki M., Nikkila E.A. Plasma triglyceride metabolism in the adult nephrotic syndrome // *Europ. J. clin. Invest.*—1971.—Vol. 1, № 5.—P. 345—351.
58. Klahr S. Nonexcretory functions of the kidney / *Kidney and Body Fluids in Health and Disease.*—London, 1984.—P. 65—90.
59. Kopito R.R., Brunengraber H.R. Mevalonate excretion in human and rat urines // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*—1980.—Vol. 77.—P. 5738—5740.
60. La Rosa J.C., Levy R.I., Windmuller H.G., Fredrickson D.S. Comparison of the triglyceride lipase of liver, adipose tissue and post heparin plasma // *J. Lipid Res.*—1972.—Vol. 13.—P. 356—363.
61. Marsh J.B., Drabkin D.L. Experimental reconstruction of metabolic pattern of lipid nephrosis: Key role of hepatic protein synthesis in hyperlipidemia // *Metabolism.*—1960.—Vol. 9, № 10.—P. 946—955.
62. Marsh J.B., Sparks C.E. Hepatic secretion of lipoproteins in the rat and the effect of experimental nephrosis // *J. clin. Invest.*—1979.—Vol. 64, № 5.—P. 1229—1237.
63. Marshall J.F., Apostolopoulos J.J., Brack Ch.M., Howlett G.J. Regulation of apolipoprotein gene expression and plasma high-density lipoprotein composition in experimental nephrosis // *Biochim. Biophys. Acta. Lipids and Lipid Metab.*—1990.—Vol. 1042, № 3.—P. 271—279.
64. Martin R.S., Small D.M. Physicochemical characterisation of the urinary lipid from humans with nephrotic syndrome // *J. Lab. Clin. Med.*—1984.—Vol. 103, № 5.—P. 798—810.
65. 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.
66. McKenzie I.F.C., Nestel P.J. Studies on the turnover of triglyceride and esterified cholesterol in subjects with the nephrotic syndrome // *J. clin. Invest.*—1968.—Vol. 47, № 7.—P. 1685—1695.
67. Miller N.E. Plasma lipoprotein, lipid transport and atherosclerosis: Recent developments // *J. Clin. Pathol.*—1979.—Vol. 32, № 4.—P. 639—650.
68. Millison A.W., Rennie J.B. Treatment of renal oedema with dextran // *Brit. Med. J.*—1954.—Vol. 1, № 4867.—P. 893—896.
69. Muls E., Rosseneu M., Daneels R. et al. Lipoprotein distribution and composition in the human nephrotic syndrome // *Atherosclerosis.*—1985.—Vol. 54, № 2.—P. 225—237.
70. Nayak S.S., Bhaskaranand N., Kamath K.S. et al. Serum apolipoproteins A and B, Lecithin: cholesterol acyl transferase activities and urinary cholesterol levels in nephrotic syndrome patients before and during steroid treatment // *Nephron.*—1990.—Vol. 54, № 3.—P. 234—239.
71. Nestel P.J. Lipoprotein receptors and their relation to atherosclerosis // *Circulat. Res.*—1980.—Vol. 46, № 6.—Pt. 2.—P. 106—109.
72. Newmark S.R., Anderson C.F., Donadio J.V., Ellefson R.D. Lipoprotein profiles in adult nephrotics // *Mayo Clin. Proc.*—1975.—Vol. 50, № 7.—P. 353—364.

73. Nilsson—Ehle P., Garfinkel A.S., Schotz M.C. Lipolytic enzymes and plasma lipoprotein metabolism // *Ann. Rev. Biochem.*—1980.—Vol. 49.—P. 667—693.
74. Oetliker O.H., Mordasini R., Lütchshg J., Risen W. Lipoprotein metabolism in nephrotic syndrome // *Pediatr. Res.*—1980.—Vol. 14, № 1.—P. 64—66.
75. Ohta T., Matsuda I. Lipid and apolipoprotein levels in patients with nephrotic syndrome // *Clin. chim. Acta.*—1981.—Vol. 117, № 2.—P. 133—143.
76. Oliversona T., Bengtsson L., Markland S.E. et al. Heparin-lipoprotein lipase interactions // *Fed. Proc.*—1977.—Vol. 36, № 1.—P. 60—65.
77. Parra H.J., Mezdoor H., Cachera C. et al. Lp(a) lipoprotein in patients with chronic renal failure treated by hemodialysis // *Clin. Chem.*—1987.—Vol. 33, № 5.—P. 721.
78. Peterson D.R., Hjelle J.T., Carone F.A., Moore P.A. Renal handling of plasma high density lipoprotein // *Kidney Int.*—1984.—Vol. 26, № 4.—P. 411—421.
79. Pullinger C.R., de Brito A.E.R., Rifici V.A. et al. Effects of albumin on Apo-B mRNA levels on the secretion of triglyceride-rich lipoprotein by HepG2 cells // *Proc. Xth Int. Congr. Nephrol.*—1987.—P. 514 (Abstract).
80. Rosenman R.H., Byers S.O., Friedman M. Plasma lipid interrelationships in experimental nephrosis // *J. clin. Invest.*—1957.—Vol. 36, № 10.—P. 1558—1562.
81. Rothschild M.A., Oratz M., Mongalli J., Schreiber S.S. Effect of albumin concentration on albumin synthesis in the perfused liver // *Amer. J. Physiol.*—1969.—Vol. 216, № 5.—P. 1127—1130.
82. Saku K., Reddy G., Hynd B., Kashyap M. Renal handling of high-density lipoprotein by isolated perfused kidneys // *Metabolism.*—1984.—Vol. 33, № 5.—P. 432—438.
83. Shore V.G., Forte T., Licht H., Lewis S.B. Serum and urinary lipoproteins in the human nephrotic syndrome: Evidence for renal catabolism of lipoproteins // *Metabolism.*—1982.—Vol. 31, № 3.—P. 258—268.
84. Short C.D., Durrington P.N., Mallick N.P. et al. Serum and urinary high density lipoproteins glomerular disease with proteinuria // *Kidney Int.*—1986.—Vol. 29, № 6.—P. 1224—1228.
85. 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.
86. Sokolovskaya I.V., Nikiforova N.V. High-density lipoprotein cholesterol in patients with untreated and treated nephrotic syndrome // *Nephron.*—1984.—Vol. 37, № 1.—P. 49—53.
87. Staprans I., Felts J.M., Couser W.G. Glycosaminoglycans and chylomicron metabolism in control and nephrotic rats // *Metabolism.*—1987.—Vol. 36.—P. 496.
88. Staprans I., Garon S.J., Hopper J., Fetts J.M. Characterisation of glycosaminoglycans in urine from patients with nephrotic syndrome and control subjects, and their effects on lipoprotein lipase // *Biochim. biophys. Acta.*—1981.—Vol. 678, № 3.—P. 414—422.
89. Thomas M.E., Freestone A., Varghese Z. et al. Lipoprotein (a) in patients with proteinuria // *Nephrol. Dial. Transplant.*—1992.—Vol. 7, № 7.—P. 597—601.
90. Utermann L. The mysteries of lipoprotein(a) // *Science.*—1989a.—Vol. 246, № 4932.—P. 904—910.
91. Utermann G., Hoppichler F., Dieplinger H. et al. Defects in the low density lipoprotein receptor gene affect lipoprotein (a) levels: multiplicative interaction of two gene loci associated with premature atherosclerosis // *Proc. natl. Acad. Sci. USA.*—1989b.—Vol. 86.—P. 4171—4174.
92. 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.
93. Wanner C., Frammherz K., Horl W.H. Hyperproteinemia in chronic renal failure: pathophysiological and therapeutic aspects // *Cardiology.*—1991.—Vol. 42, № 78.—P. 202—217.
94. Wanner C., Rader D., Bartens W. et al. Elevated plasma lipoprotein (a) in patient with the nephrotic syndrome // *Ann. Intern. Med.*—1993.—Vol. 119, № 4.—P. 263—269.
95. Warwick G.L., Packard C.J. Lipoprotein metabolism in the nephrotic syndrome // *Nephrol. Dial. Transplant.*—1993.—Vol. 8, № 5.—P. 385—396.
96. Warwick G.L., Packard C.J., Demant T. et al. Metabolism of apolipoprotein B-containing lipoproteins in subjects with nephrotic-range proteinuria // *Kidney Int.*—1991.—Vol. 40.—P. 129—138.
97. Wheeler D.C., Bernard D.B. Lipid abnormalities in the nephrotic syndrome: Causes, consequences and treatment // *Amer. J. Kidney Dis.*—1994.—Vol. 23, № 3.—P. 331—346.
98. Wheeler D.C., Varghese Z., Moorhead J.F. Hyperlipidemia in nephrotic syndrome // *Amer. J. Nephrol.*—1989.—Vol. 9, Suppl. 1.—P. 78—84.
99. Yamada M., Matsuda J. Lipoprotein lipase in clinical and experimental nephrosis // *Clin. chim. Acta.*—1970.—Vol. 30, № 3.—P. 787—794.
100. Yamauchi A., Fukuhara Y., Yamamoto S. et al. Oncotic pressure regulates gene transcriptions of albumin and apolipoprotein B in cultured rat hepatoma cells // *Amer. J. Physiol.*—1992.—Vol. 263, № 2.—P. 397—404.
101. Yedgar S., Eilam O., Shafrir E. Regulation of plasma lipid levels by plasma viscosity in nephrotic rats // *Amer. J. Physiol.*—1985.—Vol. 248, № 1.—P. E10—E14.
102. Yedgar S., Weinstein D.B., Patsch W. et al. Viscosity of culture medium as a regulator of synthesis and secretion of very low density lipoproteins by cultured hepatocytes // *J. biol. Chem.*—1982.—Vol. 257, № 5.—P. 2188—2192.
103. Zilleruelo G. Hsia S., Freundlich M. et al. Persistence of serum lipid abnormalities in children with idiopathic nephrotic syndrome // *J. Pediatr.*—1984.—Vol. 104, № 1.—P. 61—64.

© А.Н.Шишкин, Д.Е.Янченко, 1998
УДК 616-003.821-092-07-08

А.Н.Шишкин, Д.Е.Янченко

АМИЛОИДОЗ

A.N.Shishkin, D.E.Yanchenko

AMYLOIDOSIS

Кафедра терапии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета, Россия

Ключевые слова: амилоидоз, амилоидные фибриллы, транстиретин, классификация, патогенез, диагноз, лечение.

Key words: Amyloidosis, amyloid fibrils, transthyretin, classification, pathogenesis, diagnosis, treatment.

Амилоидоз — системный процесс, характеризующийся экстрацеллюлярным отложением особого гликопротеида, различного по своему происхождению. Несмотря на более чем 140-летнюю историю его изучения, проблема амилоидоза все еще далека от разрешения и продолжает привлекать внимание исследователей. Это связано с несколькими причинами — достаточной распространенностью его среди популяции, трудностями диагностики и лечения, неблагоприятным прогнозом. По сути, амилоидоз не является отдельным заболеванием, а термином для описания болезней, которые имеют общую особенность: внеклеточное депонирование патологических нерастворимых фибриллярных белков в органах и тканях. В середине XIX столетия Вирхов заимствовал ботанический термин «амилоид», подразумевая крахмал или целлюлозу, для описания аномального внеклеточного вещества, обнаруженного в печени при аутопсии [82]. Впоследствии, было найдено, что амилоид дает окраску с конгорот, проявляющуюся красным окрашиванием при обычной световой микроскопии, яблочно-зеленым (изумрудной зелени) — при наблюдении в поляризованном свете [35, 47]. Спустя почти столетие после наблюдений Вирхова, были описаны с использованием электронной микроскопии фибриллярный характер амилоида и характерная бета-складчатая конфигурация, ответственная, по современным представлениям, за типичную окраску амилоида [41]. Большим шагом вперед было открытие того, что амилоидные фибриллы при первичном амилоидозе являются фрагментами легких цепей иммуноглобулинов [55, 75]. Впоследствии было определено, что амилоидные фибриллы состоят из различных видов белков при реактивном (вто-

ричном) и семейном амилоидозе [44], это открыло путь к разработке терапии, направленной на источник продукции предшественников фибрилл.

СТРУКТУРА АМИЛОИДА

Установлено, что амилоид является сложным гликопротеидом, в котором фибриллярные и глобулярные белки тесно связаны с полисахаридами. Содержание присутствующих в амилоиде глицина, аланина, лейцина, валина, тирозина, гистидина, в меньшей степени метионина и цистина отличается от содержания их в сывороточных, тканевых белках, гиалине и коллагене. Показано наличие в амилоиде белков, близких по своим электрофоретическим иммуноферетическим свойствам как α_1 -, β - и γ -глобулинам, а также альбумина, фибриногена, довольно большого количества нейраминовой кислоты, происхождение которой связывают с гликопротеидными фракциями сыворотки. Среди полисахаридов выделяют галактозу и глюкозу, в меньших количествах — галактозамины, глюкозамины, маннозу и фруктозу, не постоянно находят гиалуроновую кислоту, хондроитинсульфат, гепарин. Белковые и углеводные фракции очень прочно связаны между собой, что и объясняет выраженную устойчивость амилоида к различным воздействиям. Важное значение для понимания как природы, так и механизмов образования амилоида имело изучение его структуры [20, 34].

С фибриллярной структурой амилоида связывают его отличительные поляризационно-оптические и тинкториальные свойства — дихроизм, специфическое окрашивание конго красным, йодом и особенно метиловым фиолето-

вым и тиофлавином Т. Как показали рентгено-кристаллографический и инфракрасный анализы, фибрилла состоит из полипептидных цепей с кросс-бета-конформацией, что определяет двойное лучепреломление при окраске конго красным, столь свойственное амилоиду [9, 42].

Кроме фибриллярного белка, входящего в состав амилоида, в нем обнаруживается другой белок — так называемый Р-компонент, который идентичен при всех формах амилоидоза. Р-компонент составляет 10—15% от общей массы тканевого амилоида. Тканевый Р-компонент при электронной микроскопии выглядит как пентагональная структура, размерами около 9 нм в длину и 4 нм в ширину. В нем можно выделить 5 субъединиц диаметром около 2,5—4 нм. Очищенный белок Р-компонента имеет молекулярную массу 200 000. Тканевый Р-компонент идентичен гликопротеиду плазмы крови — так называемому SAP. SAP продуцируется гепатоцитами и его уровень в сыворотке здорового человека составляет 50—70 мкг/мл [2, 55]. SAP является острофазовым белком, его повышение в сыворотке крови можно отметить при ревматоидном артрите, опухолях, заболеваниях печени. Роль SAP и тканевого Р-компонента в амилоидогенезе неясна. Возможно, это нормальный сывороточный белок, связывается с амилоидными фибриллами, что подтверждается отсутствием его специфичности [39]. Эти данные о структуре амилоида позволили лучше понять механизмы его образования, т. е. морфогенез и патогенез амилоидоза [22].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Частота амилоидоза в популяции точно не установлена — приводятся лишь единичные данные о возможности поражения от 0,1 до 6,6% населения при анализе аутопсий [12, 16, 52].

Вопрос о том, при каких заболеваниях развивается амилоидоз, до конца не выяснен, хотя обычно по-прежнему в первую очередь называют туберкулез и ревматоидный артрит [33]. Следует помнить о сохраняющейся возможности амилоидоза при хронических нагноениях — остеомиелите, бронхоэктатической болезни и других хронических легочных нагноениях (несмотря на успехи целенаправленного лечения), сифилисе, а также лимфогранулематозе, опухолях паренхимы почки, легкого, неспецифическом язвенном колите, болезнях Крона и Уиппла, затяжном септическом эндокардите и других, более редких заболеваниях (например, медулярный рак щитовидной железы) [11, 59, 74]. В последнее время все чаще обращают внимание на развитие амилоидоза в старческом возрасте (особенно у лиц старше 70—80 лет),

когда, по данным вскрытий, амилоидоз мозга обнаруживается у 63%, амилоидоз аорты — у 50%, сердца — у 37%, поджелудочной железы — у 30% больных [10, 18, 24]. Описываются новые формы амилоидоза, в частности амилоидоз как отдаленное осложнение гемодиализа — так называемый амилоидоз, ассоциированный с диализом (dialysis-associated amyloidosis, AAD). Он характеризуется деформирующей артропатией, синдромом запястного канала, костными дефектами [25, 63, 76]. Вопрос о взаимоотношении между амилоидозом и атеросклерозом остается неясным [70]. По данным К.В.Сринивас и соавт. [26], при вторичном амилоидозе уже в протеинурической стадии достоверно повышается концентрация холестерина атерогенных липопротеидов низкой и очень низкой плотности, концентрация триглицеридов, снижается концентрация липопротеидов высокой плотности, причем эти изменения прогрессируют по мере перехода заболевания от протеинурической к нефротической и затем к уремической стадии заболевания.

Несомненно, заболеваемость амилоидозом населения различных стран зависит от распространения названных заболеваний и особенно наследственных форм патологии, например, высокая частота амилоидоза почек в странах бассейна Средиземного моря (частота периодической болезни — средиземноморской лихорадки с нефропатическим амилоидозом), периодической болезни с вторичным амилоидозом почек в Армении, Грузии [4]; амилоидоза нервной системы в Португалии (португальский нейропатический амилоидоз) [73] и т. д.

Связанная с возрастом встречаемость AL-амилоидоза оценивается от 5,1 до 12,8 человек на 1 млн в год [67]. Встречаемость семейного транстретинового амилоидоза неизвестна, однако он менее распространен, чем AL-амилоидоз.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Предпринимались различные попытки найти универсальный дифференциально-диагностический признак, который мог быть положен в основу классификации амилоидоза: так, в 30-е годы амилоидоз классифицировался по его отношению к волокнистым структурам (периколлагеновый, периретикулярный) [20, 24].

В 40—50-е годы амилоидоз классифицировался по его органному распределению, в 60—70-е — в основу классификации амилоидоза положен принцип наличия или отсутствия «причинного» фактора. По этой классификации выделяют вторичный амилоидоз — клинически наиболее изученную форму болезни. Из этих больных доволь-

но значительную часть (около 20—25%) составляют лица с длительно рецидивирующими хроническими нагноительными процессами (остеомиелит, бронхоэктатическая болезнь, абсцесс легкого), которым своевременно не проводилось радикальное лечение. Была отмечена высокая частота осложнения ревматоидного артрита вторичным амилоидозом при длительном приеме аминокислотных препаратов [19]. Если иметь в виду большую распространенность ревматоидного артрита, в том числе и болезни Бехтерева, часто осложняющихся амилоидозом, актуальность рассматриваемой проблемы очевидна. Семейные (наследственные, генетические) формы амилоидоза стали интенсивно изучаться лишь в последние годы. Среди них в нашей стране привлекла внимание периодическая болезнь, наблюдаемая у армян, евреев, арабов и характеризующаяся аутосомным наследованием по рецессивному типу [4]. Амилоидоз возникал обычно на фоне периодической болезни (I фенотип), реже предшествовал приступам периодической болезни (II фенотип); иногда амилоидоз был первым и единственным проявлением заболевания [6].

Менее известны в нашей стране другие формы генетического амилоидоза. Это касается прежде всего португальского типа, встречающегося у лиц португальского происхождения. Заболевание, наследуемое по аутосомному доминантному типу, характеризуется периферической нейропатией, начинающейся с нижних конечностей, расстройствами болевой и температурной чувствительности, нарушением функции кишечника, иногда изменением внутрисердечной проводимости, импотенцией. Амилоид обнаруживается в основном в стенках мелких сосудов и нервах. Аналогичный вариант семейного амилоидоза описан в Японии. Представляет интерес, что в одном из районов Японии (Кишу), где встречались эти больные, в XVI в. существовали португальские фактории [24].

Известны и другие формы генетического нейропатического амилоидоза — амилоидоз с поражением верхних конечностей, в основном кистей (так называемый карпальный синдром), помутнением стекловидного тела, прослеженный в семье швейцарского происхождения, и сходный вариант в семье немецкого происхождения — с аутосомным доминантным типом наследования [7]. В последние годы описаны ряд других форм семейного амилоидоза с поражением нервной системы. Так, финские авторы в 1969 г. наблюдали амилоидоз с атрофией роговицы и краниальной нейропатией, а позже скандинавские исследователи описали четыре поколения исландской семьи (всего 117 человек), среди которых 19 умерли от геморрагиче-

ского инсульта; на вскрытии обнаружены отложения амилоида в стенках мозговых артерий [1, 2].

Продолжают описывать и другие формы семейного амилоидоза. В частности, известны теперь кардиопатический амилоидоз со смертью от прогрессирующей сердечной недостаточности (датский тип); нефропатический семейный амилоидоз с глухотой, лихорадкой, крапивницей и несколько других форм [23]. Из всех перечисленных форм наследственного амилоидоза поражение почек, часто определяющее прогноз, является наиболее постоянным и выраженным признаком. Отдельными группами выделяют локальный [7, 8] и старческий амилоидоз [21].

Современная классификация амилоидоза основана на характере белков — предшественников плазмы, которые формируют фибриллярные депозиты. Эти плазменные белки разнообразны и не связаны между собой, однако все они образуют амилоид с общей бета-фибриллярной структурой [10].

В зависимости от сыровоточного предшественника в настоящее время принято выделять различные типы амилоидоза [85] (таблица).

Патогенетический подход в оценке амилоидоза не в коей мере не отвергает поиск его причин. Если учесть и то обстоятельство, что при обнаружении амилоидоза часто встает вопрос о выборе тактики лечения, то для практического врача рабочей классификацией является деление амилоидоза на первичный, вторичный, наследственный и старческий. Правда, некоторые из этих «этиологических» форм распадаются; прежде всего это касается первичного амилоидоза, который переключивается в «моноклонально-белковый» и наследственный. С другой стороны, «этиологические» формы амилоидоза в последние годы пополняются новыми. Среди них «диализный амилоидоз» (dialysis-related amyloidosis), развивающийся у больных, длительно леченных гемодиализом [76]. Однако, как уже упоминалось, окончательной классификации амилоидоза еще нет. Причиной этому может служить то, что с течением времени описываются новые формы амилоидоза, например, семейный транстиретиновый амилоидоз (ATTR), одна из наиболее частых форм амилоидоза в США [61]. ATTR-амилоидоз возникает из-за мутантных форм транстиретинона (транспортный белок для тироксина, синтезируемый в печени и хориоидальной оболочке глаза), вариантов подобных мутаций (замещение единичных аминокислот), вызывающих только амилоидную полиневропатию, известно около 50. Не до конца определились классификационные группы, это особенно относится к амилоидозу, связанному с диализом, трактуемому некоторыми авторами как самостоятельную разно-

видность первичного амилоидоза [36], другими — как вариант вторичного амилоидоза [24, 65].

ПАТОГЕНЕЗ

В изучении морфо(пато)генеза AL- и AA-амилоидозов достигнуты определенные успехи. Считают, что в основе AL-амилоидоза лежит так называемая плазмноклеточная дискразия, которая характеризуется усилением синтеза легких цепей иммуноглобулинов плазматическими или миеломными клетками. Синтез фибриллярного белка амилоида из легких цепей иммуноглобулинов осуществляют макрофаги, на поверхности которых происходит сборка амилоидных фибрилл. При этом макрофаги тесно взаимодействуют как с плазмочитами, так и с миеломными клетками. При AA-амилоидозе белок фибрилл амилоида образуется макрофагами (амилоидобластами) из гуморального предшественника — SAA, который усиленно вырабатывается в печени под воздействием медиатора ИЛ-1. При резком возрастании синтеза SAA и увеличении его в крови, что характерно для предамилоидоза, происходит усиленная внутриклеточная деградация SAA, из фрагментов которого на цитомембране собираются фибриллы амилоида. Сборку фибрилл амилоида стимулирует фактор (АСФ), который синтезируется клетками тканей, прежде всего селезенки и печени. Его находят в предамилоидную стадию и при развитом амилоидозе, причем введение АСФ животным значительно ускоряет у них развитие амилоидоза. Конечной стадией развития амилоидоза является продукция амилоидных фибрилл во внеклеточном матриксе. Процесс, благодаря которому белки-предшественники превращаются в фибриллы, является многофакторным и отличается у различных типов амилоида. При AL-амилоидозе демонстрация того, что замена отдельных аминокислот в специфической позиции в варибельном участке легкой цепи происходит значительно чаще, чем в неамилоидных иммуноглобулинах, ведет к предположению, что эти замены дестабилизируют легкие цепи, увеличивая вероятность образования фибрилл. Подобная ситуация может быть при ATTR-амилоидозе. Нормальный транстиретин — тетрамерный белок с четырьмя идентичными субъединицами. Внутренне нестабильные варианты мономеров, получаемые при замене аминокислот, могут вести к преципитации белка при влиянии физических или химических стимулов типа локального поверхностного pH, электрического поля и гидратации на поверхностях клеток [69]. Такие стимулы могут быть ответственны за депонирование амилоида при AL- и ATTR-амилоидозе и объ-

Биохимическая классификация амилоидоза

Биохимические формы	Клинические формы	Предшественники амилоида
AL	Первичный, при миеломной болезни	λ - и κ -цепи иммуноглобулинов
AA	Вторичный, при периодической болезни	SAA
AF	Семейный (наследственный)	Транстиретин
AS	Старческий	Преальбумин
AE	Локальный	Неизвестен
AN	Диализный	Бета-2-микроглобулин

яснить органную специфичность депозитов амилоида. Можно предполагать определенный пусковой механизм, связанный со старением. Доказательством может служить то, что старческий амилоидоз сердца, вызываемый депонированием фибрилл, производных нормального транстиретина, является исключительно болезнью пожилых людей [84]. Изучение фибриллогенеза может помочь объяснить агрессивность болезни при некоторых амилоидогенных белках-предшественниках и медленную прогрессию с другими. Три наиболее часто встречаемые формы амилоидоза, а именно AL, ATTR и вторичный амилоидоз (AA) отличаются полностью по своему патогенезу. Тем не менее существуют похожие черты, однако другие клинические особенности могут предполагать одну форму болезни или другую.

AL-АМИЛОИДОЗ

Больше чем 50 моноклональных белков были выделены из мочи или тканевых отложений у пациентов с AL-амилоидозом. На основе клинического опыта нескольких центров и опубликованных последовательностей AL-амилоидных белков, отношение κ к λ легких цепей (1:3) обратно подобному в нормальном состоянии и при миеломной болезни, при которой отношение 3:2. Кроме того, λ VI и κ I — наиболее общие подгруппы легких цепей у пациентов с AL-амилоидозом. Поскольку легкие цепи λ VI составляют меньше, чем 5% от нормальных иммуноглобулинов, но найдены в значительной части AL-амилоидных белков, было сделано предположение, что все легкие цепи в этой подгруппе амилоидогенные [79]. Генетика AL-амилоидоза в настоящее время исследуется. Предполагается, что некоторые аллельные варианты могут быть более склонны к мутациям, которые вызывают увеличение амилоидогенных легких цепей. Кроме того, использование молекулярной генетики дало возможность исследователям об-

наружить моноклональные клетки, содержащие идентичную иммуноглобулиновому гену клональную перегруппировку в периферической крови пациента, подобно тому, как если бы они были найдены в его или ее плазматических клетках костного мозга [38]. Наиболее часто поражаемые органы — почка и сердце или по отдельности или вместе. Почечный амилоидоз обычно проявляется протеинурией, часто возникающей в результате нефротического синдрома (НС). Массивная протеинурия с выраженными отеками и гипоальбуминемией может быть при нормальном креатинине сыворотки и азоте мочевины крови, но часто определяется наличие умеренного нарушения почечной функции. AL-амилоидоз резко протекает как прогрессирующая почечная недостаточность, и даже при наличии значительно повышенного креатинина сыворотки крови системная артериальная гипертензия не является присущей. Поражение сердца — также частый признак. Застойной сердечной недостаточности, с обычно быстрым началом и прогрессирующим течением, могут предшествовать бессимптомные электрокардиографические нарушения. Характерные клинические особенности сердечной недостаточности — преобладание симптомов поражения правых отделов сердца с развитием периферических отеков и гепатомегалии, низким вольтажем на электрокардиограмме и, часто, признаками инфаркта миокарда в отсутствии поражения коронарных артерий [48]. Это последнее проявление может вести к неправильному диагнозу ишемической болезни сердца, особенно у небольшой группы пациентов, у которых амилоидоз сердца является сопутствующим типичной стенокардии. Эхокардиография обычно показывает концентрическое утолщение левого (и часто правого) желудочка с нормальной либо уменьшенной полостью [5]. Дисфункция вегетативной нервной системы может быть серьезной, выражающейся в симптоматической постуральной гипотензии, импотенции и нарушениях желудочно-кишечной моторики. Наличие постуральной гипотензии ограничивает использование ингибиторов ангиотензин-конвертирующего фермента или других сосудорасширяющих препаратов, которые могут усугублять гипотензию. В дополнение к вовлечению вегетативной нервной системы желудочно-кишечный тракт часто инфильтруется амилоидом, что нередко может проявляться мальабсорбцией или псевдообструкцией [80]. Эти относительно необычные признаки далее сочетаются с потерей массы тела, связанной с системным заболеванием и отеком, а также сопут-

ствующей почечной или сердечной недостаточностью. Часто встречается гепатомегалия [17, 72]. При наличии сердечной недостаточности может быть трудно дифференцировать инфильтрацию амилоидом от пассивного застоя, но при отсутствии массивных отеков или твердой, увеличенной печени предполагает первое предположение, особенно если сывороточная концентрация щелочной фосфатазы повышена. В отличие от гепатомегалии, спленомегалия редка, встречается приблизительно в 5% случаев. Селезеночная дисфункция (гипоспленизм) является достаточно частым признаком, проявляющимся в 24% случаев [53]. Другие органы обычно вовлекаются реже. Сосудистая инфильтрация ведет к простым геморрагиям, которые проявляются типичными «енотовыми глазами» — признаком спонтанной периорбитальной пурпуры, иногда вызываемой минимальной травмой типа чиханья или трением глаз. Массивное кровотечение при амилоидозе редко и когда оно происходит, нужно оценить факторы свертывающей системы крови, особенно ингибиторы тромбина или дефицит фактора X, который может быть вызван связыванием кальцийзависимых факторов свертывающей системы крови с амилоидом [86]. Макроглоссия, классическая особенность амилоидоза, которая выявляется приблизительно у 20% пациентов, характеризуется увеличением и уплотнением языка. Язык часто обрамлен отпечатками зубов [78]. Поднижнечелюстная припухлость типична вместе с увеличением языка и может быть достаточно большой для того, чтобы служить дыхательной преградой и вызывать асфиксию во время сна. Инфильтрация мягких тканей амилоидом может происходить в любом месте, выражаясь в «плечевых подушках», дистрофии ногтей или, редко, в алопеции. Расстройство вкуса характерно даже при отсутствии макроглоссии, и небольшая инфильтрация голосовых связок может приводить к хриплости или ослаблению голоса [68]. Легочный амилоидоз редко вызывает клинические проявления, несмотря на факт, что он обычно находится при аутопсии [81]. Одышка, обычно из-за застойной сердечной недостаточности, может редко возникать из-за широко распространенного легочного амилоидоза с ретикулонодулярной формой на рентгеновском снимке груди и нарушающего диффузию карбоната монооксида (СО). У пациентов с сердечной недостаточностью неожиданно развиваются большие плевральные выпоты, которые быстро повторно накапливаются после плевроцентеза, поэтому предполагают, что плевральный амилоидоз — способствующий

фактор. Однако плевральный амилоид редко проявляется выпотами в отсутствии сердечной недостаточности. Инфильтрация надпочечников может выражаться в их гипофункции, которая бывает скрытой, потому что сопутствующая гипотензия и гипонатриемия обусловлены вегетативной дисфункцией и сердечной недостаточностью [45]. Оценка надпочечниковой функции важна у пациентов с этими проявлениями. Щитовидная железа может также быть инфильтрирована, и 10–20% пациентов имеют гипотиреоз.

СЕМЕЙНЫЙ АМИЛОИДОЗ

Семейный амилоидоз составляет группа аутосомно-доминантных заболеваний, связанных с развитием мутантных белковых форм амилоидных фибрилл [36]. Наиболее частая форма вызвана мутантным транстретином (ATTR), однако, мутации аполипопротеина А-1, гельзолина, фибриногена Аа, лизоцима также ведут к амилоидозу [70, 71].

Транстретин, транспортный белок для тироксина и ретинол-связывающий белок, главным образом, синтезируется в печени, но также образуется в собственно сосудистой оболочке глаза [44]. Более 50 различных замен одиночных аминокислот в транстретине вызывают семейную амилоидную полиневропатию. Наиболее частая — замена метионина на валин в позиции 30 (Met 30), которая происходит у людей почти всех расовых и этнических групп, и аланина на тиронин в позиции 60 (Ala 60), возникающая у людей английского и ирландского происхождения [83]. Недавно была описана уникальная форма сердечного амилоидоза, при которой изолейцин заменяется валином в позиции 122 (Ile 122) [60].

АА-АМИЛОИДОЗ

АА (вторичный вариант амилоидоза) наиболее распространен и известен врачам [16, 18, 38]. В отличие от первичного, наследственного, и старческого амилоидоза он развивается на фоне какого-либо заболевания. Клинические наблюдения, а также литературные данные свидетельствуют о том, что таким основным заболеванием может быть любое хроническое заболевание, инфекционное, инфекционно-аллергическое или опухолевое заболевание.

В настоящее время наиболее частыми причинами развития вторичного амилоидоза являются ревматоидный артрит, хронические заболевания легких, туберкулез, остеомиелит, опухоли [59].

Обычно амилоидоз возникает через несколько лет после начала основной болезни. По данным В.В.Серова [22], у 98% больных от начала основного заболевания до выявления амилоидоза проходит не менее 2 лет и лишь у 2% больных — менее года. Следует, однако, помнить, что длительность течения основного заболевания до развития амилоидоза удается установить далеко не всегда. У большинства больных амилоидоз распознается на поздней стадии заболевания, и нередко больные не помнят начала основной болезни.

Каких-либо особенностей в клинической картине или течении амилоидоза в зависимости от характера основного заболевания отметить не удается [14, 74].

При вторичном амилоидозе амилоид можно найти почти во всех органах и тканях, однако следует отметить преимущественное поражение паренхиматозных органов — селезенки, почек, надпочечников и печени. В зависимости от интенсивности отложения амилоида в этих органах В.В.Серов [24] выделяет нефропатический, эпинефропатический, гепатопатический и смешанный типы амилоидоза.

Нефропатический тип составляет не менее 90% от всех случаев вторичного амилоидоза, т. е. речь идет о преимущественном поражении почек.

Этот вариант болезни является наиболее известным. В настоящее время в течение нефропатического амилоидоза различают несколько стадий (форм, периодов). Выделяют четыре стадии течения вторичного амилоидоза нефропатического типа: I — латентную, или скрытую; II — протеинурическую; III — нефротическую и IV — азотемическую.

В латентную (скрытую) стадию амилоидоза нефропатического типа среди клинических проявлений доминирует симптоматика основного заболевания, на фоне которой появляются признаки поражения почек, — непостоянная протеинурия, микрогематурия, лейкоцитурия. Часто наблюдается гепатомегалия, но она обусловлена скорее основным заболеванием, чем амилоидозом [17]. Лабораторные данные мало специфичны.

Протеинурическая стадия нефропатического амилоидоза по сравнению с предыдущей имеет более четкие клинические признаки. В протеинурической стадии также ярко представлены проявления основного заболевания, однако ведущим признаком становится постоянная протеинурия, в среднем ее цифры составляют 2,0–6,6 г/л, доходя до 9,9 г/л и больше. Из других проявлений мочевого синдрома следует отметить микрогематурию, цилиндрурию и лейкоцитурию. Морфологической основой клини-

ческих проявлений служит амилоидоз гломерул, стромы и сосудов пирамид и интермедиарной зоны в сочетании с гиалиново-капельной и жировой дистрофией эпителия канальцев [27, 56].

Основным признаком этой стадии является нефротический синдром [28, 29], для которого, как известно, характерны высокая протеинурия, гипо- и диспротеинемия, гиперлипидемия и отеки. Протеинурия на этой стадии может достигать высоких цифр — 19—33 г/л. Встречается лейкоцитурия, гематурия, цилиндрурия. Концентрационная функция почек чаще сохранена, у части больных отмечаются умеренное снижение клубочковой фильтрации и креатинемия.

В азотемической стадии амилоидоза почек имеет место картина азотемической интоксикации, нередко сочетающейся с гипертензией, отеками, гепатомегалией. Мочевой синдром выражается в значительной протеинурии, резком снижении относительной плотности мочи; азотовыделительная функция почек нарушена. Характерны гипопроteinемия, увеличение α - и β -фракций глобулинов, умеренная гиперлипидемия, анемия, высокая СОЭ и лейкоцитоз. При морфологическом исследовании почек находят резкий амилоидоз более чем в 75% клубочков, атрофические изменения канальцев и склероз стромы.

При амилоидозе эпинефропатического типа нередко на фоне протеинурии, а иногда и без предвестников, начинают преобладать симптомы поражения надпочечников: развивается слабость, быстрая утомляемость, резкая адинамия, расстройства со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, понос). Нарастает исхудание, кожные покровы темнеют (меланодермия особенно выражена в области складок, на открытых частях тела), отмечается гиперпигментация слизистой оболочки губ. Больные большую часть времени вынуждены проводить в постели, у них резко снижен интерес к окружающему, угасает половая функция. Артериальное давление постоянно держится на низких цифрах. Эпинефропатический амилоидоз протекает тяжело и сравнительно быстро заканчивается летально. Но даже тогда, когда амилоидоз надпочечников не ведет к развитию картины аддисоновой болезни, имеется опасность острой недостаточности надпочечников. Любое воздействие (травма, малая хирургическая операция, интеркуррентная инфекция и т. д.) может привести к надпочечниковому кризу и гибели больного [16, 20]. Поэтому диагностика амилоидоза эпинефропатического типа приобретает большое значение.

При вторичном амилоидозе в ряде случаев амилоид в большом количестве откладывается преимущественно в печени. В таких случаях

принято говорить о гепатопатическом типе амилоидоза, или об «амилоидозе печени». Как известно, печень довольно часто вовлекается в процесс при амилоидозе, амилоид в печени находят у 60% больных [12], но при вторичном варианте заболевания по сравнению с первичным поражением печени встречается относительно редко [13].

Клиническая симптоматика вторичного амилоидоза гепатопатического типа в отношении признаков поражения печени не имеет каких-либо особенностей. Наиболее характерна гепатомегалия, сочетающаяся с гепатолиенальным синдромом [17].

Гепатомегалия сопровождается болями, чувством тяжести в правом подреберье, желтухой, метеоризмом и др., т. е. симптомами, характерными для гепатопатии любой этиологии. Более надежный признак, который позволяет думать о гепатопатическом амилоидозе, — это сочетание поражения печени и почек.

ДИАГНОЗ

Диагностика амилоидоза основана на возможности клинически заподозрить заболевание и установить его с помощью биопсии ткани [2, 3, 15]. Обычно биопсия пораженного органа подтверждает диагноз, показывая наличие амилоида при окрашивании конго красным. Если не имеется никакого семейного анамнеза в отношении амилоидоза, следующим шагом должно быть исследование пациента на наличие плазмноклеточной дискразии иммунофиксирующим электрофорезом сыворотки и мочи и биопсией костного мозга с иммуногистохимическим окрашиванием плазматических клеток на κ и λ легкие цепи. Если они отрицательны, следующим шагом должен быть поиск мутантного транстиретинового (TTR) белка в сыворотке, мутантного TTR-гена в геномной ДНК или обоих, даже если не имеется никакого амилоидного семейного анамнеза [31].

Когда клиническая вероятность высока и никакой биопсии еще не выполнено, самая простая процедура — это получение образца подкожной жировой клетчатки живота [51]. Аспират жира, окрашенный конго красным, будет позитивен с достоверностью в 85% у пациентов с AL-амилоидозом, хотя требуется опыт, чтобы избежать избыточной окраски ткани.

Клиническая картина амилоидоза почек неспецифична. Безусловно, выраженная протеинурия, особенно сочетающаяся с артериальной гипертензией и признаками почечной недостаточности, свидетельствует о существенном вовлечении в процесс почек. Но каждый из этих синдромов или их сочетание могут быть при

других нефропатиях [13]. Выявление же амилоидоза, особенно при наличии НС и даже почечной недостаточности, обуславливает соответствующую терапию. Важно также распознавание более ранних стадий этого процесса, когда внимание врача и больного нередко сосредоточено на основном заболевании — ревматоидном артрите, периодической болезни, лимфогранулематозе и др. Только возникновение значительной протеинурии и отеочного синдрома заставляет в этих случаях заподозрить развитие амилоидоза.

Проявление и прогрессирование протеинурии, тем более возникновение НС или почечной недостаточности при наличии клинических или анамнестических признаков заболевания, при котором может развиваться амилоидоз, имеют первостепенное значение для диагностики. Но амилоидоз следует исключать и при отсутствии ясных указаний на такое заболевание, особенно когда сущность нефропатии остается неясной или имеются стойкая тяжелая сердечная недостаточность, синдром недостаточности всасывания, полинейропатия, которые трудно объяснить другими причинами. При наличии НС у взрослых, особенно в пожилом возрасте, необходимо думать об амилоидозе сразу же вслед за гломерулонефритом (ГН).

Случайное выявление хронической почечной недостаточности (ХПН) при обычных или даже увеличенных размерах почек и выраженной протеинурии подозрительно в отношении наличия амилоидоза. Вероятность диагноза амилоидоза увеличивается при обнаружении гепато- и спленомегалии. Наконец, об амилоидозе, прежде всего первичном, следует думать также в тех случаях, когда полиморфная клиническая картина не укладывается в известные, в том числе казуистические, нозологические формы.

Определенную роль в диагностике амилоидоза некоторые авторы все еще отводят результатам пробы с конго красным, предложенной Benhold [35], хотя большинство исследователей считают значение этой пробы весьма относительным, особенно при интерпретации ее отрицательных результатов и использовании в начальных стадиях амилоидоза.

Моноклональные иммуноглобулины или легкие цепи обнаруживаются у 90% пациентов с AL-амилоидозом посредством иммунофиксирования электрофореза сыворотки или мочи, более чувствительной методики, чем простой белковый электрофорез. Пациенты с очевидным AL-амилоидозом, не имеющие моноклональных легких цепей, могут представлять собой диагностическую проблему. У большинства этих пациентов клональное преобладание плаз-

матических клеток может быть идентифицировано иммуногистохимическим окрашиванием образца биопсии костного мозга или другими клеточными исследованиями, в которых используются меченые антитела, специфические для человеческих легких цепей. В редких случаях может использоваться изучение генных перестановок.

Если не имеется никаких доказательств плазмоклеточной дискразии, для рассмотрения должна быть принята другая форма амилоидоза. Хотя история семейного амилоидоза или необъясненной прогрессирующей невропатии настоятельно предполагает семейный ATTR-амилоидоз, различные варианты транстиретинового типа заболевания нужно искать у всех пациентов, кто не имеет плазмоклеточной дискразии. Транстиретин может быть идентифицирован изoeлектрическим исследованием сыворотки, которое отделит вариантный и природный типы транстиретина [31]. Нахождение вариантного транстиретина требует специфических генетических исследований для идентификации места мутации [36].

Важно проверить, что пациент имеет плазмоклеточную дискразию прежде, чем агрессивные методы лечения будут предприняты. Если она не обнаружена, но AL-амилоидоз может присутствовать, то он должен предполагаться при наличии у пациента макроглоссии и поражения других типичных систем органов и отсутствии вариантного транстиретина в сыворотке. В таких случаях рекомендуется направление в специальный центр, занимающийся амилоидозом.

Оценка количества амилоидных депозитов желательна, так как это может помочь определить ответ на лечение. Технеций ^{99m}Tc пирофосфат связывает активно многие типы амилоида и был популярным средством для отображения амилоидоза сердца. Однако количественная оценка с этим агентом невозможна и качественные изображения обычно получают у пациентов с тяжелым течением болезни, у тех, у кого эхокардиография является достаточной для диагностики [32]. Количественная сцинтиграфия может выполняться с йодом-123, меченным сывороточным амилоидным Р-компонентом, методика эффективна для оценки AL-, ATTR- и AA-амилоидоза [57]. Ряд исследований показали, что и прогрессирование болезни и регресс коррелируют со степенью поглощения сывороточного амилоидного Р-компонента, но этот тест в настоящее время широко не распространен.

ПРОГНОЗ

Прогноз амилоидоза изменчив, но, в целом, плохой, если заболевание не лечить. Пациенты

с AL-амилоидозом имеют самый плохой прогноз, со средней выживаемостью от 1 до 2 лет [79]. Пациенты с ATTR-амилоидозом могут жить до 15 лет, а прогноз для пациентов с AA-амилоидозом часто определяется во многом основным хроническим заболеванием [40].

При AA-амилоидозе вторичного характера 5- и 10-летняя выживаемость составила 77 и 44%, средняя продолжительность жизни — 13,3 года, что значительно превышает таковые при наследственной форме AA-амилоидоза (48 и 24% и 6,7 года соответственно) [4, 27, 29].

Как оказалось, ближайший прогноз вторичного амилоидоза (по показателям 5-летней выживаемости) одинаков независимо от типа предрасполагающего заболевания, в то время как отдаленный (10-летняя выживаемость) определяется характером течения предрасполагающего заболевания, существенно улучшаясь при возможности его эффективной терапии и особенно излечения [62]. Подтверждением этому служили, хотя и немногочисленные, примеры регрессии клинических симптомов вторичного амилоидоза (ремиссии НС) после радикального лечения бронхоэктазов, остеомиелита и опухоли, а также показатели 10-летней выживаемости, которые были явно выше у больных с ремиссией предрасполагающего заболевания по сравнению с пациентами, у которых амилоидоз протекал на фоне непрерывно рецидивирующих атак предрасполагающего заболевания (74 и 44% соответственно).

Анализ причин смерти показал: у 72% больных основной причиной летального исхода была уремия, лишь в 1 случае смерть наступила вследствие синдрома нарушенного всасывания. В отличие от наследственной формы AA-амилоидоза (при которой в 100% случаев причиной смерти является амилоидоз) при вторичном амилоидозе в структуре причин смерти ощутимый удельный вес (28%) составляли причины, не связанные с амилоидозом, такие, как прогрессирование предрасполагающего заболевания (особенно в тех случаях, когда в качестве него выступали опухоли) или его осложнения.

Амилоидная нефропатия при вторичном амилоидозе имеет неуклонно прогрессирующее течение, в большинстве случаев с последовательной сменой стадий: протеинурической, НС, ХПН. У 19% больных ХПН наступает непосредственно за протеинурической стадией, минуя стадию НС, однако это не отражается на показателях выживаемости.

Данные статистического анализа свидетельствуют также о том, что прогноз амилоидной нефропатии при вторичном характере амилоидоза одинаков у мужчин и у женщин и менее благоприятен в тех случаях, когда она впервые

проявляется в возрасте после 30 лет и протекает с клиническими симптомами генерализации амилоидоза, особенно при сочетании нефропатии с диареей и/или гипотонией. В последнем случае средняя продолжительность жизни больных, рассчитанная на основании таблиц дожития, от момента выявления постоянной протеинурии оказалась самой низкой — 4,6 года [40, 62].

Для пациентов с AL-амилоидозом прогноз изменяется в зависимости от протяженности поражения органа. Симптоматическое вовлечение сердца соответствует средней выживаемости 6 мес, в то время как средняя выживаемость 21 мес, когда почка — главный пораженный орган. Мультисистемное поражение, особенно если затронуты сердце и кишечник, является очень плохим прогностическим признаком [78].

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение амилоидоза направлено и на пораженный орган, и на специфический тип заболевания [77]. Нефротический синдром требует общей поддерживающей и диуретической терапии, а почечная недостаточность успешно лечится диализом. Застойная сердечная недостаточность может первоначально отвечать на терапию мочегонными, но часто требуются увеличивающиеся дозы, поскольку поражение сердца прогрессирует либо ухудшается функция почек. Блокаторы кальциевых каналов и бета-блокаторы противопоказаны при амилоидозе сердца; дигоксин может вызывать интоксикацию в «терапевтических» дозах [51]. Кардиостимулятор иногда необходим для пациентов с симптоматической брадикардией, особенно с ATTR-амилоидозом. Невропатию и поражение желудочно-кишечного тракта лечат симптоматически. Средства, улучшающие моторику ЖКТ, могут быть полезны. Энергичное лечение или удаление источника воспаления при AA-амилоидозе может остановить прогрессирование заболевания. При семейной средиземноморской лихорадке, генетическом нарушении, сочетающемся с высокой частотой возникновения AA-амилоидоза, терапия колхицином специфично воздействует на вызывающую болезнь и предотвращает амилоидоз [5, 46, 87]. Это наблюдение привело к широко распространённому использованию колхицина при всех формах амилоидоза, но доказательства эффективности для AL-, ATTR- или старческого амилоидоза неубедительны.

Сходство между AL-амилоидозом и множественной миеломной болезнью предполагает, что химиотерапия может быть полезным лечением. Два главных испытания, которые использовали несколько различные режимы прерыви-

стого перорального приема мелфалана и преднизона, подтвердили эффективность этой терапии при отсутствии лечения или терапией одним колхицином [6]. Однако ответная эффективность низка, с увеличением среднего выживания с приблизительно 6 мес у пациентов, кто не получал химиотерапию, до приблизительно 12 мес — у получавших химиотерапию. Пациенты должны жить достаточно долго, чтобы получить несколько циклов мелфалана прежде, чем происходит улучшение выживаемости. Так как пациенты с амилоидозом сердца имеют очень низкую выживаемость, немногие успевают получить достаточное лечение, влияющее на нее. В нескольких случаях болезни зарегистрировано длительное выживание и разрешение сердечной недостаточности или протеинурии у единичных пациентов, получающих пероральную химиотерапию [48]. В этих случаях признаки активности плазмоклеточной дискразии вообще исчезли, несмотря на доказательство наличия амилоида в пораженных тканях.

Лечение с внутривенным введением мелфалана в высоких дозах (200 мг/м^2 поверхности тела) с поддержкой кровяного роста аутологичной кровью приводило к полной ремиссии плазмоклеточной дискразии, определяемой как исчезновение моноклональных легких цепей или иммуноглобулинов из сыворотки и мочи, и нормализации числа плазматических клеток в костном мозге и отношения γ и κ легких цепей, у 65% пациентов было адекватное состояние перед лечением и оставалась сохранной левожелудочковая функция [43]. Существенные улучшения в амилоид-пораженных органах были зарегистрированы для более чем $3/4$ пациентов с печеночным, желудочно-кишечным и нервным поражением. Больше чем 50% пациентов со связанным с амилоидом заболеванием, в котором преобладало поражение почек или сердца, также реагируют на интенсивную терапию уменьшением протеинурии и устойчивым или улучшенным состоянием работоспособности. Длительность ремиссии нуждается в определении, так же как и воздействие этого подхода на резорбцию амилоидных депозитов и выживание. Однако эти результаты указывают, что высокую дозу мелфалана можно безопасно применять только у избранных пациентов. Ограничение — возраст и плохое здоровье многих пациентов с тяжелым AL-амилоидозом, а также те, для кого терапия является чрезмерно токсичной.

Некоторым пациентам с AL-амилоидозом, который клинически ограничивался поражением сердца, выполнялась трансплантация сердца, но прогрессирование заболевания в других органах или возобновление процесса в пересаженном сердце ограничивали возможности этого

вида лечения [58]. Однако индукция ремиссии интенсивной химиотерапией после трансплантации органа — привлекательная возможность, которая в настоящее время рассматривается.

Интересные результаты клинического улучшения получены у пациентов с AL-амилоидозом, которые получали химиотерапию иодинамом антрациклина (4'-йод-4'-диоксидоксорибицин) [54]. Пять из восьми пациентов имели очевидное клиническое улучшение, включая уменьшение инфильтрации кожи и диареи. При изучении *in vitro* показано энергичное связывание с амилоидными фибриллами. Никакого самопроизвольного уменьшения циркулирующих легких цепей не могло бы быть зарегистрировано, и это постулирует, что лекарственное средство может действовать, связывая амилоидные фибриллы и, таким образом, блокируя депонирование нового амилоида.

Сведения о том, что транстиретин преобладающе синтезируется в печени, позволили использовать трансплантацию данного органа в качестве средства терапии этого заболевания. Трансплантация печени ведет к исчезновению мутантного транстиретина из крови и улучшению течения невропатии. Теперь это рассматривается как окончательная терапия. Несколько сотен пациентов с ATTR-амилоидозом подверглись трансплантации печени в течение прошедших 5 лет и отдаленные результаты оцениваются [37]. Точное согласование времени трансплантации печени у пациента, известного как носителя мутантного гена ATTR, требует осторожности. Трансплантация перед появлением клинических признаков неприемлема, но как только признаки появляются, они могут прогрессировать относительно быстро. Точное знание мутации и фенотипических проявлений в семействе пациента, расовой или этнической группе может помочь определять оптимальное время трансплантации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

За прошедшие несколько лет достижения в молекулярной биологии, иммунологии и химиотерапевтические методы позволили значительно улучшить наше понимание амилоидоза. Хирургическое лечение транстиретин-связанного амилоидоза стало общепринятой терапией, а успехи в лечении AL-амилоидоза свидетельствуют, что интенсивная химиотерапия может приводить к ремиссии болезни и значительному клиническому улучшению у некоторых пациентов. К сожалению, редкость и быстрая прогрессия этой болезни часто задерживают постановку диагноза, пока мультиорганное поражение не ограничивает возможность лечения.

Использование диализа и трансплантации почки при амилоидной нефропатии, связанной с АА-амилоидозом, также улучшило прогноз. Своевременная ранняя диагностика амилоидоза, знание его клинических особенностей необходимо для правильного выбора тактики ведения этих пациентов. Углубленное понимание всего спектра заболеваний, стоящих за термином амилоидоз, позволяет практическим врачам получить доступ к новым методам лечения и делает эту болезнь в ряде случаев менее фатальной.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анохин И.М., Таранова М.В., Проскурнева Е.П. Трудности диагностики семейного наследственного амилоидоза // Тер. арх.—1995.—№ 12.—С. 56—57.
2. Банникова Е.М. Сывороточные предшественники белков амилоидных отложений, попытки создания лабораторных методов диагностики амилоидоза // Тер. арх.—1987.—№ 8.—С. 146—150.
3. Варшавский В.А., Березина Т.А. Диагностическое значение биопсий слизистой оболочки прямой кишки и десны при амилоидозе // Труды I Московск. мед. ин-та.—1975.—Т. 83.—С. 105—106.
4. Васильева Н.А. Прогноз и выживаемость больных периодической болезнью с амилоидозом и без амилоидоза // Автореф. дис. канд. мед. наук.—М., 1989.—25 с.
5. Виноградова О.М., Кочубей Л.И., Чегаева Т.В. Влияние колхицина на течение наследственного и экспериментального амилоидоза // Тер. арх.—1983.—№ 6.—С. 110—113.
6. Виноградова О.М., Кочубей Л.Н., Васильева Н.А. Сравнительная характеристика течения периодической болезни без амилоидоза и с амилоидозом (анализ 437 наблюдений) // Тер. арх.—1987.—№ 8.—С. 63—69.
7. Виноградова О.М., Кочубей Л.Н., Серов В.В., Васильева Н.А. Старческий, наследственный и локальный амилоидоз // Клин. мед.—1988.—№ 8.—С. 16—27.
8. Ермилов В.В., Водовозов А.М. Роль локального амилоидоза тканей дна глаза в патогенезе сенильной макулопатии // Вестн. офтальмол.—1995.—№ 4.—С. 24—27.
9. Зыкова Л.Д. Методы верификации форм амилоидоза патологоанатомом // Арх. пат.—1989.—№ 1.—С. 65—74.
10. Зыкова Л.Д., Безуская Г.М. О частоте и возможности выявления различных форм старческого амилоидоза // Арх. пат.—1989.—№ 2.—С. 71—73.
11. Иванюта О.М., Молотков В.Н., Панасюк А.В. Актуальные вопросы патогенеза, клиники и диагностики амилоидоза при фтизиопульмонологической патологии // Врач. дело.—1984.—№ 8.—С. 46—50.
12. Каган Д.З. Амилоидоз по данным аутопсий в многопрофильной больнице Ленинграда // Тер. арх.—1992.—№ 1.—С. 97—100.
13. Козловская Н.Л., Андросова С.О. Трудности диагностики первичного амилоидоза // Тер. арх.—1991.—№ 6.—С. 48—50.
14. Кочубей Л.Н., Виноградова О.М., Серов В.В., Васильева Н.А. Прогноз и выживаемость больных вторичным амилоидозом (анализ 146 случаев) // Тер. арх.—1993.—№ 6.—С. 48—54.
15. Мазур П.Е., Панасюк О.В., Суслов Е.И., Горощко Е.Л. Верификация амилоидоза при помощи биопсии слизистой оболочки желудка и 12-перстной кишки у больных деструктивным туберкулезом и хроническими неспецифическими заболеваниями легких // Врач. дело.—1992.—№ 10.—С. 48—51.
16. Мухин Н.А. Клинические проблемы амилоидоза почек // Клин. мед.—1983.—№ 10.—С. 12—17.
17. Подымова С.Д. Болезни печени. Руководство для врачей.—М.: Медицина, 1993.—С. 410—417.
18. Прокаева Т.Б., Алекберова З.С., Мануйлова Л.С. Вторичный амилоидоз у больных ревматоидным артритом пожилого возраста // Клин. мед.—1990.—№ 6.—С. 42—44.
19. Прокаева Т.Б., Алекберова З.С., Раденска-Лоповок С.Г. Влияет ли терапия базисного ряда на развитие вторичного амилоидоза при ревматоидном артрите? // Тер. арх.—1995.—№ 5.—С. 47—49.
20. Серов В.В., Шаповалов И.А. Амилоидоз.—М.: Медицина, 1977.—С. 15—60.
21. Серов В.В., Зыкова Л.Д. Старческий амилоидоз // Тер. арх.—1987.—№ 8.—С. 14—20.
22. Серов В.В. Амилоидоз, новые факты, спорные и неразрешенные вопросы // Арх. пат.—1989.—№ 10.—С. 5—10.
23. Серов В.В. Локальные формы амилоидоза как проявление возрастной патологии: новый взгляд на проблему // Арх. пат.—1994.—№ 5.—С. 59—65.
24. Серов В.В. Амилоидоз почки // Нефрология: Руководство для врачей. В 2 томах. Т. 2 / И.Е.Тареева.—М.: Медицина, 1995.—С. 219—220.
25. Смирнов В.В. Амилоидоз у больных с хронической почечной недостаточностью, получающих лечение гемодиализом // Нефрология.—1997.—Т. 1, № 2.—С. 32—36.
26. Сринивас К.В., Неверов Н.И., Колондук Н.В. Липиды крови при амилоидозе почек // Урол. и нефрол.—1993.—№ 1.—С. 28—51.
27. Цыкин Б.Д., Шулуто Б.И., Зусь Б.А. Морфогенез и течение амилоидоза почек // Тер. арх.—1985.—№ 6.—С. 53—56.
28. Шишкин А.Н. Нефротический синдром (этиология, патогенез, клинко-морфологические особенности, течение, прогноз, лечение) // Автореф. дис. докт.—СПб., 1995.—32 с.
29. Шишкин А.Н., Шулуто Т.А. Особенности нефротического синдрома у больных с амилоидозом почек // Врач. дело.—1985.—№ 5—6.—С. 80—83.
30. Шулуто Б.И. Вторичные нефропатии. Клинико-морфологическое исследование.—Л.: Медицина, 1987.—208 с.
31. Altland K., Banzhoff A. Separation by hybrid isoelectric focusing of normal human plasma transthyretin (prealbumin) and a variant with a methionine for valine substitution associated with familial amyloidotic polyneuropathy // Electrophoresis.—1986.—Vol. 7.—P. 529—533.
32. Aprile C., Marinone G., Saponaro R. et al. Cardiac and pleuropulmonary AL amyloid imaging with technetium-99m labelled apotinin // Eur. J. Nucl. Med.—1995.—Vol. 22.—P. 1393—1401.
33. Barash G. Amyloidosis in rheumatic disease // Ann. rheumat. Dis.—1990.—Vol. 5, № 5.—P. 337—341.
34. Benditt E.P., Eriksen N., Hermodson M.A., Ericsson L.H. The major proteins of human and monkey amyloid substance: common properties including unusual N-terminal amino acid sequences // FEBS Lett.—1971.—Vol. 19.—P. 169—173.
35. Bennhold H. Eine spezifische Amyloidfärbung mit Kongorot // Munch. Med. Wschr.—1992.—№ 69.—S. 1537—1538.

36. Benson M.D. Amyloidosis // In: Seriver C.R., Beaudet A.L., Sly W.S., Vale D. / Eds. The metabolic and molecular bases of inherited disease. 7th ed.—Vol. 3. New York: McGraw-Hill, 1995.—P. 4159—4191.
37. Bergethon P.R., Sabin T.D., Lewis D. et al. Improvement in the polyneuropathy associated with familial amyloid polyneuropathy after liver transplantation // *Neurology*.—1996.—Vol. 47.—P. 944—951.
38. Billadeau D., Van Ness B., Kimlinger T. et al. Clonal circulating cells are common in plasma cell proliferative disorders: a comparison of monoclonal gammopathy of undetermined significance, smoldering multiple myeloma, and active myeloma // *Blood*.—1996.—Vol. 88.—P. 289—296.
39. Bonar I., Cohen A.S., Skinner M.M. Characterization of the amyloid fibril as a cross-beta protein // *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*—1969.—Vol. 131.—P. 1373—1375.
40. Browning M.J., Banks R.A., Tribe C.R. Ten years' experience of amyloid clinic. A clinicopathological survey // *Quart. J. Med.*—1985.—Vol. 54.—P. 213—227.
41. Cohen A.S., Calkins E. Electron microscopic observations on a fibrous component in amyloid of diverse origins // *Nature*.—1959.—Vol. 183.—P. 1202—1203.
42. Cohen A.S., Connors L.N. The pathogenesis and biochemistry of amyloidosis // *J. Path.*—1987.—Vol. 151, № 1.—P. 1—10.
43. Comenzo R.L., Vosburgh E., Simms R.W. et al. Dose-intensive melphalan with blood stem cell support for the treatment of AL amyloidosis: one-year follow-up in five patients // *Blood*.—1996.—Vol. 88.—P. 2801—2806.
44. Costa P.P., Figueira A.S., Bravo F.R. Amyloid fibril protein related to pre-albumin in familial amyloidotic polyneuropathy // *Proc. nat. Acad. Sci. USA*.—1978.—Vol. 75.—P. 4499—4503.
45. Danby P., Harris K.P.G., Williams B. et al. Adrenal dysfunction in patients with renal amyloid // *Quart. J. Med.*—1990.—Vol. 76.—P. 915—922.
46. Dirarello C.A., Wolff S.M., Goldfinger S.E. et al. Colchicine therapy for familial Mediterranean fever, a double-blind trial // *New Engl. J. Med.*—1974.—Vol. 291.—P. 934—937.
47. Divry P., Florkin M. Sur les proprietes optiques de l'amyloïde // *C.R.Soc. Biol.*—1927.—Vol. 97.—P. 1808—1810.
48. Dubrey S.W., Mendes L., Skinner M., Falk R.H. Resolution of heart failure in patients with AL amyloidosis // *Ann. intern. Med.*—1996.—Vol. 125.—P. 481—484.
49. Duston M.A., Skinner M., Shirahama T., Cohen A.S. Diagnosis of amyloidosis by abdominal fat aspiration: analysis of four years experience // *Amer. J. Med.*—1987.—Vol. 82.—P. 412—414.
50. Falk R.H., Plehn J.F., Deering T. et al. Sensitivity and specificity of the echocardiographic features of cardiac amyloidosis // *Amer. J. Cardiol.*—1987.—Vol. 59.—P. 418—422.
51. Gertz M.A., Falk R.H., Skinner M. et al. Worsening of congestive heart failure in amyloid heart disease treated by calcium channel-blocking agents // *Amer. J. Cardiol.*—1985.—Vol. 55.—P. 1645.
52. Gertz M.A., Kyle R.A. Familial amyloidosis // *Mayo Clin. Proc.*—1992.—Vol. 67.—P. 428.
53. Gertz M.A., Kyle R.A., Greipp P.R. Hyposplenism in primary systemic amyloidosis // *Ann. intern. Med.*—1983.—Vol. 98.—P. 475—477.
54. Gianni L., Bellotti V., Cianni A.M., Merlini G. New drug therapy of amyloidosis: resorption of AL-type deposits with 4'-iodo-4'-deoxydoxorubicin // *Blood*.—1995.—Vol. 86.—P. 855—861.
55. Glenner G.G., Terry W., Harada M. et al. Amyloid fibril proteins: proof of homology with immunoglobulin light chains by sequence analyses // *Science*.—1971.—Vol. 172.—P. 1150—1151.
56. Gubler M.C. Renal amyloidosis in children: an ultrastructural study // *Appl. Pathol.*—1987.—Vol. 5.—P. 116—120.
57. Hawkins P.N., Lavender J.P., Pepys M.B. Evaluation of systemic amyloidosis by scintigraphy with 123-I-labeled serum amyloid P component // *New Engl. J. Med.*—1990.—Vol. 323.—P. 508—513.
58. Hosenpud J.D., DeMarco T., Frazicr O.H. et al. Progression of systemic disease and reduced long-term survival in patients with cardiac amyloidosis undergoing heart transplantation: follow-up results of a multicenter survey // *Circulation*.—1997.—Vol. 338, Suppl. 111.—P. 111—143.
59. Husby G. Amyloidosis and rheumatoid arthritis // *Clin. exp. Rheumatol.*—1985.—№ 3.—P. 173—180.
60. Jacobson D.R., Corevic P.D., Buxbaum J.N. A homozygous transthyretin variant associated with senile systemic amyloidosis: evidence for a late-onset disease of genetic etiology // *Amer. J. hum. Genet.*—1990.—Vol. 47.—P. 127—136.
61. Jacobson D.R., Pastore R.D., Yaghoubian R. et al. Variant-sequence transthyretin (isoleucine 122) in late-onset cardiac amyloidosis in black Americans // *New Engl. J. Med.*—1997.—Vol. 336.—P. 466—73.
62. Kenneth H.S., Kasiske B., Keane F.W. Proteinuria as a risk factor for mortality over 10 years of follow-up // *Kidney Int.*—1997.—Vol. 52.—Suppl. 63.—P. S7—S10.
63. Koch K.M. Dialysis-related amyloidosis // *Kidney Int.*—1992.—Vol. 41.—P. 1416—1429.
64. Kutkuhn B., Heering P., Grabensee B. Diagnostik der Amyloidosen // *Dtsch. med. Wschr.*—1988.—Bd. 113, № 23.—S. 948—950.
65. Kyle R.A., Gertz M.A. Primary systemic amyloidosis: clinical and laboratory features in 474 cases // *Semin. Hematol.*—1995.—Vol. 32.—P. 45—59.
66. Kyle R.A., Gertz M.A., Greipp P.R. et al. A trial of three regimens for primary amyloidosis: colchicine alone, melphalan and prednisone, and melphalan, prednisone, and colchicine // *New Engl. J. Med.*—1997.—Vol. 336.—P. 1202—1207.
67. Kyle R.A., Linos A., Board C.M. et al. Incidence and natural history of primary systemic amyloidosis in Olmstead County, Minnesota, 1950 through 1989 // *Blood*.—1992.—Vol. 79.—P. 1817—1817.
68. Marinone M.G., Merlini G. Reduced nute perception in AL amyloidosis: a frequently unnoticed sensory impairment // *Haematologica*.—1996.—Vol. 81.—P. 110—115.
69. McCurcchen S.L., Colon W., Kelly J.W. Transthyretin mutation leu-II55-Pro significantly alters tetramer stability and increases amyloidogenicity // *Biochemistry*.—1993.—Vol. 32.—P. 12119—12227.
70. Nichols W.C., Dwulet F.F., Liepnicks J., Benson M.D. Variant apolipoprotein AI as major constituent of a human hereditary amyloid // *Biochem. Biophys. Res. Commun.*—1988.—Vol. 156.—P. 762—768.
71. Pepys M.R., Hawkins P.N., Booth D.R. et al. Human lysozyme gene mutations cause hereditary systemic amyloidosis // *Nature*.—1993.—Vol. 362.—P. 553—557.
72. Rubinow A., Skinner M., Cohen A.S. Digoxin sensitivity in amyloid cardiomyopathy // *Circulation*.—1981.—Vol. 63.—P. 1285—1288.
73. Saraiva M.J.M., Birken S., Costa P.P., Goodman D.S. Amyloid fibril protein in familial amyloidotic polyneuropathy, Portuguese type: definition of molecular abnormality in transthyretin (prealbumin) // *J. clin. Invest.*—1984.—Vol. 74.—P. 104—119.

74. Sarkar B., Singh S., Suri M., Kumar L. Secondary amyloidosis following juvenile chronic arthritis // Indian-Pediatr.—1996.—Vol. 33, № 2.—P. 125—127.
75. Shirahama T., Cohen A.S. High resolution electron microscopic analysis of the amyloid fibril // J. Cell Biol.—1967.—Vol. 33.—P. 679—708.
76. Shwalbe S., Holzhauer M., Schaeffer J., Galanski M. β_2 -microglobulin associated amyloidosis: A vanishing complication of long term hemodialysis? // Kidney Int.—1997.—Vol. 52.—P. 1077—1084.
77. Skinner M. Amyloidosis // In: Lichtenstein L.M., Fauci A.S., eds. Current therapy in allergy, immunology, and rheumatology // 5th ed. St. Louis: Mos-by-Year Book.—1996.—P. 235—240.
78. Skinner M., Anderson J.J., Simms R. et al. Treatment of 100 patients with primary amyloidosis: a randomized trial of melphalan, prednisone and colchicine versus colchicine only // Amer. J. Med.—1996.—Vol. 100.—P. 290—8.
79. Solomon A., Frangione B., Franklin E.C. Bence Jones proteins and light chains of immunoglobulins: preferential association of the V lambda VI subgroup of human light chains with amyloidosis AL (lambda) // J. clin. Invest.—1982.—Vol. 70.—P. 453—460.
80. Tada S., Iida M., Yao T. et al. Intestinal pseudoobstruction in patient with amyloidosis: clinicopathologic differences between chemical types of amyloid protein // Gut.—1993.—Vol. 34.—P. 1412—1417.
81. Utz J.P., Swensen S.J., Gertz M.A. Pulmonary amyloidosis: the Mayo Clinic experience from 1980 to 1993 // Ann. Intern. Med.—1996.—Vol. 124.—P. 407—413.
82. Virchow V.R. Ueber-einem Gehirn und Rueckenmark des Menschen auf gefundene Substanz mit chemischen reaction der Cellulose // Virchows Arch. Pathol. Anat.—1854.—№ 6.—P. 135—138.
83. Wallace M.R., Dwulet F.E., Conneally P.M., Benson M.D. Biochemical and molecular genetic characterization of a new variant prealbumin associated with hereditary amyloidosis // J. clin. Invest.—1986.—Vol. 78.—P. 6—12.
84. Westermark P., Sletten K., Johansson B., Cornwell G.G. III Fibril in senile systemic amyloidosis is derived from normal transthyretin // Proc. nat. Acad. Sci. USA.—1990.—Vol. 87.—P. 2843—2845.
85. WHO-IUIS Nomenclature-Sub-Committee. Nomenclature of amyloid and amyloidosis // Bull. Wld. Hlth Organ.—1993.—Vol. 71.—P. 105—112.
86. Yood R.A., Skinner M., Rubinow A. et al. Bleeding manifestations in 100 patients with amyloidosis // J.A.M.A.—1983.—Vol. 249.—P. 1322—1324.
87. Zemer D., Pras M., Sohar E. et al. Colchicine in the prevention and treatment of the amyloidosis of familial Mediterranean fever // New Engl. J. Med.—1986.—Vol. 314.—P. 1001—1005.

От редакции

В журнале «Нефрология» № 1, 1998 г. на с. 53 (статья А.Н.Шишкина, Д.Е.Янченко, Т.Н.Варясиной) по вине редакции допущена ошибка. Напечатано: кафедра терапии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета им. акад. И.П.Павлова, следует читать: кафедра терапии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета. Приносим искренние извинения авторам.

© Н.Н.Петрова, 1998
УДК 615.851:616.61-088.64-036.12-085.38

Н.Н.Петрова

ПСИХОТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ, ПОЛУЧАЮЩИХ ЛЕЧЕНИЕ МЕТОДОМ ГЕМОДИАЛИЗА

N.N.Petrova

PSYCHOTHERAPY IN PATIENTS WITH END-STAGE RENAL FAILURE UNDER THE HEMODIALYSIS TREATMENT

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

Ключевые слова: гемодиализ, психическая адаптация, психотерапия.

Key words: hemodialysis, psychic adaptation, psychotherapy.

В последние годы возрастает активность внедрения психотерапии в соматические клиники, что соответствует основному положению психосоматической медицины: лечить не болезнь, а больного. В нашей стране интерес к психотерапии заметно возрос за последние 20 лет. До этого в медицине доминировал органоцентрированный подход, когда игнорировалось влияние психологических и социальных факторов и внимание сосредотачивалось на поиске органической основы для всех болезней. Имелись лишь единичные попытки объяснить этиопатогенез некоторых болезней с точки зрения примитивных кортико-висцеральных связей [4]. Современные исследователи подчеркивают необходимость перехода от психосоматического дуализма к оценке человека с позиции биопсихосоциального единства [10].

В прошлом в лечении соматических заболеваний уже производились попытки применения различных психотерапевтических направлений [6]. Преимущественное развитие получили симптоматические методы: все виды внушения, прямого и косвенного, включая гипнотерапию, успех которых бесспорен для снятия приступов бронхиальной астмы, снижения уровня артериального давления, уменьшения интенсивности болевого синдрома различного происхождения [8]. Неудачей психоаналитического направления, ориентированного только на психологическую трактовку симптомов, был обусловлен отказ от попыток применения личностно-ориентированной психотерапии у соматических больных. Наряду с этим, наиболее перспективной представляется именно личностно-ориентированная психотерапия. Согласно П.К. Анохину

[1—3], главная цель реабилитации — восстановление личностной структуры больного — является системообразующим фактором адаптации.

В настоящее время принято рассматривать реабилитацию как динамическую систему взаимосвязанных компонентов — медицинских, психологических и социальных, направленную не только на устранение элементарных болезненных симптомов, таких как боль или делириозные симптомы, но также на восстановление личностного и социального статуса больных. Рациональная направленность реабилитации заключается в воздействии не только на организм, но и на психосоциальное функционирование.

Хроническая почечная недостаточность (ХПН) сопряжена с выраженными физическими, психологическими, социальными и сексуальными нарушениями, требующими мультидисциплинарного подхода, который бы обеспечил нивелировку факторов, препятствующих успешной адаптации к лечению. Проблема реабилитации больных, получающих лечение методом перманентного гемодиализа (ГД), стала особенно актуальной в связи с техническим совершенствованием гемодиализной терапии. Это обусловлено не просто увеличением продолжительности жизни больных, а формированием новой, искусственно созданной жизни, сопряженной с хронической ситуацией витальной угрозы. Вследствие этого назрела необходимость включения психотерапии в рутинный комплекс лечебных и реабилитационных мероприятий, применяемых при ГД, как средства психической адаптации пациентов.

Наш опыт базируется на наблюдении 178 больных с ХПН в течение 10 лет, в том числе в процессе лечения ГД. В основную группу вошли пациенты, получавшие централизованный ГД в НИИ нефрологии СПбГМУ. 67,2% больных относились к возрастной группе до 40 лет (среди пациентов, получающих лечение ГД, было более 80% больных моложе 50 лет и только 7,3% — старше 55 лет). Средний возраст составил $36,3 \pm 1,2$ года. Основным заболеванием, приводившим к ХПН и ГД, являлся гломеруло-нефрит (76,4%). В подавляющем числе случаев (до 93%) пациенты поступали на лечение во IIБ — IIIА стадии ХПН. Преобладали больные с длительностью заболевания от 6 до 15 лет (55,4%). Отмечена значительная длительность хронического заболевания почек в целом ($14,9 \pm 9,0$ года) и гипертензии ($8,6 \pm 5,4$ года). Давность ХПН составила $4,3 \pm 0,4$ года. Возраст начала болезни — $24,7 \pm 1,3$ года, промежуток времени от начала заболевания до лечения ГД равнялся, в среднем, $9,9 \pm 0,8$ года. 31,8% больных находились на этапе адаптации к ГД, большинство пациентов были на этапе стабильного ГД. Длительность лечения ГД составила $45,2 \pm 17,6$ мес. Примерно 16% больных перенесли в прошлом трансплантацию почки с последующим отторжением трансплантата.

В зависимости от образовательного уровня пациенты распределились следующим образом. Только 5,5% больных имели начальное и неполное среднее образование, 20% — закончили среднюю школу. Число пациентов, имевших среднее специальное и незаконченное высшее, и число больных с высшим образованием почти совпадало (соответственно 38,2 и 36,4%). В целом в исследовании преобладали люди со средним специальным и высшим образованием (всего 74,6% больных).

Лечение проводилось на аппаратах «Искусственная почка» фирмы «Althin» с применением бикарбонатного диализующего раствора и системы очистки воды. ГД осуществлялся с частотой 3 раза в неделю, длительность сеанса достигала 6 ч. Очищение по показателям мочевины и креатинина превышало 50%.

Нарушение режима было отмечено у 33% обследованных больных и выразилось преимущественно в прибавке массы тела в междиализный промежуток времени, достигавшей $3,2 \pm 0,6$ кг.

В основу исследования был положен симптоматико-синдромологический подход. Использованы стандартизованные социально-демографический, клинко-психопатологический, катamnестический методы в сочетании с комплексом экспериментально-психологических методик. Это позволило совместить психо-

патологический анализ с категориальным аппаратом современной психологии (теории мотивации, эмоций, когнитивного стиля и т.д.).

Для характеристики личности больных применялся 16-факторный опросник Кеттелла, базирующийся на факторной модели личности.

Психическое состояние пациента, основные зоны конфликта, нарушение системы отношений оценивались с помощью проективных методик цветовых предпочтений Люшера и «незаконченные предложения».

Для изучения психологической защиты больных использовали методику LSI — «Индекс жизненного стиля» Plutchika—Kellermana.

Тип отношения к болезни диагностировали с помощью методики «Тип отношения к болезни», предназначенной для исследования системы отношений больных с хроническими соматическими заболеваниями.

В результате исследования была разработана система психодиагностики для данного контингента больных, выявлены специфические стрессовые факторы, установлены основные «зоны конфликта», определены особенности психологической защиты, типы отношения к болезни и характеристики личности больных. Полученные данные легли в основу разработки принципов психотерапии больных, находящихся на лечении ГД, изложенных в данной обобщающей статье.

При выборе психотерапевтического метода рекомендуется учитывать, что ведущими в клинической картине психических расстройств, развивающихся в условиях ГД, являются депрессивные расстройства. Г.И.Каплан и Б.Дж.Сэдок [5] указывают, что в отношении депрессии эффективна когнитивная психотерапия, разработанная Aaron Beck, и которая может использоваться как изолированно, так и в сочетании с антидепрессантами. По мнению авторов, лечение депрессий может служить парадигмой когнитивного подхода. Кроме того, этот вид психотерапии рекомендуется для применения при тревожных расстройствах: панических, обсессивно-фобических, а также соматоформных, которые также часто наблюдаются у данного контингента пациентов.

Еще одним доводом в пользу использования когнитивной психотерапии диализных больных является то, что она ориентирована на текущие проблемы и их разрешение и проводится кратковременно. Терапевтические сеансы осуществляются дважды в неделю в течение 5—7 нед. Это обстоятельство актуально для больных в плане подготовки к лечению ГД, когда необходимо снять психопатологическую реакцию, преодолеть негативизм по отношению к ГД. Указанные особенности когнитивной

психотерапии также важны для вводного периода ГД, когда происходит процесс адаптации к лечению.

Учитывая, что лечение ГД может длиться годами, существенным является возможность длительной, также растянутой на годы, поддерживающей когнитивной психотерапии.

Немаловажно, что когнитивная терапия предполагает сотрудничество между врачом и больным, ролевое поведение врача должно включать квалифицированность и дружелюбие, что соответствует ожиданиям гемодиализных больных в отношении медицинского персонала. Задача психотерапевта, преимущественно, не советовать, а консультировать, помочь больному развить свою собственную мотивацию для изменения жизненного стиля. Врач должен работать вместе с больным на достижение этой цели в процессе консультирования. Однако в исключительной ситуации, связанной с эмоциональным напряжением, наличием выраженных расстройств настроения, необходимо дать больному ясный совет и даже принять меры по защите его от возможных агрессивных или саморазрушительных тенденций. Это особенно актуально для периода подготовки и адаптации больных к лечению ГД.

Когнитивная триада депрессии включает негативное самовосприятие, в результате которого больной видит себя как дефективного, неадекватного, оторванного от мира, никчемного и нежелательного. Это соответствует содержанию идей самоуничтожения у диализных больных. В триаду также входит восприятие окружающего мира как негативного, что также выражено у больных при лечении ГД, когда многие сферы жизнедеятельности для них становятся закрытыми. Еще одной составляющей когнитивной триады являются ожидания длительных страданий, лишения и неудач, что соответствует отсутствию лечебной перспективы, осложнений при ГД.

Цель когнитивной психотерапии заключается в достижении облегчения депрессии и предупреждении рецидива.

В связи с этим в ходе терапии предполагается решение следующих задач:

- идентифицировать и проверять негативные познания больных;
- развивать альтернативные схемы;
- удерживать новые когнитивные способности и поведенческие реакции.

Когнитивная терапия состоит из трех компонентов:

- 1) дидактические аспекты;
- 2) когнитивные методы;
- 3) поведенческие методы.

Дидактические аспекты подразумевают объяснение больному когнитивной триады и его ошибочной логики, объяснения связи между депрессией и мышлением, поведением, а также логическое обоснование всех аспектов лечения.

Когнитивный подход заключается в формировании у больного автоматических мыслей, как связи между внешними событиями и эмоциональной реакции субъекта на событие, проверка их адекватности, выявление дезадаптивных утверждений, свойственных больному.

Поведенческие методы направлены на изменение дезадаптивного познания и обучение новым стратегиям и путям преодоления ошибок. Для диализных больных особенно актуально обучение тому, как получать удовольствие, обучение самоуважению, методы отвлечения, ролевая игра. Последняя полезна для возникновения автоматических мыслей и для обучения новому поведению. Техника отвлечения подключает защитный механизм в виде переключения, эффективный для диализных больных, может способствовать активизации социальных контактов, физической и трудовой активности. Это может способствовать улучшению социально-трудовой реабилитации больных. Полезным может оказаться составление схемы деятельности больных в течение суток.

Подход к больному как к многофакторной системе является основой динамической психотерапии. Динамическая психотерапия направлена на формирование нового пути мышления [9]. Задача психотерапевта при этом — научить различать здоровую и больную части человеческой структуры. С точки зрения G.Ammon, альфа и омега психотерапевтического лечения — концепция социальной энергии как одной из форм психической энергии, которая меняется под влиянием межличностных и групповых динамических взаимосвязей, ведя к развитию человеческой структуры в целом, а также многофакторных человеческих функций. По мнению автора, деструктивная или даже дефицитарная социальная энергия всегда является частью расстройства личностной структуры.

С этих позиций психотерапия больных на ГД должна быть направлена на раскрытие содержательного внутриличностного конфликта. Это обусловлено проблемами в общении и семье (соответственно 14 и 10% пациентов с ГД), значительной частотой депрессивных доминирующих голотимических идей вины и самоуничтожения в связи с болезнью. Вследствие этого главной задачей рациональной, ролевой психотерапии является поиск смысла жизни, формирование новой системы ценностей, трансформация самосознания больных. Процесс психотерапии должен быть направлен на активацию

адекватных механизмов психологической защиты, способствующих успешной психической адаптации к ГД: компенсация и вытеснение субъективно значимых переживаний. Психотерапевтической коррекции требует психологическая защита по типу регрессии (возврат к инфантильным способам реагирования), сопряженная с депрессивными расстройствами.

Объектами психотерапевтического воздействия являются такие типы отношения к болезни, как сенситивный, неврастенический и меланхолический, так как их наличие повышает риск возникновения психических расстройств. В психотерапевтическом воздействии на больных следует ориентироваться на формирование гармоничного, эргопатического и анозогностического типов. Частота этих типов выше в группе больных без психических расстройств. Наиболее предпочтительным является эргопатический тип в связи с его высокой значимостью как фактора успешности психической адаптации к ГД.

При выборе тактики психотерапии следует учитывать личностные характеристики больных. Так, эффективность психологической защиты в значительной степени определяется соотношением ее механизма типу личности. Например, для больных с синтонными и гипертимными чертами наиболее адекватным является вытеснение, для сенситивных — рационализация и переключение. Важно учитывать, что формирование у больных таких черт, как зависимость, подчиняемость и практичность имеет адаптивный характер и сопряжено с наличием адекватных типов отношения к болезни. В то же время, важно помнить, что гемодиализным больным свойственна сниженная самооценка, сопряженная с фрустрированной потребностью социального достижения. Такие больные, как известно, особенно нуждаются в психотерапии [8].

Использование любого, даже симптоматического метода, включает основополагающее условие психотерапии — контакт с врачом и авторитет его. Еще S.Freud [16] в контексте «свободно плавающего внимания» рекомендовал, что психотерапевт должен быть открыт для любых проявлений со стороны больного. В связи с этим важна личность врача, как психотерапевта, так и нефролога, т. е. необходимо учитывать ожидания больных в этом отношении.

Как показало наше исследование, выраженным психотерапевтическим потенциалом обладает предоставление больным эмоциональной поддержки. Актуальность этого фактора подтверждается их ожиданиями в отношении медицинского персонала. Методика «оценочного конструирования» выявила предпочтительность для диализных больных «сопереживающего»

типа медика. Это указывает на необходимость установления с больными не директивного психотерапевтического контакта. Последнее близко концепции G.Ammon, согласно которой в основе реабилитации больных должно лежать обращение к личности больного, предполагающее сотрудничество между врачом (психотерапевтом) и больным. С позиции динамической психотерапии, ситуация лечения в клинике также может служить терапевтическим инструментом, базируясь на способностях кооперации и коммуникации терапевтической команды.

Психотерапия больных характеризуется рядом особенностей, обусловленных этапностью лечения ГД, связанным с ней своеобразием психотравмирующих факторов.

В последние 25 лет приобрел актуальность вопрос интеграции психотерапевтического и фармакотерапевтического подходов. В значительной степени это обусловлено появлением широкого спектра транквилизаторов, антидепрессантов и анксиолитиков. Обычно психотерапия расценивается как «мягкий» метод лечения. В зарубежной литературе есть указания на возможность использования лекарственных средств как пути установления взаимодействия с врачом при динамической психотерапии [11]. U.Nizzoli [14] считает, что психофармакотерапия должна применяться в лечении психосоматических больных. Подход к лечению больных с позиции биопсихосоциального единства подчеркивает необходимость комплексной терапии в случаях сочетания психических и соматических расстройств.

Единичные исследования посвящены изучению эффективности долговременной психотерапии в сравнении с антидепрессантами или в комбинации с ними при униполярной депрессии. E.Frank и соавт. [15] продемонстрировали преимущества фармакотерапии перед межличностной психотерапией, в то время как отчетливых преимуществ комбинированного подхода выявлено не было. Вместе с тем биопсихосоциальная природа нарушений дает основания для распространенной стратегии сочетания фармакотерапии и психотерапии [12]. Имеются свидетельства о меньшей частоте рецидивов в группе депрессий, леченных с применением когнитивной психотерапии [13].

Сказанное выше делает актуальной разработку стратегии лечения больных с психическими расстройствами в условиях ГД и свидетельствует в пользу комбинирования психотерапии и психофармакотерапии гемодиализных больных в виду отчетливых психосоматических взаимовлияний в условиях ХПН и ее лечения методом ГД: препараты ноотропного ряда, антидепрессанты, транквилизаторы анксиолитиче-

ского действия, нейролептики. Последние могут быть эффективны в лечении бессонницы, а также хорошо купируют ажитацию и страх у больных с органическим поражением головного мозга.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лечение ХПН методом ГД как ситуация хронической витальной угрозы представляет собой уникальную модель адаптации, в которой тесно переплетаются психические, физиологические и социальные аспекты адаптационного процесса.

Множественность систем, участвующих и взаимодействующих в процессе психической адаптации к болезни и лечению, разнообразие параметров и факторов обуславливают феноменологическую гетерогенность психических расстройств, развивающихся в условиях ГД и требующих специального психотерапевтического вмешательства. В клинике это находит отражение в сложной структуре синдромов, включающих психогенно-невротические регистры, проявления психоорганического синдрома, сочетание психогенных и соматогенно обусловленных расстройств. Такая сцепленность реактивных, эндогенных, соматогенных элементов приводит к стиранию границ между экзогенными и эндогенными, функциональными и органическими расстройствами. Имеется тесная взаимосвязь, неразрывность психического, соматического и социального аспектов лечения ГД.

Многие специалисты привыкли расценивать реабилитацию только как заключительный этап лечения, как адаптацию больного к конкретному дефекту, к новой ежедневной жизни, причем наиболее часто — на редуцированном уровне. Однако, с нашей точки зрения, для пациентов, получающих ГД, необходимой также является профилактически ориентированная реабилитация, подразумевающая психотерапевтическую работу с потенциальными пациентами ГД, что позволит облегчить адаптацию больных к ГД и повысит уровень психологической, социальной и трудовой реабилитации, качество жизни dialизных больных в целом. Личностно-ориентированная психотерапия должна стать частью реабилитации, ресоциализации больных с ХПН, находящихся на лечении ГД. Психотерапевти-

ческие методы целесообразно сочетать с применением психофармакологической коррекции психического состояния этих больных.

Целесообразность комплексного подхода к ведению пациентов ГД с использованием психотерапевтических методов заключается в том, что он обеспечивает углубленное понимание закономерностей возникновения, динамики, клинических особенностей расстройств, возможность принципиально новой лечебной тактики, которая улучшает прогноз заболевания и повышает уровень реабилитации больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анохин П.К. Принципиальные вопросы общей теории функциональных систем.—М., 1971.—67 с.
2. Анохин П.К. Принципиальные вопросы общей теории функциональных систем // Организация функций.—М., 1973.—С. 5—62.
3. Анохин П.К. Очерки физиологии функциональных систем.—М., 1975.—446 с.
4. Быков К.М. Вопросы кортико-висцеральной физиологии и патологии.—М., 1958.—С. 7—14.
5. Каплан Г.И., Сэдок Б.Дж. Клиническая психиатрия / Пер. с англ.—М., 1994.—С. 315—365.
6. Карвасарский Б.Д. Неврозы: руководство для врачей.—М., 1990.—576 с.
7. Лукина И.С. Влияние клинко-психопатологических, социопсихологических и личностных факторов на динамику самооценки у маниакально-депрессивных больных // Аффективные расстройства: диагностика, лечение, реабилитация.—Л., 1988.—С. 138—142.
8. Мярер В.К. Психотерапия при соматических заболеваниях // Психические расстройства в соматической клинике / Сб. науч. трудов.—СПб., 1991.—С. 7—9.
9. Ammon G. Man as a multidimensional being in health and illness // *Dynamic Psychiatry*.—1994.—P. 307—311.
10. Battegay R. From the Psycho-soma dualism to humans as biopsychosocial entities // *Dynamic Psychiatry*.—1994.—P. 322—332.
11. Buda B. Integration of psychotherapy and pharmacotherapy. Practical and theoretical perspectives// *Dynamic Psychiatry*. — 1994.—P. 351—355.
12. Conte H.R., Plutchik R., Wild K.V. // *Arch. Gen. Psychiat.*—1986.—Vol. 43.—P. 471—479.
13. Evans M.D., Hollon D.S., De Rubeis R.J. // *Arch. Gen. Psychiat.*—1992.—Vol. 49.—P. 802—808.
14. Nizzoli U. Le machine teraapeutiche. La psicoterapia usata nei SERT.—Sert, Reggio Emilia, 1994.—P. 32—38.
15. Frank E., Kupfer D.J., Perel J.M. // *Arch. Gen. Psychiat.*—1990.—Vol. 47.—P. 1093—1099.
16. Freud S. Recommendations to physicians practising psychoanalysis.—London, 1912.—Vol. 12.—P. 109—120.

А.Ш.Румянцев, А.М.Есаян, Т.М.Бурова, Т.П.Художилова, Л.В.Абдыдилова

КОНЦЕНТРАЦИЯ МИОГЛОБИНА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ И МОЧЕ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТЕ

A.Sh.Rumyantsev, A.M.Essaian, T.M.Burova, T.P.Khudozhilova, L.V.Abdyadilova

CONCENTRATION OF MYOGLOBIN IN SERUM AND URINE IN CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS

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

РЕФЕРАТ

У 113 больных с обострением ХГН без нарушения функции почек определяли концентрацию миоглобина (МГ) в сыворотке крови и моче. Использовали метод пассивной гемагглютинации. Выявили повышение уровня МГ в крови и увеличение его экскреции с мочой у всех пациентов. Экскреция МГ была прямо пропорциональна его концентрации в крови, а также степени протеинурии и обратно пропорциональна индексу Кетле. Обсуждаются механизмы влияния миоглобинемии на развитие артериальной гипертензии и прогрессирование ХПН.

Ключевые слова: миоглобин, хронический гломерулонефрит.

ABSTRACT

The concentration of myoglobin (MG) in serum and urine was determined in 113 patients with chronic glomerulonephritis activity without chronic renal failure. The method of passive hemagglutination was used. Higher levels of MG in the blood and urine and its greater excretion with urine were detected in all the patients. The MG excretion was directly proportional to its concentration in the blood and to the proteinuria degree and is inversely proportional to the Kettle index.

Key words: myoglobin, chronic glomerulonephritis.

ВВЕДЕНИЕ

Миоглобин (МГ) является белком с молекулярной массой около 17 000 дальтон и относится к хромопротеидам. Он, как и гемоглобин, состоит из гема и глобина, но отличается гиперболической формой кривой диссоциации, в шесть раз более высоким сродством к кислороду, высокой растворимостью в воде, более высоким значением изоэлектрической точки, устойчивостью к щелочной денатурации, содержит в своей молекуле больше глицина, лизина, изолейцина, триптофана, глутаминовой кислоты, метионина [1, 9].

МГ выполняет дыхательную функцию, способствуя поглощению кислорода из крови и его использованию в окислительных процессах, протекающих в мышечной ткани, а также играет роль кратковременного резервного депо кислорода и является частью системы его транс-

порта в миоците [6, 9]. Больше всего МГ содержится в поперечно-полосатой мускулатуре — до 2,5—3 г на 100 г высушенной ткани. В миокарде его существенно меньше — всего лишь до 1,5 г на 100 г высушенной ткани, однако, в сердечной мышце сосредоточено не менее 1,5% от общего пула МГ в организме [1]. У здоровых лиц не прослежена связь концентрации МГ в крови с полом. Связь с возрастом довольно слабая и постепенно снижается после 50 лет [10]. Главным стимулом, вызывающим повышение МГ в миоците, является физическая нагрузка, причем основное значение имеет не вид тренировок, а их регулярность и количество [8].

В доступной литературе нам не встретилось публикаций о миоглобинемии при хроническом гломерулонефрите с достаточной функцией почек, в связи с чем и предпринята настоящая работа.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследовали 114 больных с хроническим гломерулонефритом, из них 66 мужчин и 48 женщин в возрасте 32 ± 4 года, их клиническая характеристика представлена в табл. 1. У всех пациентов регистрировали фазу обострения основного заболевания. Контрольной группой служили 20 здоровых добровольцев в возрасте от 19 до 24 лет.

Уровень МГ в сыворотке крови определяли при помощи эритроцитарного диастикума (Горьковский НИИ эпидемиологии и микробиологии) в реакции пассивной геммагглютинации, что дает результаты, сопоставимые с твердофазным иммунохимическим анализом [5]. Параметры обмена железа определяли при помощи наборов фирмы Lachema (Чехия). Гаптоглобин определяли по [2].

Статистическая обработка данных проводилась с использованием методов вариационной статистики, корреляционного анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Пациентов распределили на 4 группы (см. табл. 1) в зависимости от особенностей клинической картины болезни: 1-я группа — 18 больных с изолированным мочевым синдромом (ИМС), 2-я группа — 40 больных, у которых имелось сочетание мочевого синдрома и артериальной гипертензии (АГ), 3-я группа — 24 больных с нефротическим синдромом (НС) и 4-я группа — 32 больных, у которых имелось сочетание НС и АГ. В исследование были включены только пациенты с длительностью заболевания не более трех лет и с впервые возникшим обострением. Курсов патогенетической терапии не проводилось.

У пациентов 1-й и 2-й группы различий по суточной потере белка не отмечалось: $1,17 \pm 0,13$ и $1,23 \pm 0,11$ г/сут соответственно, $p > 0,1$. То же можно сказать и о пациентах 3-й и 4-й группы: $7,23 \pm 1,16$ и $8,01 \pm 1,15$ г/сут, $p > 0,1$. Также не было различий и по величине артериальной гипертензии у пациентов 2-й и 4-й группы: систолическое артериальное давление 162 ± 13 и 169 ± 11 мм рт. ст. соответственно, $p > 0,1$; диастолическое артериальное давление — 94 ± 3 и 96 ± 4 мм рт. ст. соответственно, $p > 0,1$. Между больными с ИМС и НС имелись различия по величине клубочковой фильтрации: 81 ± 4 и 63 ± 5 мл/мин соответственно, $p < 0,05$.

На рис. 1 представлена динамика МГ в зависимости от выраженности активности ХГН. Даже при изолированном мочевом синдроме уровень МГ в крови повышен. Повышение АД у больных с мочевым синдромом сопровожда-

Таблица 1

Клинико-морфологическая характеристика больных

Форма ХГН	ИМС	ИМС+АГ	НС	НС+АГ	Всего
МЗПГН	13	29	5	3	50
МПГН	2	5	10	15	32
МГН	3	5	7	5	20
ФГС	—	1	2	9	12
Всего	18	40	24	32	114

Примечание. МЗПГН — мезангиально-пролиферативный гломерулонефрит; МПГН — мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит; МГН — мембранозный гломерулонефрит; ФГС — фокально-сегментарный гломерулосклероз.

ется дополнительным приростом уровня МГ в крови. Наиболее высокая концентрация МГ в крови отмечена при сочетании НС и АГ.

У лиц контрольной группы концентрация МГ в моче (рис. 2) была на пределе чувствительности метода. При мочевого синдроме в сочетании с артериальной гипертензией концентрация МГ в моче была выше, чем при ИМС: 21 ± 3 и 14 ± 3 нг/мл соответственно, $p < 0,05$. При

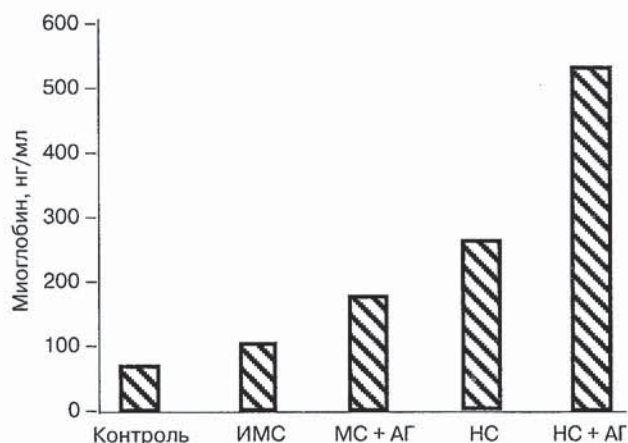


Рис. 1. Концентрация миоглобина в сыворотке крови при ХГН.

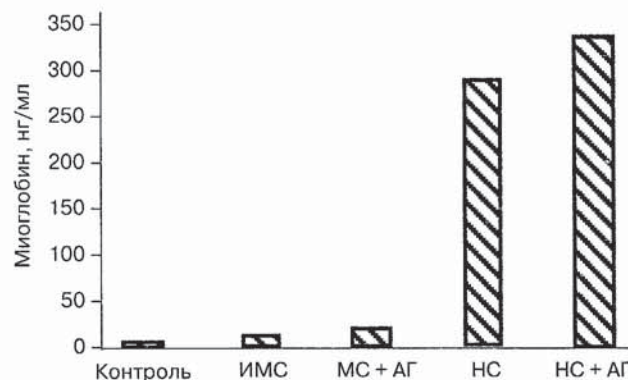


Рис. 2. Концентрация миоглобина в моче при ХГН.

НС присоединение артериальной гипертензии также приводило к увеличению экскреции МГ: 355 ± 21 и 294 ± 19 нг/мл соответственно, $p < 0,05$.

Поскольку МГ является гем содержащим белком, то на его концентрацию в крови могут влиять параметры обмена железа. Еще один возможный фактор влияния — гаптоглобин крови, так как он способен связывать молекулы МГ. Результаты определения параметров обмена железа и концентрации гаптоглобина в сыворотке крови приведены в табл. 2. Очевидно, что существенного влияния на уровень МГ в крови они не оказывают.

Статистическая обработка данных подтвердила отсутствие влияния параметров обмена железа и концентрации гаптоглобина крови на уровень МГ. Выявлены прямые связи между концентрацией в крови МГ и креатинина ($\tau = +0,43$, $p < 0,01$), мочевины ($\tau = +0,40$, $p < 0,05$), кальция ($\tau = +0,39$, $p < 0,05$), а также возрастом ($\tau = +0,36$, $p < 0,05$) и выраженностью артериальной гипертензии ($\tau = +0,41$, $p < 0,05$), концентрацией МГ в моче ($\tau = +0,45$, $p < 0,01$).

Выявлены также прямые связи между концентрацией в моче МГ и калия ($\tau = +0,36$, $p < 0,05$), кальция ($\tau = +0,35$, $p < 0,05$), суточной потерей белка ($\tau = +0,42$, $p < 0,01$), а также отрицательные связи с концентрацией креатинина ($\tau = -0,37$, $p < 0,05$), мочевины ($\tau = -0,36$, $p < 0,05$) и индексом Кетле ($\tau = -0,39$, $p < 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Одной из ключевых лабораторных особенностей ХГН является протеинурия. Развитие при НС неселективной протеинурии свидетельствует о том, что с мочой могут быть потеряны вещества с молекулярной массой, превышающей 100 килодальтон. Однако, наряду с крупными белками, экскретируются и факторы антиоксидантной защиты — токоферол и SH-группы. Это приводит к снижению их концентрации в крови, усилению перекисного окисления липидов и, как следствие, к повышению проницаемости клеточных мембран [3]. С этих позиций можно понять, почему у больных с ХГН повышается уровень МГ в сыворотке кро-

ви. Как расценивать этот факт? Нам представляется, что это факт прогностически неблагоприятный.

Мочевая экскреция МГ прямо пропорциональна концентрации МГ в крови. Благодаря различию в молекулярной массе степень потери МГ с мочой превышает степень потери гаптоглобина и трансферрина. Это обстоятельство может обуславливать отсутствие при ХГН традиционно регистрируемой связи перечисленных показателей. Следовательно, протеинурия усугубляет нарушение регуляции обмена МГ.

Существует точка зрения, согласно которой прогрессирование ХПН возможно за счет канальцевого и интерстициального фиброза [7]. Обычно это объясняют за счет протеинурии в целом и активизации лизосомального аппарата эпителиальных клеток проксимальных канальцев [4]. Нами показано, что чем выше протеинурия, тем выше миоглобинурия. Наиболее высокая концентрация МГ в моче — при НС, в сотни раз превышает значения в группе контроля. Потенциально повреждающее воздействие высоких концентраций МГ на эпителий проксимальных канальцев хорошо известно, так что миоглобинурия может служить дополнительным фактором прогрессирования ХПН.

Повышение концентрации МГ в крови ассоциируется со снижением мышечной массы. Однако антропометрические исследования у больных с обострением ХГН затруднены по техническим причинам, в частности, из-за наличия отека. Нами выявлена отрицательная связь между выраженностью мио-глобинурии и индексом Кетле (частное от деления величины массы тела в килограммах на величину роста в метрах, возведенную во вторую степень). Данный индекс широко используется в связи с простотой расчета, а также в связи с тем, что он позволяет стандартизировать массу тела пациентов. Важно, что не столько уровень МГ в крови, сколько мочевая экскреция МГ определяют снижение этого показателя.

Выявлен еще один интересный факт о взаимосвязи миоглобинеми и артериальной гипертензии. Что здесь первично? Вопрос сложный, однако, нам представляется, что возможна сле-

дующая логическая цепочка. МГ теряют миоциты гладкой и скелетной мускулатуры. Увеличение проницаемости мембран миоцитов миокарда может способствовать развитию миокардиодистрофии. Аналогичный процесс в

Таблица 2

Параметры обмена железа и концентрация гаптоглобина в сыворотке крови больных ХГН, $\bar{X} \pm m$

Показатель	Контроль	ИМС	МС+АГ	НС	НС+АГ
Железо, мкмоль/л:					
мужчины	19,1 $\pm$ 1,7	17,9 $\pm$ 2,3	17,1 $\pm$ 3,1	16,8 $\pm$ 2,4	16,9 $\pm$ 2,6
женщины	15,4 $\pm$ 2,1	16,7 $\pm$ 2,1	16,3 $\pm$ 2,8	15,2 $\pm$ 2,5	15,5 $\pm$ 2,4
Трансферрин, мкмоль/л	69,0 $\pm$ 2,3	74,3 $\pm$ 2,1	71,5 $\pm$ 2,5	77,2 $\pm$ 2,4	75,0 $\pm$ 2,2
Гаптоглобин, мг%	201 $\pm$ 11	189 $\pm$ 12,2	193 $\pm$ 11,7	168 $\pm$ 17,2	165 $\pm$ 16,2

мышечной стенке артериол чреват нарушением регуляции сосудистого тонуса на уровне периферического звена. Оба процесса участвуют в становлении артериальной гипертензии при ХГН, которая способствует повреждению эндотелия и более легкому выходу МГ в кровяное русло. Следовательно, миоглобинемия может служить одним из факторов, усугубляющих расстройство сердечно-сосудистой системы при ХГН.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ХГН поражает молодых, трудоспособных людей. Следовательно, практически важной является задача поиска факторов, способствующих быстрому прогрессированию заболевания, так как это ведет к инвалидизации пациентов, а также требует увеличения затрат на развитие центров гемодиализа и трансплантации почки. Хорошо известно, что среди клинических проявлений заболевания весьма неблагоприятно сочетание артериальной гипертензии и нефротического синдрома. Мы продемонстрировали один из механизмов их реализации.

Приведенные данные свидетельствуют о том, что повышение проницаемости клеточных мембран миоцитов прогностически неблагоприятно для больных с ХГН. Одной из основных причин этого неблагоприятного является потеря с мочой факторов антиоксидантной защиты. Таким образом, целесообразность антиок-

сидантной терапии становится очевидной. Однако тактика такого лечения — тема отдельного исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Верболович П.А. Миоглобин и его роль в физиологии и патологии животных и человека.—М., 1961.
2. Геронимус Л.Д. Количественное определение гаптоглобина в сыворотке крови риваноловым методом // Лаб. дело.—1968.—№ 4.—С. 206—208.
3. Куликова А.И., Тугушева Ф.А., Зубина И.М. Система перекисного окисления липидов // Лечение хронической почечной недостаточности / С.И.Рябов.—СПб.: ИКФ Фолиант, 1997.—С. 387—408.
4. Плоткин В.Я. Механизмы протеинурии при нефротическом синдроме // Нефротический синдром / С.И.Рябов.—СПб.: Гиппократ, 1992.—С. 56—73.
5. Ротт Г.М., Лапшина Г.М., Рожинская И.В. и др. Разработка и сопоставление информационной значимости методов определения миоглобина: твердофазный иммуноферментный анализ и гемагглютинационный тест // Вопр. мед. химии.—1988.—Т. 34, № 5.—С. 124—129.
6. Черняев А.Л. Миоглобин миокарда и скелетной мускулатуры // Арх. пат.—1988.—№ 1.—С. 82—87.
7. Bohle A., Grund K.E., Mackencen, Tolon M. Correlation between renal interstitium and level of serum creatinine // Virch. Arch. Abt. A. Path. Anat. Histol.—1977.—Vol. 373.—P. 15—22.
8. Hickson R.C., Foster C., Pollock M.L. Reduced training and loss of aerobic power endurance and cardiac growth // J. appl. Physiol.—1985.—Vol. 58, № 2.—P. 492—499.
9. Kagen L.G. Myoglobin: Biochemical, physiological and clinical aspects.—New York, 1973.—471 p.
10. Lundin L., Hallgren R., Lidell C. Ethanol reduces myoglobin release during isokinetic muscle exercise // Acta med. Scand.—1986.—Vol. 219, № 4.—P. 415—419.

© Коллектив авторов, 1998
УДК 612.392.7/.8:612.46

А.Г.Кучер, А.М.Есаян, Ю.А.Никогосян, Ю.А.Ермаков, И.Г.Каюков

ВОЗДЕЙСТВИЕ ОДНОКРАТНЫХ НАГРУЗОК УМЕРЕННЫМИ ДОЗАМИ СОЕВОГО И МЯСНОГО БЕЛКА НА ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ ПОЧЕК У ЗДОРОВЫХ ДОБРОВОЛЬЦЕВ

A.G. Kucher, A.M. Essaian, Yu.A. Nikogosyan, Yu.A. Ermakov, I.G. Kayukov

EFFECT OF SINGLE LOADS WITH LOW DOSES OF PROTEIN SOYA BEANS AND MEAT ON THE KIDNEYS OF HEALTHY PERSONS

Научно-исследовательский институт нефрологии, курс нефрологии и диализа при кафедре пропедевтики внутренних болезней Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова, Россия

РЕФЕРАТ

Влияние нагрузки соевым изолятом SUPRO 760 (Protein Technologies Int., USA) и «красным» мясом на функцию почек было изучено у 7 здоровых людей (возраст 21—45 лет; М:Ж — 5:2). Нагрузки назначались с интервалом в 2 нед из расчета 0,5 г белка на 1 кг идеальной массы тела. Клиренс креатинина (мл/мин; $\bar{X} \pm m$) в обеих группах изменялся следующим образом.

	Контроль	После нагрузки	
	0—2 ч	2—4 ч	4—6 ч
Мясо	97,8±12,7	132,2±9,2*	109,1±4,8**
SUPRO 760	111,4±9,8	125,1±14,7	115,6±15,9

* $p < 0,05$ по сравнению с контролем.

** $p < 0,05$ 4—6 ч по сравнению с 2—4 ч.

Таким образом, нагрузка соевым изолятом в дозах, сравнимых с содержанием белка в общепринятых малобелковых диетах для больных с хронической почечной недостаточностью, оказывает незначительное влияние на фильтрационную способность почек у здоровых лиц. Следовательно, оправданы попытки разработок таких рационов с использованием соевого белка.

Ключевые слова: белковая нагрузка, скорость клубочковой фильтрации, здоровые лица.

ABSTRACT

The effect of loading with SUPRO 760 soya-bean isolate (Protein Technologies Int., USA) and «red» meat on the renal function was studied in seven healthy volunteers (age 21-45 years; M:F 5:2). Loading (0,5 g protein per kg of ideal body weight) was performed at a two weeks interval. The creatinine clearance (ml/min; mean±SEM) in the both groups varied as follows.

Load	Control	After load	
	0—2 h	2—4 h	4—6 h
"Red" meat	97,8±12,7	132,2±9,2*	109,1±4,8**
SUPRO 760	111,4±9,8	125,1±14,7	115,6±15,9

* $p < 0,05$ vs Control.

** $p < 0,05$ 4—6 h vs 2—4 h.

As a conclusion, loading with the soya-bean isolate in a dose comparable with the protein content in the commonly used low protein diets with chronic renal failure only slightly affects the filtration capacity of kidneys in healthy volunteers. Therefore it is advisable to make efforts in developing such diet including soya-bean proteins.

Key words: protein load, glomerular filtration rate, healthy persons.

ВВЕДЕНИЕ

Малобелковая диета (МБД) — один из многих терапевтических подходов, способных реально затормозить скорость прогрессирования хронической почечной недостаточности (ХПН), по крайней мере у части больных [10, 11]. Позитивное влияние малобелковых рационов связывают прежде всего с уменьшением гиперфильтрации и интрагломерулярной гипертензии в оставшихся нефронах [4, 10], а также рядом других факторов. Среди последних называют снижение протеинурии, тубулярного гиперметаболизма, продукции цитокинов, уровней системных гормонов, перегрузки почечных канальцев кальцием и фосфором. Кроме того, МБД противодействует гемосидерозу канальцев и подавляет перекисное окисление липидов, препятствует ацидозу и угнетает продукцию аммония, нормализует баланс между синтезом и деградацией белка в клубочках [2, 9]. В последние годы получены доказательства участия одного из продуктов метаболизма аминокислоты триптофана — индоксил сульфата в прогрессировании ХПН. При этом накопление индоксил сульфата в организме способствует усилению экспрессии генов, контролирующих образование трансформирующего фактора роста 1, тканевого ингибитора металлопротеиназ-1 и про- $\alpha 1(I)$ коллагена, что содействует усилению почечного фиброза. Соответственно, ограничение поступления триптофана на фоне МБД может стать дополнительным фактором, замедляющим прогрессирование ХПН [13].

Тем не менее, основным путем влияния содержания белка в диете на деятельность почек больных и здоровых людей все же остается гемодинамический. При этом, во многих исследованиях показано увеличение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) при белковых нагрузках у больных и здоровых лиц [3, 5, 8, 12 и др].

По общему мнению, для достижения положительного терапевтического эффекта пациент в додиализном периоде ХПН должен потреблять не более 0,6 г белка на 1 кг массы тела в сутки. Однако, несмотря на все успехи в разработке вариантов консервативной терапии, направленной на замедление прогрессирования ХПН, переход ее в терминальную стадию, требующую применения регулярного гемодиализа (ГД) или перитонеального диализа (ПД), все же неизбежен. Существенную проблему составляет и практически обязательное развитие у пациентов с ХПН белково-энергетической недостаточности (БЭН). Ее проявления во многом сказываются на качестве жизни больных на ГД и в

значительной степени определяют их летальность [2]. Очевидно, что необходимость ограничения пищевого белка в додиализном периоде ХПН не может не способствовать усилению БЭН. Поэтому задача состоит в выборе таких видов МБД, которые, выполняя свою роль в торможении прогрессирования ХПН, в наименьшей степени усиливали бы отрицательные последствия такого лечения для организма в целом. Одним из условий решения данной задачи должно служить назначение МБД, содержащих сбалансированный набор незаменимых аминокислот. Поскольку создать такую диету на основе только обычных белковосодержащих продуктов питания довольно трудно, в диетотерапии больных с ХПН пытаются использовать синтетические аминокислотные добавки типа «Кетостерила» («Fresenius», FRG). Данный подход, несмотря на несомненные достоинства, имеет и ряд существенных недостатков: «химическое» происхождение добавок, необходимость длительного приема большого числа таблеток (до 24 в сутки), содержание в них довольно значительного количества кальция, плохую переносимость препаратов и их высокую стоимость.

Другим выходом может быть назначение МБД преимущественно на основе растительных белков, которые, по-видимому, оказывают несколько меньшее влияние на фильтрационную способность почек, чем животные [3, 14]. Однако растительные протеины по своей биологической ценности обычно резко уступают белкам мяса, яиц, птицы и морепродуктов. Исключением из этого правила являются соевые бобы, которые содержат практически тот же сбалансированный набор незаменимых аминокислот, что и продукты животного происхождения. Особенно важно, что в последние годы стали получать так называемые соевые изоляты, состоящие на 90% из практически чистого белка. Они почти не включают фосфора или холестерина и легко подвергаются кулинарной обработке.

Наши предыдущие исследования показали, что массивная пероральная нагрузка соевым изолятом (1,0 г белка на 1 кг идеальной массы тела) вызывает отчетливо менее длительное увеличение клиренса креатинина у здоровых добровольцев, чем назначение аналогичных количеств мясного белка [3]. Целью настоящей работы была оценка функционального состояния почек здоровых лиц на нагрузку соевыми и мясными протеинами в дозах, сопоставимых с применяемыми в большинстве МБД для больных с ХПН.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В работе приняли участие 7 практически здоровых добровольцев в возрасте от 21 до 45 лет (2 женщины и 5 мужчин). Это были те же волонтеры, которых мы обследовали ранее по программе с нагрузками в количестве 1,0 г белка на 1 кг идеальной массы тела [3]. Как и прежде [3], с интервалом в 2 нед каждому испытуемому назначали однократную пероральную нагрузку растительным и животным (говядина) протеинами. Однако в данных исследованиях количество белка уменьшалось до 0,5 г на 1 кг идеальной массы тела. В качестве источника растительного белка вновь был использован изолят из соевых бобов SUPRO 760 («Protein Technologies International», USA). Непосредственная методика проведения испытаний полностью соответствовала подробно описанной ранее [3]. Она включала три клиренсовых периода длительностью по 2 ч (фоновый и два после-нагрузочных). В каждом периоде определялись основные характеристики осмо- и ионорегулирующей способности почек: минутный диурез (Us), абсолютная экскреция мочевины (UDUr), натрия (UDNa), калия (UDK), кальция (UDCa), хлора (UDCl), неорганического фосфора (UDP) и осмотически активных веществ (UDosm). СКФ оценивали по клиренсу эндогенного креатинина (CCr).

Для статистической обработки использовали t-критерий Стьюдента для парных сравнений и критерий Вилкоксона.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Назначение нагрузки мясом через 2—4 ч приводило к достоверному нарастанию клиренса эндогенного креатинина более чем на 35% по сравнению с фоновым уровнем (табл. 1). В 3-м периоде ССг значимо снижался и уже существенно не отличался от исходного (см. табл. 1).

Во 2-м периоде применение мясного белка, помимо увеличения ССг, вызвало достоверный рост диуреза и экскреции неорганического фосфора по сравнению с базальными величинами (см. табл. 1). Здесь же прослеживалась тенденция, хотя и не подтвержденная статистически, к нарастанию выделения с мочой и ряда других исследованных ингредиентов (см. табл. 1). Следует отметить, что в 3-м периоде диурез, экскреция натрия, кальция, хлора и неорганического фосфора достоверно снижались по сравнению со значениями, отмеченными через 2—4 ч после нагрузки мясом (см. табл. 1).

Назначение соевого изолята SUPRO 760 ни во 2-м, ни в 3-м периоде не вызвало значимых изменений ССг (табл. 2). В такой ситуации обнаружено только достоверное нарастание выведения кальция на 2—4-й час по сравнению с исходным (см. табл. 2). Кроме того, величины экскреции натрия и хлора в 3-м периоде оказались существенно ниже, чем во 2-м (см. табл. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные данные могут свидетельствовать о меньшем влиянии протеинов из соевых бобов на фильтрационную способность почек у здоровых лиц, поскольку SUPRO 760 не вызывал сколько-нибудь достоверных вариаций ССг ни в одном из посленагрузочных периодов (см. табл. 2). Напротив, однократная нагрузка «красным» мясом, эквивалентная 0,5 г белка на 1 кг идеальной массы тела, вызвала достоверный рост креатининового клиренса через 2—4 ч после ее применения. Тем не менее, в 3-м периоде ССг вновь снижался и уже достоверно не отличался от исходного (см. табл. 1). Эти данные в значительной степени отличаются от полученных нами ранее при использовании у здоровых людей соевых и мясных нагрузок, эквивалентных 1 г белка на 1 кг идеальной массы

Таблица 1

Изменения показателей функционального состояния почек при нагрузке мясом (0,5 г белка/кг идеальной массы тела) у здоровых людей (n=7)

Показатели ($\bar{X} \pm m$)	Периоды исследования			p		
	1-й	2-й	3-й	1 - 2	2 - 3	1 - 3
CCr, мл/мин	97,8±12,7	132,2±9,2	109,1±4,8	0,049	0,03	—
Us, мл/мин	1,09±0,24	2,81±0,54	1,42±0,22	0,01	0,046	—
UDUr, ммоль/2 ч	30,9±6,50	41,6±4,41	39,3±4,21	—	—	—
UDK, ммоль/2 ч	7,43±1,89	14,0±3,12	8,51±1,03	—	—	—
UDNa, ммоль/2 ч	15,8±4,34	27,3±5,11	19,3±3,29	—	0,02	—
UDCa, ммоль/2 ч	0,36±0,09	0,48±0,10	0,26±0,05	—	0,036	—
UDCl, ммоль/2 ч	18,3±4,73	29,2±4,50	21,9±2,73	—	0,02	—
UDP, ммоль/2 ч	1,80±0,39	3,56±0,43	2,11±0,23	0,01	0,01	—
UDosm, ммоль/2 ч	82,2±18,4	114,7±17,7	91,4±8,2	—	—	—

тела. В последнем случае прием и SUPRO 760, и говядины приводил к росту клиренса креатинина на 2–4-й час после нагрузки. Однако к 6-му часу после назначения соевого изолята ССг вновь снижался почти до исходного уровня, тогда как на фоне мясной нагрузки дальнейший рост этого параметра продолжался [3]. Все эти данные, взятые в целом, действительно могут рассматриваться как указание на меньшее влияние растительных протеинов на фильтрационную способность почек. Существенно, что назначение SUPRO 760 в количествах, сопоставимых с общепринятым содержанием протеина в МБД для пациентов с ХПН (0,6 г белка/кг массы тела), практически не приводит к развитию гиперфильтрации в почках здоровых людей. Все это, наряду с другими положительными качествами сои (гиполипидемическое действие, наличие практически всех незаменимых аминокислот и др.), подтверждает целесообразность использования соевых продуктов в лечебном питании больных с ХПН в додиализном периоде.

Механизмы увеличения СКФ в ответ на нагрузку белком не установлены. Считается, что введение аминокислот приводит к существенному снижению сопротивления как в афферентной, так и эфферентной артериолах при неизменных величинах внутриклубочкового транскапиллярного гидростатического градиента и коэффициента гломерулярной ультрафильтрации, т. е. гиперфильтрация в ответ на нагрузку аминокислотами является следствием нарастания почечного плазматочка, связанного с вазодилатацией [4]. Другая точка зрения связывает увеличение почечного кровотока и СКФ на фоне высокого потребления белка все же с преимущественным расширением приносящей артериолы [12].

Непосредственные причины уменьшения тонуса артериол почек не известны. Определен-

ное значение придавалось вазодилаторному эффекту глюкагона, секреция которого возрастает на фоне введения белка или аминокислот. Однако результаты ряда клинических и экспериментальных исследований не дали однозначных доказательств роли глюкагона в увеличении СКФ [4, 12]. Не исключается и вовлечение механизма канальце-клубочковой обратной связи, обусловленной изменением состава тубулярной жидкости, притекающей к области плотного пятна, вследствие необходимости экскреции больших количеств конечного продукта катаболизма белков — мочевины [3, 7]. В настоящее время данные, свидетельствующие о важной роли мощнейшего вазодилатора — окиси азота в регуляции почечной микроциркуляции [1, 15], позволяют задуматься и об ее участии в развитии гиперфильтрации и гиперперфузии после белковых нагрузок. Действительно, NO активно синтезируется в различных регионах почек, в том числе и в области приносящей артериолы [15]. Поскольку образование этого метаболита осуществляется с помощью фермента NO-синтазы из аминокислоты L-аргинина, допустимо предположить, что увеличение содержания в крови аминокислот на фоне белковой нагрузки приводит к увеличению поступления субстрата для синтеза NO в почку. Последнее, в свою очередь, активирует образование окиси азота, которая за счет простой диффузии, не зависящей от наличия каких-либо специфических рецепторов, проникает внутрь гладкомышечных клеток и оказывает локальный сосудорасширяющий эффект. Очевидно, однако, что все эти гипотезы требуют дальнейшего подтверждения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты свидетельствуют о том, что невысокие дозы соевого белка в отличие от мясных протеинов не вызывают сколь-

Таблица 2

Изменения показателей функционального состояния почек при нагрузке SUPRO 760 (0,5 г белка/кг идеальной массы тела) у здоровых людей (n=7)

Показатели ($\bar{X} \pm m$)	Периоды исследования			p		
	1-й	2-й	3-й	1 – 2	2 – 3	1 – 3
CCr, мл/мин	111,4±9,8	125,1±14,7	115,6±15,9	–	–	–
Us, мл/мин	1,66±0,43	2,69±0,57	1,90±0,35	–	–	–
UDUr, ммоль/2 ч	36,1±5,55	44,8±4,93	44,4±4,0	–	–	–
UDK, ммоль/2 ч	8,59±1,29	10,79±1,45	9,79±2,06	–	–	–
UDNa, ммоль/2 ч	18,2±3,05	18,9±2,28	15,1±2,09	–	0,022	–
UDCa, ммоль/2 ч	0,29±0,06	0,41±0,06	0,31±0,06	0,035	–	–
UDCl, ммоль/2 ч	21,8±3,34	24,0±3,22	18,1±2,58	–	0,022	–
UDP, ммоль/2 ч	2,21±0,46	3,13±0,37	2,65±0,35	–	–	–
UDosm, ммоль/2 ч	87,2±13,2	103,1±10,5	102,9±16,0	–	–	–

ко-нибудь отчетливых изменений клиренса креатинина при острых нагрузках у здоровых людей. Это укрепляет предположение о целесообразности включения белковых соевых изолятов в лечебное питание больных с ХПН в диализном периоде. Причины меньшей гемодинамической нагрузки на почку при потреблении растительных белков остаются неясными. Механизмы развития «послебелковой» гиперперфузии/гиперфилтрации могут обсуждаться только на уровне гипотез, пока не имеющих четких экспериментальных подтверждений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Голубев А.Г. Молекула года // Международные мед. обзоры.—1993.— Т. 1, № 2.—С. 128—132.
2. Кучер А.Г. Проблемы лечебного питания у больных с хронической почечной недостаточностью // Нефрология.— 1997.— Т.1, №1.—С. 39—46.
3. Кучер А.Г., Есаян А.М., Шишкина Л.И. и др. Влияние нагрузок растительным и животным белком на функциональное состояние почек у здоровых людей // Нефрология.— 1997.—Т. 1, № 2.—С. 79—84.
4. Рентц Дун Б., Андерсон Ш., Бреннер Б. Гемодинамические основы прогрессирования почечных болезней // Современная нефрология. II Международный нефрологический семинар.—М., 1997.— С. 162—172.
5. Рогов В.А., Кутырина И.М., Тареева И.Е. и др. Функциональный резерв почек при нефротическом синдроме // Тер. арх.—1990.—№ 6.—С. 55—58.
7. Bankir L., Ahloulay M., Bouby N. et al. Is the process of urinary urea concentration responsible for a high glomerular concentration rate? // J. Amer. Soc. Nephrol.—1993.—Vol. 4, № 5.—P. 1091—1103.
8. De Santo N.G., Anastasio P., Cirillo M. et al. Sequential analysis of variation in glomerular filtration rate to calculate the haemodynamic response to meal meat // Nephrol. Dial. Transplant.— 1995.— Vol. 10, № 9.—P. 1629—1636.
9. Heidland A., Sebekova K., Ling H. Effect of low-protein diets on renal disease: are non-haemodynamic factors involved // Nephrol. Dial. Trasplant.— 1995.— Vol. 10, № 9.— P. 1512—1514.
10. Klahr S. Prevention of progression of nephropathy // Nephrol. Dial. Transplant.— 1997.—Vol. 12, Suppl.2.— P. 63—66.
11. Mashio G. Low-protein diet and progression of renal disease: an endless story // Nephrol. Dial. Transplant.— 1995.— Vol. 10, № 10.—P. 1797—1800.
12. Mizuri S., Hayashi I., Ozawa T. et al. Effects of oral protein load on glomerular filtration rate in healthy controls and nephrotic patients // Nephron.— 1988.— Vol. 48, № 2.— P.101—106.
13. Niva T., Nomura T., Sugiyama S. et al. The protein metabolite hypothesis, a model for the progression of renal failure: an oral adsorbent lowers indoxyl sulfate levels in undialyzed uremic patients // Kidney Int.—1997.—Vol. 52, Suppl. 62.— P. S23—S28.
14. Rambauek M., Zeier M., Ritz E. Diätetik und Ernährungsrichtlinien bei Nierenkrankheiten // Z. Arz. Fortbil.— 1993.—87eg, № 4.—S.315—322.
15. Steinhausen M., Enlich K. Control of renal microcirculation // Nephrol. Dial. Transplant.— 1995.— Vol. 10, № 9.— P. 1559—1564.

© Коллектив авторов, 1998
УДК 612.12:616.61

Ф.А.Тугушева, В.В.Козлов, И.М.Зубина

ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ ОТДЕЛЬНЫМИ ВОДОРАСТВОРИМЫМИ КОМПОНЕНТАМИ СИСТЕМЫ АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ КРОВИ БОЛЬНЫХ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПОЧЕК

F.A.Tugusheva, V.V.Kozlov, I.M.Zubina

THE INTERCONNECTIONS BETWEEN THE WATER-SOLUBLE COMPONENTS OF THE ANTIOXIDANT SYSTEM OF BLOOD IN PATIENTS WITH RENAL DISEASES

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

РЕФЕРАТ

Цель настоящей работы – анализ содержания белковых и тиоловых компонентов, входящих в состав водорастворимого фланга системы антиоксидантной защиты (АОЗ) плазмы и эритроцитов больных с заболеваниями почек. Кроме того, изучена взаимосвязь этих параметров между собой и с некоторыми показателями клинического течения основного заболевания. Анализировали уровни восстановленных тиолов плазмы и эритроцитов, небелковые восстановленные тиолы эритроцитов, каталазная и общая пероксидазная активности, уровни общего белка плазмы и красных кровяных клеток. Все показатели определяли с помощью стандартных биохимических методик, а результаты анализировали методами описательной статистики, корреляционного и факторного анализов. У всех больных найдены значительные нарушения в белково-тиоловом звене системы АОЗ, причем параметры плазмы находятся в тесной взаимосвязи с отдельными факторами симптомокомплекса – нефротический синдром, а показатели эритроцитов – с параметрами, характеризующими функцию почек. Выявлены множественные линейные и нелинейные корреляции между компонентами плазмы и эритроцитов, которые позволили объединить все параметры в единую систему. Обращает на себя внимание, однако, наличие только положительных корреляционных связей между отдельными показателями. Полученные результаты свидетельствуют о том, что для нормального функционирования белково-тиолового фланга системы АОЗ клеток необходимо поддерживать достаточный уровень восстановленных тиолов и общего белка плазмы.

Ключевые слова: система антиоксидантной защиты крови, тиолы, нефротический синдром, хроническая почечная недостаточность.

ABSTRACT

The aim of the study was to determine the content of the protein and thiol components of plasma and erythrocytes in patients with renal diseases. The interconnections between these water-soluble parameters of the antioxidant system (AOS) and some indices of the clinical course of the renal disease were also studied. The levels of the reduced thiols and total protein of plasma and erythrocytes, the content of the non-protein reduced thiols of erythrocytes, the catalase and total peroxidase activities of the blood were included in the analysis. All the indices were determined with the help of the standard biochemical methods. The results were analyzed by the methods of descriptive statistics, correlation and factor analyses. Considerable disturbances were found in the content of protein and thiol parameters of the AOS in all the patients, the plasma parameters being closely interconnected with the clinical signs of the nephrotic syndrome, while the parameters of erythrocytes – with the indices which characterize the renal function. Multiple linear and nonlinear correlations between the components of plasma and erythrocytes have been revealed which allow all the parameters to be united in a single system. However there are only positive correlations between the parameters. The data obtained show that the sufficient level of the reduced thiols and the total protein of plasma are essential for the normal work of the water-soluble components of the AOS of the cells.

Key words: antioxidant system, thiol, nephrotic syndrome, chronic renal failure.

ВВЕДЕНИЕ

Течение хронических заболеваний почек (в первую очередь — хронического гломеруло-нефрита) обычно сопровождается многообразными и грубыми нарушениями обмена липидов. Важным звеном этих нарушений является избыточная стимуляция перекисного окисления липидов в крови и тканях организма больного. Чрезмерной стимуляции не может адекватно сопротивляться система антиоксидантной защиты (АОЗ). Подобно любой другой защитной системе, АОЗ состоит из множества низко- и высокомолекулярных компонентов, ограничивающих липопероксидацию практически на всех этапах. В состав АОЗ входят как липидрастворимые, так и водорастворимые соединения, которые занимают в АОЗ особое положение [2, 9]. В составе последних есть акцепторы супероксиданиона (аминокислоты метионин и цистеин), факторы обезвреживания токсических продуктов (ферменты — супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза) и кофакторы, необходимые для успешной работы защитных ферментов (глутатион), а также тиолсодержащие белки, которые, по некоторым данным, даже более реактивны по отношению к свободным радикалам, чем основной низкомолекулярный антиоксидант — восстановленный глутатион. Как видно из приведенного перечня, водорастворимые факторы составляют основную часть системы АОЗ и являются либо белками, либо тиолсодержащими или тиолзависимыми соединениями. Поэтому многие исследователи считают, что водорастворимый фланг системы АОЗ занимает особое и, во многих отношениях, ведущее место в механизмах АОЗ, в первую очередь благодаря уникальным химическим антиокислительным свойствам тиолов [2, 9].

Целью настоящей работы стал анализ взаимосвязи отдельных параметров водорастворимого звена системы АОЗ крови больных с заболеваниями почек между собой и с некоторыми показателями клинического течения основного заболевания.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Материалом для анализа стали данные, полученные при изучении крови 365 больных с заболеваниями почек. В 295 случаях больным был поставлен диагноз хронический гломеруло-нефрит (морфологическая верификация проведена 233 пациентам, у 92 больных выявлен нефротический синдром, а у 153 — нарушение функции почек). Второй по численности группой больных были пациенты с хроническим первичным пиелонефритом (всего 40 больных).

Из всех изученных нами параметров выделены уровни водорастворимых компонентов системы АОЗ: содержание общего белка и сульфгидрильных групп плазмы и эритроцитов (ОБпл. и ОБэр., Т-SHпл. и Т-SHэр., соответственно), небелковых сульфгидрильных групп эритроцитов (NP-SHэр.), уровни общей пероксидазной (ОПА) и каталазной (КАТ) активности. Все перечисленные выше параметры определяли с помощью стандартных биохимических методик, а полученные результаты анализировали с помощью методов описательной статистики, корреляционного и факторного анализов.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В своих предыдущих исследованиях мы показали, что у всех больных с заболеваниями почек имеются значительные нарушения в анализируемом водорастворимом звене системы АОЗ, который представлен в первую очередь тиоловыми и белковыми компонентами [10, 11]. Так, отмечено значительное снижение Т-SHпл. и ОПА, падение активности КАТ по мере нарушения функции почек и снижение ОБпл. на фоне развертывания картины нефротического синдрома (НС). Мы установили, что параметры плазмы находятся в тесной взаимосвязи, главным образом, с факторами, входящими в симптомокомплекс НС (суточная потеря белка, уровни общего холестерина и триглицеридов). В это же время показатели эритроцитов наиболее тесно коррелируют с параметрами, характеризующими функцию почек. В табл. 1 и 2 суммированы данные, касающиеся взаимозависимости тиоловых и белковых факторов крови и показателей, характеризующих функцию почек и симптомокомплекс НС. Интересно отметить, что наиболее многообразные и прочные связи с критериями ХПН найдены в блоке, состоящем из Т-SHэр., ОПА и КАТ, т. е. в группе водорастворимых факторов, обеспечивающих адекватную защиту клеток от выхода из-под контроля процессов ПОЛ. Наиболее чувствительным звеном в данном блоке факторов АОЗ является КАТ, активность которой уменьшается по мере нарастания тяжести ХПН. Результаты двухфакторного дисперсионного анализа также подтвердили, что уровни активности КАТ ($F=5,93$; $\eta^2=0,14$; $p<0,0045$) и ОПА ($F=3,59$; $\eta^2=0,07$; $p<0,0303$) определяются стадией ХПН.

Следует отметить, что такие критерии, как морфологическая форма основного заболевания, длительность и тип его течения, вариант лечения, пол, возраст больного и т.п. не вносят принципиальных изменений в характер нарушений, что дает нам право анализировать суммарные данные, полученные на всей совокупности больных.

Корреляционный анализ среди параметров изучаемой системы позволил выявить множество линейных и нелинейных зависимостей раздельно между параметрами плазмы, отдельными параметрами эритроцитов, а также между компонентами плазмы и эритроцитов (табл. 3). Величины коэффициентов корреляции колеблются в пределах 0,12–0,36, однако большое число наблюдений и достоверность величин коэффициентов корреляции делают надежность взаимозависимости очень высокой. Обращает на себя внимание положительный знак величин коэффициентов линейной корреляции и множественность связей между компонентами.

На следующем этапе изученные параметры были подвергнуты многофакторному анализу. Анализ показал, что все параметры структурированы в систему, основу которой составляют 4 фактора, объединяющие в единое целое белково-тиоловые соединения на 74%. В табл. 4 представлен структурный состав этих наиболее значимых факторов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Наши собственные данные, в том числе по изучению водорастворимых параметров системы АОЗ крови больных с заболеваниями почек, неоднократно описаны нами в печати [10, 11]. Полученные нами результаты достаточно хорошо согласуются с данными литературы. Так, в работах других авторов описано снижение активностей ферментов системы АОЗ (каталазы, глутатионпероксидазы, супероксиддисмутаза) в эритроцитах больных, особенно на стадии нарушения функции почек (ХПН) [1, 5, 12, 13, 15, 16, 18]. Выявленное нами снижение общего уровня восстановленных тиолов плазмы крови найдено также и в других лабораториях, причем, как и в наших исследованиях, не только на стадии ХПН [14, 16], но даже у больных с изолированным мочевым синдромом [6]. Некоторые авторы расценивают белки и витамины плазмы крови в качестве первой линии защиты от окислителей, а падение уровня восстановленных тиолов белковой природы — не зависящим от уменьшения концентрации общего белка и альбумина [14]. Что же касается содержания общих и небелковых сульфгидрильных групп эритро-

цитов, то литературные данные неоднозначны. Одни авторы считают, что в доазотемической стадии заболеваний почек уровень восстановленных тиолов в красных кровяных клетках повышен [8], а на стадии ХПН их содержание снижается. Первое утверждение опровергают данные В.А.Жмурова и соавт. [5]: у детей с нефритами и сохранной функцией почек найдено полуторакратное снижение восстановленного глутатиона. Ю.И.Гринштейн и Г.П.Андреанова [4] нашли постепенное падение восстановленных тиолов в эритроцитах по мере прогрессирования ХПН. В то же время другие исследователи у больных с ХПН III на регулярном гемодиализе обнаружили достоверное увеличение общего содержания восстановленных тиолов в эритроцитах [16]. Наши собственные исследования не выявили достоверных различий в содержании общих и небелковых сульфгидрильных групп между различными группами больных.

Очень важно, что наиболее значительные изменения величин параметров системы АОЗ белковой и тиоловой природы появляются при развертывании клинической картины НС и при вступлении заболевания почек в стадию ХПН. Причем при НС наиболее яркие нарушения наблюдаются в плазме, а показатели эритроцитов преимущественно реагируют на появление и степень выраженности азотемии. В последнем случае можно говорить о том, что токсические

Таблица 1

Величины коэффициентов корреляции между параметрами, характеризующими степень нарушения функции почек, и белково-тиоловыми факторами плазмы и эритроцитов крови больных (в скобках указано число наблюдений, прочерк означает отсутствие корреляционной связи)

Показатель	Стадия ХПН (по классификации С.И.Рябова и Б.Б.Бондаренко)	Величина клубочковой фильтрации, мл/мин	Уровень креатинина плазмы, ммоль/л	Уровень мочевины плазмы, ммоль/л
T-SH _{пл.} , мкмоль/мл	—	—	—	—
ОБ _{пл.} , г/л	+0,16 (351) p<0,003	–0,14 (286) p<0,015	+0,19 (328) p<0,001	+0,17 (309) p<0,003
T-SH _{эр.} , мкмоль/мл	–0,14 (306) p<0,013	+0,14 (244) p<0,034	–0,15 (283) p<0,010	–0,14 (263) p<0,026
NP-SH _{эр.} , мкмоль/мл	—	—	—	—
ОБ _{эр.} , г/л	—	+0,19 (289) p<0,001	—	—
ОПА, мкмоль/ (мин · г Hb)	–0,18 (119) p<0,049	—	–0,22 (108) p<0,024	–0,23 (105) p<0,021
КАТ, кмоль/ (ч · л)	–0,35 (89) p<0,001	+0,35 (85) p<0,001	–0,41 (87) p<0,000	–0,36 (83) p<0,001

эффекты, связанные с избыточной липопероксидацией, на стадии ХПН выходят на качественно новый уровень, и картину нарушений, происходящих в эритроцитах, можно перенести и на другие ткани. Все белковые и тиоловые компоненты (кроме NP-SHэр.) однонаправленно реагируют на нарастание азотемии. Сле-

довательно, по мере прогрессирования ХПН белково-тиоловое звено системы АОЗ становится все более несостоятельным, что может стать причиной функциональной неполноценности и преждевременной гибели клеток.

Как уже было указано, главной задачей настоящего исследования стало выявление взаи-

мосвязей между отдельными тиоловыми и белковыми параметрами системы АОЗ.

Приведенные выше данные доказывают, что между отдельными показателями плазмы, между отдельными показателями эритроцитов, а также между параметрами плазмы и эритроцитов существуют множественные линейные и нелинейные зависимости. Важно отметить, что все коэффициенты линейной корреляции имеют положительный знак. Это позволяет предположить возможность обмена между плазмой и красными кровяными клетками. В качестве дополнительного доказательства данного утверждения приведем результаты факторного анализа (см. табл. 4). Анализ выявил, что в случае двух факторов (факторы 2 и 3) последние объединяют в своем составе как показатель плазмы, так и параметр эритроцитов. Следовательно, с большой долей уверенности можно говорить об их взаимосвязи на метаболическом уровне. С другой стороны, выявление только положительных линейных корреляций доказывает синхронность и однонаправленность изменений в плазме и эритроцитах. На основании полученных данных, мы предлагаем схему взаимосвязи между отдельными параметрами плазмы и эритроцитов крови больных с заболеваниями почек. Эта схема наглядно демонстрирует множественные зависимости между отдельными компонентами изучаемой системы, а также некоторую обособлен-

Таблица 2

Величины коэффициентов корреляции между параметрами, входящими в симптомокомплекс нефротического синдрома, и белково-тиоловыми факторами плазмы и эритроцитов крови больных с заболеваниями почек (в скобках указано число наблюдений, прочерк означает отсутствие корреляционной связи)

Показатели	НС(+)/НС(-)	Триглицериды плазмы, ммоль/л	Холестерин плазмы, ммоль/л	Суточная потеря белка с мочой, г/сут	Альбумин плазмы, г/л
T-SHпл., мкмоль/мл	-0,27 (309) p<0,000	-	-0,24 (272) p<0,000	-0,27 (295) p<0,000	+0,46 (201) p<0,000
ОБпл., г/л	-0,23 (347) p<0,000	-	-0,26 (291) p<0,000	-	+0,29 (234) p<0,000
T-SHэр., мкмоль/мл	-	+0,16 (169) p<0,039	-	-	-
NP-SHэр., мкмоль/мл	-	-	+0,14 (268) p<0,023	-	-
ОБэр., г/л	-	-	-	-	+0,22 (233) p<0,001
ОПА, мкмоль/ (мин · г Hb)	-	-	-	-	-
КАТ, кмоль/ (ч · л)	-	-	-	-	-

Таблица 3

Взаимосвязь белково-тиоловых компонентов плазмы и эритроцитов крови больных с заболеваниями почек, оцениваемая по величинам коэффициентов линейной корреляции и коэффициентов ранговой корреляции Спирмена

Показатели плазмы	Показатели эритроцитов	Величины коэффициентов линейной корреляции		Величины коэффициентов ранговой корреляции Спирмена		Число наблюдений
		r	p	rs	p	
T-SHпл.	ОБпл.	+0,22	<0,0001	0,26	<0,0000	303
	T-SHэр.	+0,23	<0,0001	0,22	<0,0001	297
	NP-SHэр.	+0,25	<0,0000	0,16	<0,0054	302
	ОБэр.	+0,15	<0,0066	0,15	<0,0102	309
ОБпл.	ОБэр.	+0,35	<0,0000	0,33	<0,0000	348
	NP-SHэр.	+0,12	<0,0306	0,18	<0,0019	305
	ОБэр.	+0,12	<0,0448	0,17	<0,0033	301
	КАТ	+0,36	<0,0075	0,36	<0,0081	54
ОБэр.	КАТ	+0,27	<0,0103	0,25	<0,0203	87
	NP-SHэр.	-	-	0,13	<0,0260	306
КАТ	ОПА	-	-	0,35	<0,0069	59

ность положения ОПА в ней. Дополнительным подтверждением этого служат данные факторного анализа (см. табл. 4).

Среди прочих водорастворимых показателей системы АОЗ мы включили в анализ суммарные уровни общего белка плазмы и эритроцитов крови. Основанием для этого стали данные, свидетельствующие о наличии у сывороточных белков защитного и антиоксидантного действия. Так, альфа-2- и бета-глобулины сыворотки защищают свободные ненасыщенные жирные кислоты при их транспорте кровью из жировой ткани [7], а церулоплазмин, иммуноглобулины класса G, альбумин и трансферрин защищают эритроциты от окисления активными формами кислорода [3]. Эти данные даже позволили авторам считать альбумин, иммуноглобулины класса G и церулоплазмин элементами «антиокислительной буферной системы» на уровне эритроцитов. Мы включили в анализ уровень общего белка плазмы, а не содержание отдельных белковых компонентов. Чтобы доказать правомерность такого подхода, нами проведен дополнительный корреляционный анализ, в который включены уровень альбумина как одного из участников «антиокислительной буферной системы» и изученные нами параметры. Найдено, что концентрация альбумина находится в прямой положительной взаимосвязи с содержанием Т-SHпл. ($r=+0,460$; $n=201$; $p<0,000$), ОБпл. ($r=+0,29$; $n=234$; $p<0,000$) и ОБэр. ($r=+0,222$; $n=233$; $p<0,000$) и, следовательно, опосредованно с белковыми и тиоловыми показателями водорастворимого звена системы АОЗ эритроцитов подобно суммарному уровню ОБпл.

Таким образом, проведенные исследования выявили тесную связь между белковыми и тиоловыми параметрами плазмы и эритроцитов, а также их зависимость от особенностей клинического течения основного заболевания почек. Эти показатели вносят значительный вклад в общую емкость системы АОЗ за счет высокой антиокислительной активности тиолов (как антирадикальной, так и антиперекисной). Однако, несмотря на это, система имеет один существенный недостаток: наличие только положительных корреляционных связей между отдельными показателями приводит к однонаправленным сдвигам параметров плазмы и эритроцитов. Следовательно, нормализация содержания белков и тиолов плазмы благотворно скажется на состоянии этого звена системы АОЗ эритроцитов, но справедливо будет и обратное рассуждение. Начиная обсуждение результатов, мы привели собственные данные, полученные при исследовании крови больных с заболеваниями почек, говорящие об истощении восстановленных тиолов плазмы, что сопровождается

Таблица 4

**Результаты многофакторного анализа
белково-тиоловых компонентов плазмы
и эритроцитов крови больных с заболеваниями почек**

№ фактора	Состав фактора	Вклад в структуру, %	Модуль факторной нагрузки
1	T-SHэр. КАТ	26,2	0,8623 0,7435
2	T-SHпл. NP-SHэр.	19,4	0,6471 0,8729
3	ОБпл. ОБэр.	16,4	0,8508 0,7338
4	ОПА	12,9	0,9780

падением активностей защитных ферментов (ОПА и КАТ) при сохранном уровне общих и небелковых сульфидрильных групп эритроцитов. Можно предположить, что в поддержании адекватного уровня тиолов клеток важную роль играют также другие (липидастворимые) компоненты системы АОЗ, в частности, альфа-токоферол. Это тем более вероятно, что уже доказано участие альфа-токоферола в поддержании необходимого уровня восстановленного глутатиона [17].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, основным выводом настоящей работы является то, насколько важно поддержание достаточного уровня восстановленных тиолов и белка плазмы крови для нормального функционирования белково-тиоловых факторов системы АОЗ клеток на модели эритроцитов. Это служит дополнительным доказательством целесообразности включения в схемы терапии больных с заболеваниями почек препара-

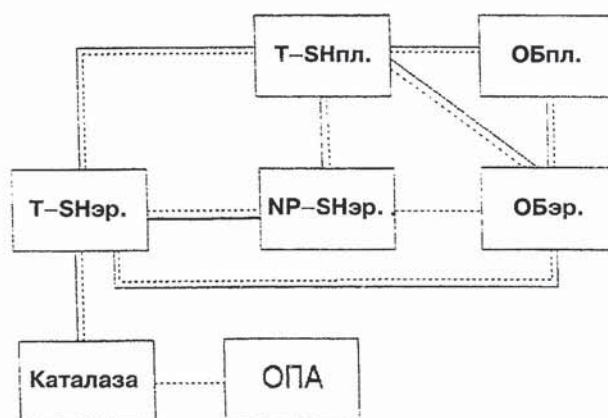


Схема взаимосвязей между отдельными водорастворимыми параметрами системы антиоксидантной защиты плазмы и эритроцитов крови больных с заболеваниями почек (сплошная линия — наличие прямой корреляционной зависимости, пунктирная линия — наличие нелинейной зависимости).

тов с антиоксидантным действием, в том числе тех, что могут вмешиваться в тиоловое звено системы АОЗ (тиосульфат натрия, унитиол, серосодержащие аминокислоты), особенно на стадии нарушения функции почек.

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. Бурлакова Е.Б., Иваненко Г.Ф., Конрадов А.А. и др. Исследование связи между количеством сульфгидрильных групп и уровнем антиокислительной активности липидов органов у индивидуальных животных разных видов // Радиобиология.—1982.—Т. 22, вып. 3.—С. 301—306.
3. Говорова Н.Ю., Шаронов Б.П., Лызлова С.Н. Окислительное повреждение эритроцитов миелопероксидазой. Защитное действие сывороточных белков // Бюл.экспер. биол.—1989.—№ 4.—С. 428—430.
4. Гринштейн Ю.И., Андрианова Г.П. Состояние антиоксидантной системы и свободнорадикальное окисление липидов // Тер. арх.—1988.—№ 6.—С. 54—56.
5. Жмуров В.А., Крылов В.И., Петрушина А.Д. Влияние антиоксидантов и мисклерона на процессы дестабилизации клеточных мембран при нефритах у детей // Вопр. мед. химии.—1987.—Т. 33, № 1.—С. 40—43.
6. Зиц С.В. Определение тиол-дисульфидного равновесия в крови методом кулонометрического титрования // Лаб. дело.—1991.—№ 8.—С. 33—35.
7. Плацер З., Веселкова А., Слабохова З. О природе торможения окисления жирных кислот в животном организме // Вопр. питания.—1964.—№ 6.—С. 30—33.
8. Рахов Д.А., Юданова Л.С., Рубин В.И. Функциональные свойства мембран у больных хроническим гломеруло-нефритом // Урол. нефрол.—1992.—№ 4—6.—С. 31—33.
9. Соколовский В.В. Тиолдисульфидное соотношение крови как показатель состояния неспецифической резистентности организма: Учебное пособие.—СПб., 1996.—С. 4—14.
10. Тугушева Ф.А. Показатели интенсивности липопер-оксидации и антиоксидантной защиты крови больных гломе-рулонефритом на фоне нарушения функции почек // Проб-лемы ХПН. Конференция нефрологов Северо-Запада Рос-сии, 4-я: Материалы.—Иматра, 1995.—С. 87—93.
11. Тугушева Ф.А., Куликова А.И., Зубина И.М., Сазо-нец Г.И. Взаимосвязь липопероксидации с клинико- лабора-торными показателями у больных с заболеваниями почек на фоне нефротического синдрома // Нефрология. Рабочее со-вещание нефрологов Северо-Запада России: Сборник ма-териалов.—СПб., 1996.—С. 48—52.
12. Blum M., Iscovich E., Ilan X. et al. The oxygen free radical intermediates scavenger system in dialysis patients // Congress of the European Renal Association and European Dialysis and Transplant Association, XXVIIth: Abstracts.—Vienna (Austria, September 5-8, 1990), 1990.—P. 116.
13. Cristol J.-P., Bosc J.-Y., Badiou S. et al. Erythropoietin and oxidative stress in haemodialysis: beneficial effects of vita-min E supplementation // Nephrol. Dial. Transplant.—1997.—Vol. 12, № 11.—P. 2312—2317.
14. DeMarchi S., Cecchin E., Bortolotti N. et al. Reduction of plasma chain-breaking antioxidants in renal failure // Congress of the European Renal Association and European Dialysis and Transplant Association, XXXIVth: Abstracts.—Amsterdam (the Netherlands, June 18—21, 1996), 1996.—P. 193.
15. Durak I., Akyol O., Basesme E. et al. Reduced erythro-cyte defence mechanisms against free radical toxicity in patients with chronic renal failure // Nephron.—1994.—Vol. 66, № 1.—P. 76—80.
16. Mimic-Oka J., Simic S., Simic T. et al. Renal transplan-tation improves plasma and red blood cell antioxidant status // Congress of the European Renal Association and European Dialysis and Transplant Association, XXXVth: Abstracts.—Geneva (Switzerland, September 21—24, 1997), 1997.—P. 198.
17. Pascoe G.A., Fariss M.W., Olafsdottir K., Reed G.J. A role of vitamin E in protection against cell injury. Maintenance of intracellular glutathion precursors and biosynthesis // Europ. J. Biochem.—1987.—Vol. 166, № 1.—P. 241—247.
18. Zima T., Stipek S., Crkovski J. et al. Antioxidant enzymes — superoxidedismutase and glutathion peroxidase — in haemodialysed and CAPD patients // Congress of the European Renal Association and European Dialysis and Transplant Association, XXXIIIrd: Abstracts.—Madrid (Spain, July 2—6, 1995), 1995.—P. 445.

© Коллектив авторов. 1998
УДК 616.611-002-07-08

С. Кодра, М. Барбуллуши, А. Короши, М. Тасе

МЕМБРАНОЗНО-ПРОЛИФЕРАТИВНЫЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ (КЛИНИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И ХАРАКТЕР ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ПО ДАННЫМ НАБЛЮДЕНИЯ 40 БОЛЬНЫХ)

S. Kodra, M.V. Barbullushi, A. Koroshi, M. Tase

MEMBRANOPROLIFERATIVE GLOMERULONEPHRITIS (CLINICO-BIOLOGICAL FEATURES AND TYPE OF ITS PROGRESSION BY THE DATA OF 40 CASES)

Отделение нефрологии Университетского Медицинского центра, Тирана, Албания

РЕФЕРАТ

Мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит (МПГН) — первичное хроническое заболевание клубочков почек, отнесенное к группе пролиферативных гломерулярных заболеваний. Для оценки исхода и прогностических критериев были обследованы 40 пациентов с биопсийно доказанным МПГН. Средний возраст больных — 27 лет (от 14 до 60). Соотношение мужчины:женщины — 2:1. У всех пациентов предполагали первичный МПГН. Эпизоды инфекции предшествовали первым проявлениям почечной патологии в 37% случаев. Протеинурия выявлялась у всех пациентов, тогда как нефротический синдром наблюдался у 65% (24 пациента) больных. Микро- и макрогематурия присутствовала в 92% случаев. Первоначально гипертензия имела место у 40% (15) больных, однако только 5 из них получали антигипертензивную терапию. Анемия была выявлена у 52% больных, у половины из них клинически ничем не проявлялась. Азотемия (креатинин сыворотки крови более 1,5 мг/дл) на момент биопсии была обнаружена в 16% (6). Уровень С3 был снижен в 70% случаев. Морфологические варианты МПГН были представлены: I тип — 24 случая (65%), II тип — 13 случаев (35%). Таким образом, заболеваемость МПГН в Албании остается высокой, что связано с инфекциями. При этом наблюдается высокая частота макрогематурии. МПГН является наиболее частым вариантом первичного хронического гломерулонефрита.

Ключевые слова: мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит, нефротический синдром, нефритический синдром.

ABSTRACT

Membranoproliferative glomerulonephritis (MPGN) is a primary chronic glomerular disease which is included in the proliferative group of glomerular diseases. The outcomes and prognostic indicators were estimated in 40 patients with biopsy confirmed MPGN. Mean age of the patients was 27 years (from 14 to 60 years). The male/female ratio was 2:1. All the patients were suspected to have primary MPGN. The episodes of infection preceded the first symptoms of renal disease in 37% of the cases. Proteinuria was diagnosed in all the patients while the nephrotic syndrome was noted in 65% (24 cases). Haematuria (micro and macro) was present in 92% of the cases. Initial hypertension occurred in 40% (15 patients) whereas only 5 patients had hypertension requiring treatment. Anemia was found in 52%, in half of them there were no clinical signs of it. Positive rates of azotemia (Cr > 1,5 mg/100 ml) at the time of biopsy were found in 16% (6 patients). The level of C3 was low in 70% of the cases. The morphological variants of MPGN were as follows: type I — 24 cases (65%) and type II — 13 cases (35%). So, the incidence of MPGN in Albania remains high which is probably due to infections, high incidence of macroscopic hematuria being observed. MPGN is the most common form among chronic primary forms of glomerulonephritis.

Key words: membranoproliferative glomerulonephritis, nephrotic syndrome, nephritic syndrome.

ВВЕДЕНИЕ

Мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит (МПГН) — это первичное хроническое заболевание клубочков почек, отнесенное к группе пролиферативных гломерулярных заболеваний [1, 2]. Главными морфологическими особенностями данного заболевания являются пролиферация мезангиальных клеток и расширение мезангиального матрикса в сочетании с повреждением стенок капилляров клубочка [3, 6].

Термин МПГН используется с 1962 г. Он отражает патологию капиллярной стенки, связанную с отложением иммунных комплексов в субэпителиальной, субэндотелиальной и интрамембранозной частях базальной мембраны [3, 4, 6]. Некоторые авторы предпочитают использовать термин мезангиокапиллярный гломерулонефрит [5, 7, 8]. Причина этого в том, что описанные выше изменения чаще связаны с вращением мезангиальной ткани в стенку капилляра клубочка, что проявляется ее утолщением. Мы предпочитаем термин МПГН, так как он наиболее широко представляет все формы с мезангиальной пролиферацией и расширением мезангиального пространства вокруг и внутри капиллярных стенок.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Мы наблюдали 40 пациентов с МПГН, которых хотя бы однажды госпитализировали в нашу клинику. Диагноз основывался на комплексе анамнестических, клинико-биологических и морфологических характеристик заболевания.

Все пациенты, внесенные в протокол исследования, были подобраны в строгом соответствии с морфологическими критериями на основе оптической микроскопии. Все случаи с биологическими или клиническими признаками системного заболевания были исключены из исследования.

В протокол было включено следующее:

а) подробное клиническое обследование: возраст пациента на момент начала заболевания, пол, как было диагностировано заболевание, точное время начала артериальной гипертензии (АГ) и (или) хронической почечной недостаточности (ХПН), личный и семейный инфекционный и аллергологический анамнез и т. д.;

б) клинико-биохимические исследования: анализы периферической крови, лейкоцитарной формулы, суточная потеря белка, подсчет клеточных элементов в моче по Аддису, общий белок и белковые фракции крови, уровень креатинина и мочевины крови, клубочковая фильтрация, липидный спектр, иммуноэлект-

рофорез белков (у 14 пациентов), LE-клетки, Waler—Rose, Гамма-Латекс, Hbs антиген, общий сывороточный комплемент. Все исследования производились несколько раз;

в) гистологическое исследование: всем пациентам была выполнена чрескожная биопсия почки. Гистологическое исследование биопсийного материала проводилось с помощью оптической микроскопии;

г) лечение: 30 пациентов получали один или более медикаментозный препарат;

е) исход и прогноз: оценка исхода и прогноза у пациентов осуществлялась периодически амбулаторно и во время повторных госпитализаций. Принимались во внимание такие важные клинические данные как АГ, отеки и т.д.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний возраст начала заболевания — 27 лет, более 80% пациентов были моложе 30 лет, тогда как медиана этого показателя оказалась на уровне 22 лет (от 12 до 60 лет). Соотношение полов было следующим М:Ж — 2:1 ($p < 0,01$). Мужчины оказались старше (медиана — 23 года), чем женщины (медиана — 20 лет). Анамнез выявил повторяющиеся эпизоды инфекций до клинических проявлений патологии почек у 37% больных. У 65% больных гломерулонефрит был обнаружен во время или после инфекционного заболевания. Более половины данных инфекций относились к верхним дыхательным путям. Наблюдался скрытый период длительностью менее 7 дней от начала инфекции верхних дыхательных путей до появления почечных симптомов. Мы обнаружили высокий титр антистрептолизина О (АСЛО) у 11 пациентов. Не найдено особенностей в анамнезе жизни и семейном анамнезе, однако у одного пациента гломерулонефрит развился после гиподистрофии, которой больной страдал несколько лет назад. Начало клинической манифестации было представлено большим числом симптомов. Первоначально около 90% больных имели один или два из следующих трех важнейших клинических проявлений: нефротический синдром (37,5% пациентов), нефритический синдром (30%), макрогематурия (20%).

Мы, имея в виду комбинированный нефротическо-нефритический синдром, считаем необходимым подчеркнуть, что нефротический синдром часто сочетался с нефритическим.

Согласно нашим данным (табл. 1), 100% больных на момент обнаружения заболевания имели различный уровень протеинурии, что учитывалось при диагностике нефротического и(или) нефритического синдромов. У 92% больных наблюдалась макро- или микрогематурия.

70% пациентов страдали отеками, что чаще, но не всегда, при нефротическом или нефритическом синдромах. Более половины наших пациентов имели персистирующую транзиторную АГ и около половины — анемию, в большинстве случаев не связанную с ХПН. Боли в пояснице, дизурия, повышение температуры тела и т.д. встречались редко.

Протеинурия выявлялась у всех пациентов. У большинства уровень протеинурии не превышал 5 г/сут, в четверти случаев обнаруживался высокий уровень протеинурии (более 5 г/сут), а у 3 больных экскреция белка составила менее 1 г/сут. Стоит отметить, что протеинурия не была стабильной у одних и тех же пациентов в повторных анализах. У всех протеинурия была неселективной. В 90% выявлялись те или иные уровни гематурии. Макрогематурия наблюдалась у 8 пациентов и у 1 из них данный эпизод повторился. У 15 больных количество выделяемых эритроцитов достигало 100 000 в 1 мин. У половины больных с гематурией наблюдалась также лейкоцитурия, однако ее уровень был всегда ниже гематурии. Лейкоцитурия не была связана с инфекцией мочевыводящих путей.

У 26 пациентов наблюдался нефротический синдром: либо в постоянной, либо в транзиторной форме. В 52,5% случаев имелась различного уровня анемия, причем в половине случаев не связанная с ХПН. Анемия была нормохромной, без признаков гемолиза или иммунной природы. В некоторых случаях анемия сочеталась с сидеропенией. У 70% больных была повышена СОЭ, у большинства из них в дальнейшем прогрессировала ХПН, и данные пациенты были отнесены к группе, составляющей тяжелую форму МПГН.

Изменения, наблюдаемые при проведении иммуноэлектрофореза, не были специфичными. Они отражали изменение уровней иммуноглобулинов, однако без корреляции с другими клиническими и биологическими параметрами и исходом заболевания.

У всех пациентов LE-клетки и антинуклеарные антитела не обнаруживались, тест Waler—Rose был отрицательным. У 23 больных (57,5%) наблюдалось постоянное снижение уровня сывороточного комплемента, степень которого, однако, варьировала у одних и тех же пациентов при повторных исследованиях. Средний уровень комплемента составлял $58 \pm 2,5$ CH50. К моменту диагностирования заболевания у 30% больных уровень комплемента был ниже 60 CH50, а у 3 пациентов — ниже 30 CH50. У 8 пациентов мы выявили снижение C3 фракции комплемента. В процессе прогрессирования заболевания мы повторно исследовали уровень комплемента. У некоторых пациен-

Таблица 1

**Частота клинических симптомов
на момент начала заболевания**

Клинический симптом	Число случаев	Процентное отношение
Протеинурия	40/40	100
Гематурия	37/40	92,5
Отеки	28/40	70
Артериальная гипертензия	21/40	52,5
Боли в пояснице	6/40	15
Анемия	21/40	52,5
Дизурия	7/40	17,5
Почечная недостаточность	8/40	20

тов гипокомplementемия сохранялась, у других — наблюдались периоды нормализации уровня комплемента, у остальных — происходило изменение уровня комплемента от нормальных цифр к пониженным. Наибольшие изменения уровня комплемента в повторных анализах наблюдались у пациентов с изначально умеренно сниженным его содержанием. Выраженность гипокомplementемии у этих больных нарастала даже с развитием ХПН. Как показано в табл. 2, больные с нормокomplementемией были моложе больных с гипокомplementемией. У больных с гипокомplementемией чаще развивался нефротический синдром и анемия, тогда как АГ чаще встречалась у больных с нормальным уровнем комплемента.

Во всех случаях гистологического исследования биопсийного материала четко определялась классическая картина МПГН в лобулярной или полулунной форме. К концу 1985 г. длительность заболевания у данных 40 больных варьировала от 10 до 30 лет (среднее значение — 13 лет 9 мес). АГ развивалась у 34 больных

Таблица 2

**Сравнительная характеристика
клинико-лабораторных данных
по пациентам с нормо- и гипокомplementемией**

Клинический признак	ГК	НК
Пол	14 М/ 9 Ж	12 М/ 5 Ж
Возраст	29	25
Частота нефротического синдрома	16/23 (69,5%)	8/17 (47%)
Анемия	14/23 (60%)	5/17 (29%)
Артериальная гипертензия	9/23 (34,4%)	12/17 (70%)
Почечная недостаточность	5/23 (22%)	5/17 (29,4%)

Примечание. ГК — пациенты с гипокомplementемией; НК — пациенты с нормокomplementемией.

(85%), однако у 12 из них АГ явилась сопутствующей гломерулонефриту патологией. В 6 случаях АГ была выявлена до развития ХПН, у остальных больных — на фоне ХПН. Время от начала гломерулонефрита до манифестации АГ варьировало в пределах 1—9 лет. Средний возраст больных на момент обнаружения АГ составлял 35,9 лет. У двух наших пациентов АГ приобрела злокачественное течение с тяжелыми церебральными осложнениями. 28 пациентов (70%) перешли в терминальную стадию ХПН или умерли. У половины из них это случилось менее чем через 2 года от начала заболевания.

ОБСУЖДЕНИЕ

МПГН — хроническое заболевание, поражающее преимущественно мужчин молодого возраста, хотя в литературе приводятся разноречивые данные по этому поводу. Все известные нам авторы [4, 7, 9, 11, 13, 18] согласны, что заболевание может развиваться и у детей и людей пожилого возраста, однако преобладает у молодых. Самегон обнаружил, что 86% пациентов с МПГН были моложе 30 лет [7, 10, 12]. Не очень четко определена частота встречаемости заболевания. Некоторые сообщения говорят об относительной редкости заболевания и представляют цифры 2—8% от всех случаев хронического гломерулонефрита [3, 18, 20]. В других работах сообщается о том, что болезнь встречается часто, в 25% — у взрослых пациентов с гломерулонефритом [2, 15, 16, 20]. По нашим данным, МПГН — наиболее частая форма хронического первичного гломерулонефрита по данным биопсии почек.

Существует много доказательств того, что различные инфекционные агенты, в особенности стрептококки, инициируют иммунный конфликт, приводящий к развитию заболевания. Мы обнаружили у 37% наших пациентов предшествующую инфекцию и у большинства из них наблюдался повышенный уровень АСЛО. Некоторые исследователи находят не только повышенную частоту инфекций при МПГН в целом, но и особенную склонность к инфекциям при лобулярной и полулунной формах болезни [16—18]. В любом случае причинно-следственные связи между инфекциями и МПГН до сих пор не доказаны [7, 8, 12, 14]. Мы также обнаружили сходные с описаниями других авторов клинические характеристики заболевания. Общепризнанным взглядом на клиническое течение МПГН является нефротический и(или) нефритический синдром. Частота нефротического синдрома, по нашим данным, совпадает с описаниями других авторов, однако у всех наших пациентов нефротический синдром соче-

тался с какими-либо экстраренальными проявлениями почечной патологии. Как и ожидалось, наблюдаемый нами нефритический синдром с течением заболевания становится редуцированным и отличается от типичного нефритического синдрома при остром гломерулонефрите. У большинства пациентов нефротический синдром сочетался с нефритическим, более того, признаки нефритического синдрома сохранялись даже после вступления в фазу ХПН. Итак, клиническая комбинация из нефротического и нефритического синдромов с макроили микрогематурией персистирующего и прогрессирующего характера — основа клинической диагностики МПГН.

Изменения в анализах мочи не выявили каких-либо значительных специфических изменений по сравнению с другими вариантами хронического гломерулонефрита. Однако мы подчеркиваем высокий уровень гематурии и даже макроскопический ее вариант является почти облигатным симптомом у всех наших пациентов с МПГН. Анемия при МПГН носит симптоматический характер, чаще — нормоцитарная, нормохромная и связана с ХПН. Патологические механизмы ее развития до сих пор недостаточно изучены. Мы обнаружили предшествующую анемию у больных с гипоккомплементемическими формами МПГН. Еще один феномен, привлечший наше внимание, — гиперэозинофилия.

Гипоккомплементемия представляется одним из ведущих патологических феноменов при МПГН. Отличительной чертой этой формы хронического гломерулонефрита является стойкая гипоккомплементемия. Она встречается с частотой 30—80% [7].

Наши последние исследования, сопоставимые с некоторыми предыдущими [16—18], показали, что при МПГН, в отличие от других форм хронического гломерулонефрита, чаще и раньше развивается АГ. Другие исследователи также получили сходные результаты [4, 18, 20] и, согласно их данным, частота АГ при МПГН варьирует в пределах 46—57%. Более того, частота ее увеличивается с течением времени и развитием нарушений функции почек. Обычно мы обнаруживали умеренную АГ, но иногда она принимала злокачественный характер. Частота злокачественной гипертензии при МПГН составила 9% [12]. В нашем исследовании у этих пациентов развились осложнения с тяжелыми церебральными поражениями. Наши исследования также подтвердили быстрое прогрессирование нарушения почечных функций, на что указывают и другие авторы [4, 7, 8, 10]. В заключение хочется отметить, что несмотря на серьезный прогноз заболевания в целом, при

МПГН, как и при многих других формах хронического гломерулонефрита, мы наблюдали пациентов с ремиссиями, наступающими спонтанно или после проводимой терапии. У нас было 2 больных с полной и длительной ремиссией и 4 — с частичной.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

МПГН развивается в любом возрасте, но большей частью у молодых людей. По нашим данным, 80% пациентов не достигли возраста 30 лет и соотношение мужчины: женщины составило 2:1.

Чрезвычайно важна причинная роль инфекций при МПГН. В 65% случаев заболевание начиналось во время или после инфекции, у 11 пациентов был повышен уровень АСЛО. Обычно первым проявлением заболевания являлся нефротический и(или) нефритический синдром, что наблюдалось у 67,5% больных.

Наиболее характерным изменением в анализах мочи при МПГН можно считать гематурию, которая наблюдалась у 90% больных. У 15 пациентов (37,5%) выделение эритроцитов с мочой превышало 100 000 в 1 мин, а у 8 — наблюдались эпизоды макрогематурии.

Анемия различной степени тяжести была обнаружена у половины больных, в 50% случаев это было связано с ХПН. Анемия также является одним из главных симптомов заболевания. У 14 пациентов (42%) была гиперэозинофилия.

Постоянная гипокомплементемия обнаруживалась у 33 больных (57,5%). Ее можно расценивать как один из существенных патофизиологических сдвигов при МПГН.

Неблагоприятное течение после 3,9 лет наблюдения выявлено в 45% случаев. 6 пациентов имели полную и(или) частичную ремиссию.

ЛИТЕРАТУРА

- Alia L., Kodra S., Thereska N. Glomerulonefriti kronik difuz membranoproliferativ // Buletin UT, seria shkencat mjek-sore.—1991.— Vol. 3.— P. 59.
- Alia L. Ekuivalenti morfologjik i sindromeve klinike te glomerulonefriteve kronike.— Disertacion.— 1982.
- Barbiano di Belgioioso et al. Glomerulonefrite membranoproliferative // Minerva Nefrologica.— 1976.—Vol. 4.—P.260.
- Cameron J.S. Membranoproliferative glomerulonephritis and hypocomplementemia // Brit. J. Med.— 1970.—Vol. 8.—P. 175.
- Cameron J.S. et al. Mesangiocapillary Glomerulonephritis // Glomerulonephritis / Ed.P.Kinkaid Smith et al.— New York, 1973.— P. 541.
- Chung J., Habib R. Pathology of the nephrotic syndromes in children // Lancet.— 1970.— Vol. 1.— P. 1299.
- Donnadio J.V. et al. Idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis.— 1979.—Vol. 54.—P. 141.
- Danielsen H., Kornerup H. et al. Arterial hypertension in chronic glomerulonephritis// Clin. Nephrol.— 1994.—Vol. 6.—P. 284.
- Glasscock R.J., Bennett C. The glomerulopathies // The Kidney / Ed. B. M. Brenner, F.C. Rector F.— Philadelphia, 1976.— Vol. II.—P. 941.
- Glasscock R.J. Clinical aspects of acute rapidly progressive and chronic glomerulonephritis // Strausse and Welt's Disease of the Kidney.— Boston, 1979.— P. 691.
- Habib R. et al. Idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis // Glomerulonephritis / Ed. P. Kinkaid Smith et al.— New York, 1983.—P. 491.
- Habib R. et al. Dense deposit disease// Kidney Int.— 1975.— Vol. 7.—P. 204.
- Habid R., Levy M. Glomerulonephrite membranoproliferativ // Nephrologie / Ed. J. Hamburger.— Paris, 1979.
- Hamburger J. et al. Reflexions on the classifications of glomerulonephritis // Sixth International Congress of Nephrology.—Florence, 1975.— P. 49.
- Kinkaid Smith P. The natural history and treatment of mesangiocapillary glomerulonephritis.— New York, 1973.—P. 951.
- Kinkaid Smith P. Mesangiocapillary glomerulonephritis.— New York, 1973.—P. 489.
- Kodra S. Vecorite kliniko-biologjike dhe evolutive te GNK paresore // Disertacion.— 1983.
- Lagrue G., Sobel A. Les glomerulonephritis parietoproliferative hypocomplementemique // La Nouvelle Presse Med.— 1973.—Vol. 34.—P. 3258.
- Michelson P. Indometacin treatment of membranoproliferative glomerulonephritis // In: P. Kinkaid Smith.— Melbourne.—1973.—P. 611.
- Rojer P., Habib R. Les glomerulonephritis prolongess // Annales de Pediatrie.— 1962.—Vol. 17.—P. 178.
- Legrain M. et al. Le pronostic des glomerulonephritis chronique primitives // La Nouvelle Presse Med.— 1978.— Vol. 7.—P. 533.
- Levy M., Habib R. New perspectives in membranoproliferative glomerulonephritis // Progress in glomerulonephritis / Ed. P. Kinkaid Smith.— 1979.— P. 54.

Перевод с английского С.А.Иванова

© А.В. Смирнов, В.В. Козлов, 1998
УДК 616.13-004.6:616.61-008.64-036.12-085.38

А.В.Смирнов, В.В.Козлов

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ АТЕРОСКЛЕРОЗА У БОЛЬНЫХ НА ГЕМОДИАЛИЗЕ

A.V.Smirnov, V.V.Kozlov

CLINICAL MANIFESTATIONS OF ATHEROSCLEROSIS IN PATIENTS ON HEMODIALYSIS

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

РЕФЕРАТ

У 76 больных с терминальной хронической почечной недостаточностью (ХПН), получающих лечение гемодиализом (ГД) в среднем $4\pm 1,2$ лет, были проанализированы клинические и некоторые инструментальные признаки атеросклероза и их связь с основными клиническими характеристиками (возраст, пол, артериальное давление, характер основной почечной патологии). Общая частота различных клинических проявлений атеросклероза у больных с ХПН на ГД составляла 67%, причем у большей части больных (53%) клинически признаки атеросклероза были выявлены через год после начала терапии ГД. Наиболее существенным фактором риска был возраст пациентов старше 40 лет. Остальные факторы (пол, артериальное давление, характер основной почечной патологии) не влияли на частоту формирования клинических факторов атеросклероза. Таким образом, гемодиализ ускоряет развитие атеросклероза в первый год терапии, что необходимо учитывать в клинической практике, особенно у лиц в возрасте старше 40 лет.

Ключевые слова: атеросклероз, артериальная гипертензия, гемодиализ.

ABSTRACT

Clinical and certain instrumental signs of atherosclerosis and their correlation with basic clinical parameters (age, sex, blood pressure, underlying renal pathology) were analysed in 76 patients with terminal chronic renal failure (CRF) receiving dialysis therapy (HD) for $4\pm 1,2$ years.

General frequency of clinical manifestations of atherosclerosis in patients with CRF on HD was 67% and in majority of patients (53%) clinical signs of atherosclerosis were detected a year after start of HD. The most significant risk factor was the patient's age of over 40 years. Other factors (sex, blood pressure, underlying renal pathology) did not influence the frequency of development of clinical manifestation of atherosclerosis.

Thus, hemodialysis enhances the development of atherosclerosis in the first year of dialysis therapy which should be taken into account in clinical practice, especially, in patients over 40 years of age.

Key words: atherosclerosis, arterial hypertension, hemodialysis.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время основной причиной смерти больных на гемодиализе (ГД) являются сердечно-сосудистые заболевания, доля которых составляет около 48% в общей структуре летальности [14, 18]. В подавляющем большинстве случаев в основе летальных сердечно-сосудистых осложнений лежит атеросклероз, развитие которого ускоряется на ГД в несколько раз [5, 10, 11, 14, 15]. Причину ускоренного атерогенеза у больных на ГД большинство исследователей видят в том, что при хронической почечной недостаточности (ХПН) присутствуют

одновременно все основные факторы риска, ассоциирующиеся с развитием атеросклероза. К ним следует отнести: артериальную гипертензию (АГ), дислиппротеидемию, гиперинсулинемию и нарушение толерантности к глюкозе, гиперпаратиреозидизм [16]. Среди дополнительных факторов атерогенеза у больных с уреемией можно выделить: возраст, нозологическую принадлежность патологии почек, приведшей к развитию ХПН, нарушения свертывающей системы крови, влияние процедуры гемодиализа и фармакотерапии [16]. Последние два фактора, очевидно, следует отнести к ятрогенным.

В отечественной литературе отсутствуют данные о частоте сердечно-сосудистых заболеваний у больных на ГД, диагностированных прижизненно.

В настоящей работе на материале данных клинического и инструментального обследования больных с ХПН, получавших лечение бикарбонатным гемодиализом, мы постарались оценить частоту различных клинических проявлений атеросклероза и их связь с основными клиническими характеристиками (возраст, пол, артериальное давление, характер основной почечной патологии).

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Всего были обследованы 76 больных, которые получали лечение хроническим гемодиализом (ГД) с использованием бикарбонатного буфера в течение 3—10 лет, в среднем $4 \pm 1,2$ года. Распределение больных по полу, возрасту и основной патологии почек представлено в табл. 1. Как видно, преобладали больные с хроническим гломерулонефритом (ХГН) (67%), у ряда пациентов было отмечено сочетание ХГН с хроническим пиелонефритом (ХПНТ), в последнем случае, как правило, речь шла о трудностях или невозможности точной нозологической диагностики в терминальной стадии ХПН. В группу прочих хронических заболеваний вошли пациенты с врожденной патологией почек (2 человека) и больные с сосудистой патологией (артериосклероз, атеросклероз почечных артерий).

Среди больных с ХГН у 31 человека (61%) диагноз имел морфологическое подтверждение. У 16 пациентов с ХГН в анамнезе имелся нефротический синдром (НС), причем у 10 больных он отмечался только в периоды обострения заболевания и наблюдалась полная его ремиссия после патогенетической терапии, а у 6 человек НС носил непрерывно-рецидивирующий характер.

Все больные с ХПН получали лечение ГД в стандартном режиме: 3 раза в неделю по 4—4,5 ч. Использовались капиллярные диализаторы с купрофановой мембраной с площадью поверхности от 1,0 до 1,5 м² (Althin, Kawasumi). Применялся диализирующий раствор с бикарбонатным буфером, который готовился из стандартных наборов химических реактивов (Sterima, Бельгия) на основе очищенной воды (Millipore, США). Процедуру гемодиализа проводили на аппаратах: «Fresenius 2008», «Althin-Nikisso», «HD-Secura». Скорость кровотока зависела от массы тела пациента, длительности предполагаемой терапии и, в среднем, составляла 250 мл/мин. Скорость потока диализа

Таблица 1

Распределение больных с хронической почечной недостаточностью, получающих лечение гемодиализом, по полу, возрасту и основной патологии почек

Диагноз	Всего	Пол		Возраст, годы ($\bar{X} \pm m$)
		М	Ж	
Всего	76	34	41	39,0 $\pm$ 1,5
В том числе:				
хронический гломерулонефрит	51	24	27	37,7 $\pm$ 1,8
хронический пиелонефрит	5	1	4	44,8 $\pm$ 6,8
поликистоз почек	8	6	2	45,9 $\pm$ 3,8
хронический гломерулонефрит в сочетании с пиелонефритом	8	2	6	38,5 $\pm$ 4,4
прочие заболевания	4	2	2	34,5 $\pm$ 8,5

зата не превышала 400—500 мл/мин. Величина ультрафильтрации подбиралась индивидуально, в зависимости от прибавки массы тела в междиализный период и уровня АД.

В ходе ведения ГД регулярно контролировали АД, анализировали субъективную симптоматику. В ряде случаев назначались симптоматические средства. В качестве показателей «дисциплинированности» больного по соблюдению водного режима и диеты (контроль за потреблением продуктов, богатых калием) учитывалось число эпизодов прибавки массы тела в междиализный период свыше 3 кг и число эпизодов гиперкалиемии (повышение K^+ плазмы более 6 ммоль/л) за 3 мес терапии.

Из 76 больных 17 человек (22%) строго придерживались предписанного водного режима, и прибавка массы тела у них не превышала допустимых пределов. У 38 пациентов (50%) за 3 мес терапии было отмечено от 1 до 3 эпизодов увеличения массы тела свыше 3 кг, и у 21 больного (28%) число подобных эпизодов составило от 4 до 7. Среднее число эпизодов гиперкалиемии за 3 мес лечения составляло $5,78 \pm 0,48$.

При изучении частоты встречаемости и закономерностей развития атеросклеротических осложнений у больных на ГД были проанализированы заболевания, объективные и инструментальные симптомы, ассоциирующиеся в клинике с атеросклерозом сосудов. Учитывались следующие заболевания: стенокардия, инфаркт миокарда в анамнезе, атеросклеротический кардиосклероз, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), хроническая цереброваскулярная недостаточность (ХЦВН). Группу объективных симптомов, характерных для атеросклеротического поражения сосудов,

составляли: систолический шум на основании сердца с проведением на сосуды шеи, систолический шум в области пупка. К инструментальным симптомам атеросклероза были отнесены: признаки коронарной недостаточности на ЭКГ в покое (при исключении электролитных изменений), удлинение, расширение, уплотнение и развернутость восходящей части дуги аорты при рентгенографии грудной клетки, обызвествление аорты, признаки её атеросклероза при ультразвуковом исследовании брюшной полости [1].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характер и особенности течения артериальной гипертензии в междиализный период

При анализе АГ в междиализный период учитывались как клинические особенности ее течения (транзиторная, постоянная), так и абсолютные средние значения систолического и диастолического давлений за последние 3 мес лечения ГД. Анализировали также характер гипотензивной терапии и наличие резистентности к ней.

Из 76 обследованных больных у 66 человек (86%) в междиализные периоды отмечалась АГ, при этом у 33 человек (50%) она носила транзиторный характер, а в половине случаев была постоянной. Несмотря на то, что среди больных с АГ в междиализный период (66 человек) преобладали пациенты с ХГН (44 человека или 66%), связь между характером почечной патологии и повышенным артериальным давлением отсутствовала ($\chi^2=8,37$; $p=0,40$; $C=0,32$; $r_s=-0,03$; $t=0,28$; $p=0,77$). Средние значения систолического и диастолического АД в зависимости от нозологии основной почечной патологии указаны в табл. 2. Как видно, наиболее низкие значения систолического и диастолического АД отмечались в группе пациентов, у которых ХГН сочетался с ХПНТ. Не было отмечено связи между характером артериальной гипертензии,

значениями систолического и диастолического АД, с одной стороны, и морфологической формой гломерулонефрита ($F=0,63$; $p=0,68$), с другой.

Клинический вариант течения ХГН на дозозамещающей стадии заболевания, а именно наличие и выраженность АГ, НС, изолированного мочевого синдрома (ИМС) не влияли в последующем на уровень систолического ($F=0,47$; $p=0,83$) и диастолического ($F=0,75$; $p=0,61$) артериального давления в междиализный период.

Наличие и характер АГ, значения среднего систолического и диастолического АД в междиализный период не зависели от показателей азотистого обмена, уровня электролитов сыворотки крови, частоты эпизодов прибавки массы тела свыше 3 кг (табл. 3).

Из 76 обследованных больных на ГД только 4 пациента не получали какой-либо гипотензивной терапии, уровни систолического (130 ± 0 мм рт. ст.) и диастолического (80 ± 0 мм рт. ст.) АД оставались у них в пределах нормальных значений. Среди больных, постоянно получавших гипотензивную терапию, 24 человека (33%) принимали исключительно препараты центрального действия (клофелин или допегит). Значения систолического и диастолического АД соответственно составляли у них 149 ± 4 мм рт. ст. и 90 ± 2 мм рт. ст. 6 пациентов получали в качестве гипотензивной терапии только β -блокаторы (анаприлин). У них систолическое и диастолическое АД составляли соответственно 160 ± 5 мм рт. ст. и 92 ± 5 мм рт. ст. 9 человек принимали препараты центрального действия в сочетании с β -блокаторами (систолическое АД — 176 ± 4 мм рт. ст., диастолическое — 106 ± 2 мм рт. ст.).

14 пациентам помимо клофелина или допегита назначали нифедипин (систолическое АД — 178 ± 6 мм рт. ст., диастолическое — 106 ± 4 мм рт. ст.). 1 больной получал β -блокаторы в сочетании с нифедипином (АД — $150/100$ мм рт. ст.). Монотерапию капотеном

Таблица 2

Значения систолического и диастолического артериального давления в междиализные периоды при различной патологии почек ($\bar{X}\pm m$)

Артериальное давление, мм. рт. ст.	Основной диагноз				
	ХГН, n=50	ХПНТ, n=5	Поликистоз почек, n=8	Сочетание ХГН и ХПНТ, n=8	Прочие, n=4
	1	2	3	4	5
Систолическое	160,5 $\pm$ 2,75	146,0 $\pm$ 15,03	160 $\pm$ 6,55	133,13 $\pm$ 7,85 *	180,0 $\pm$ 10,8
Диастолическое	95,8 $\pm$ 1,8	84 $\pm$ 7,5	95,6 $\pm$ 4,17	83,13 $\pm$ 4,72 *	110 $\pm$ 4,08

* Межгрупповые различия (1—4 и 4—5) статически достоверны ($p<0,01$).

или празосином получали соответственно 2 и 1 человек (АД 155/95 и 150/90 мм рт. ст.). У 2 человек с упорным течением артериальной гипертензии использовалось сочетание β -блокаторов с нифедипином и капотеном (систолическое АД — 175 ± 15 мм рт. ст., диастолическое — 105 ± 15 мм рт. ст.). Характер проводимой гипотензивной терапии имел существенное значение в регуляции уровней систолического ($F=5,34$; $p<0,001$) и диастолического АД ($F=4,35$; $p=0,0003$), вместе с тем у 32 человек (44%) отмечалась резистентность повышенного АД к медикаментозной терапии ($\chi^2=42$; $p=0,001$; $r_s=0,61$; $t=6,62$; $p=0,001$).

Характер и особенности течения артериальной гипертензии во время сеансов гемодиализа

АГ в ходе проведения процедуры ГД выявлялась у 54 больных (71%), причем у 32 из них (42%) она отмечалась эпизодически и находилась в умеренных пределах (не превышала 180/110 мм рт. ст.), а у 22 пациентов (22%) она была постоянной. Наличие и степень выраженности АГ во время проведения диализа коррелировали с частотой эпизодов гиперкалиемии до диализа ($\chi^2=41$; $p=0,03$), средней концентрацией натрия ($p=0,023$) и калия ($p=0,04$) в сыворотке крови после диализа (табл. 4).

Значения систолического и диастолического АД на гемодиализе не определялись полом, возрастом больных, не были связаны с характером основной почечной патологии. Наличие и харак-

тер артериальной гипертензии во время диализа не зависели от числа эпизодов прибавки массы тела на 3 кг и более за последние 3 мес терапии, хотя число таких эпизодов от 1 до 7 наблюдалось у 59 человек (79%). Не было обнаружено связи АГ и со средней величиной уменьшения массы тела после сеанса ГД за последние 3 мес лечения.

Частота клинических проявлений атеросклероза

Из 76 наблюдавшихся больных у 52 человек (68%) клинические и инструментальные признаки атеросклероза на момент начала лечения ГД отсутствовали. Из этого числа пациентов (52 человека или 100%), у 27 человек (52%) спустя год после начала ГД, были выявлены те или иные клинические проявления атеросклероза, у остальной части больных (25 человек или 48%) симптомов атеросклеротического поражения сосудов по-прежнему не выявлялось. Характеристика конкретных клинических проявлений атеросклероза приводится ниже.

Стенокардия

Клинически четко очерченная (как правило, II и III функционального класса) стенокардия была выявлена у 54% больных, причем чаще в старших возрастных группах. Так, лица после 40 лет составляли 61% (41 человек) ($t=2,36$; $p=0,02$). Между возрастом больных и наличием стенокардии любого функционального класса

Таблица 3

Некоторые клиничко-лабораторные показатели в зависимости от наличия и характера артериальной гипертензии в междиализные периоды ($\bar{X} \pm m$)

Показатель	Артериальная гипертензия в междиализный период			Статическая оценка различий показателей, p		
	отсутствует, n=10	транзиторная, n=33	постоянная, n=33	0-1	1-2	0-2
	0	1	2			
Систолическое АД, мм рт. ст.	121,5 $\pm$ 3,8	154,2 $\pm$ 2,5	172,3 $\pm$ 3,03	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Диастолическое АД, мм рт. ст.	75,0 $\pm$ 2,2	91,5 $\pm$ 1,7	103,6 $\pm$ 1,9	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Средний уровень показателей за последние 3 мес лечения, ммоль/л:						
креатинин	0,99 $\pm$ 0,03	1,03 $\pm$ 0,02	1,02 $\pm$ 0,03	—	—	—
мочевина	32,8 $\pm$ 1,5	29,1 $\pm$ 1,01	28,9 $\pm$ 0,9	—	—	—
калий	5,62 $\pm$ 0,15	5,61 $\pm$ 0,08	5,70 $\pm$ 0,09	—	—	—
натрий	137,3 $\pm$ 0,99	136,8 $\pm$ 0,5	137,6 $\pm$ 0,7	—	—	—
кальций	2,33 $\pm$ 0,05	2,3 $\pm$ 0,03	2,23 $\pm$ 0,04	—	—	—
Среднее число эпизодов гиперкалиемии (> 6 ммоль/л) за последние 3 мес терапии	5,5 $\pm$ 1,6	5,2 $\pm$ 0,6	6,4 $\pm$ 0,8	—	—	—
Частота эпизодов прибавки массы тела на 3 кг и более	2,3 $\pm$ 0,7	2,0 $\pm$ 0,3	2,81 $\pm$ 0,3	—	—	—

имелась высокодостоверная зависимость ($\chi^2=18$; $p=0,004$; $C=0,43$; $r_s=0,47$; $t=4,52$; $p<0,001$). Среди больных без стенокардии (35 человек) преобладали пациенты молодого и среднего возраста (до 40 лет), доля которых составляла 77%. Половые различия были статистически недостоверными ($\chi^2=0,59$; $p=0,45$). Среди больных со стенокардией (41 человек или 100%) преобладали пациенты с ХГН (23 человека или 56%). Доля пациентов с ХПНТ или его сочетанием с ХГН составляла 37% (15 человек из 41). Различия были статистически достоверными ($r_s=0,25$; $t=2,17$; $p=0,03$).

В связи с тем, что НС сопровождается выраженными нарушениями липидного обмена и может рассматриваться в этом смысле как клинический фактор риска атерогенеза, представлялось важным оценить степень влияния наличия НС в анамнезе на частоту обнаружения стенокардии у больных на ГД. Из 75 больных, получавших лечение ГД, у 16 человек (21%) в анамнезе имелись указания на наличие НС в доазотемической стадии заболевания. Из 16 человек только у 5 пациентов (31%) отмечалась стенокардия. В группе больных, у которых НС в анамнезе отсутствовал (59 человек), стенокардия фигурировала в диагнозе в качестве сопутствующего заболевания у 36 пациентов, т. е. в 61% случаев. Таким образом, связь стенокардии с НС отсутствовала, более того, эта клиническая форма атеросклероза встречалась чаще у больных, которые не имели НС в доазотемиче-

скую стадию заболевания ($r_s=0,25$; $t=2,16$; $p=0,03$).

Наличие АГ и ее характер (транзиторная, постоянная) в междиализные периоды не сказывались на частоте обнаружения стенокардии. Как в группе пациентов без стенокардии (35 человек), так и среди больных с её наличием (41 человек) АГ в междиализные периоды выявлялась одинаково часто: в 85 и 88% случаев соответственно ($\chi^2=2,27$; $p=0,32$; $r_s=0,150$; $t=1,31$; $p=0,19$). Та же ситуация прослеживалась и в отношении связи АГ во время процедур ГД и стенокардией. Среди больных без стенокардии (35 человек) АГ во время диализа в той или иной степени отмечалась у 24 больных (69%), а в группе пациентов со стенокардией повышение АД в ходе сеансов ГД определялось у 30 человек (73%) ($\chi^2=1,17$; $p=0,56$; $C=0,12$; $r_s=0,10$; $t=0,90$; $p=0,37$).

Наличие стенокардии положительно коррелировало с другими клиническими симптомами атеросклеротического поражения сосудов. Так, систолический шум на основании сердца с проведением на сосуды шеи был выявлен у 38 (93%) из 41 больного со стенокардией. Найденная зависимость была статистически высокодостоверной ($\chi^2=30,93$; $p<0,001$; $C=0,54$; $r_s=0,64$; $t=7,13$; $p<0,001$; TMF: $p<0,02$). Электрокардиографические признаки хронической коронарной недостаточности в покое выявлялись у 100% больных со стенокардией.

Рентгенологические симптомы атеросклеротического поражения восходящей части дуги

Таблица 4

Некоторые клинко-лабораторные показатели в зависимости от наличия и характера артериальной гипертензии во время сеансов гемодиализа ($\bar{X} \pm m$)

Показатель	Артериальная гипертензия во время диализа			Статистическая оценка различий показателей, p		
	отсутствует, n=22	транзиторная, n=32	постоянная, n = 22	0—1	1—2	0—2
	0	1	2			
Систолическое АД, мм рт. ст.	110,7 $\pm$ 3,1	140,3 $\pm$ 2,5	162,7 $\pm$ 3,4	<0,001	<0,001	<0,001
Диастолическое АД, мм рт. ст.	70,0 $\pm$ 1,9	85,0 $\pm$ 1,7	100,5 $\pm$ 1,7	<0,001	<0,001	<0,001
Содержание электролитов в сыворотке крови после диализа, ммоль/л:						
калий	4,16 $\pm$ 0,12	5,57 $\pm$ 0,09	4,4 $\pm$ 0,13	—	0,04	—
натрий	137,91 $\pm$ 0,50	138,88 $\pm$ 0,56	139,82 $\pm$ 0,63	—	—	0,02
кальций	2,57 $\pm$ 0,05	2,48 $\pm$ 0,004	2,46 $\pm$ 0,08	—	—	—
Среднее число эпизодов гиперкалиемии (>6 ммоль/л) до диализа	5,14 $\pm$ 1,05	5,40 $\pm$ 0,61	6,95 $\pm$ 0,94	—	—	—
Частота эпизодов прибавки массы тела на 3 кг и более	2,18 $\pm$ 0,40	2,56 $\pm$ 0,36	2,36 $\pm$ 0,39	—	—	—
Среднее значение уменьшения массы тела на гемодиализе, кг	2,76 $\pm$ 0,11	2,49 $\pm$ 0,13	2,71 $\pm$ 0,24	—	—	—

аорты выявлялись у 33 больных со стенокардией (80%) и только у 8 пациентов (20%) они отсутствовали. Различия не были случайными ($\chi^2=30,33$; $p<0,001$; $C=0,53$; $r_s=0,63$; $t=7,01$; $p=0,001$; TMF: $p<0,001$).

Рентгенологические признаки кальциноза аорты, которые отмечались в 85% случаев (у 35 из 41 пациента со стенокардией), положительно коррелировали с наличием стенокардии любого функционального класса ($\chi^2=22,99$; $p<0,001$; $C=0,48$; $r_s=0,55$; $t=5,67$; $p<0,001$; TMF: $p<0,001$). Выраженность анемизации больных не сказывалась на частоте выявления стенокардии. Содержание гемоглобина и эритроцитов в группах больных со стенокардией и без нее были одинаковыми [(Hb: $89,5\pm 2,2$ г/л и $90,0\pm 1,9$ г/л; Eг: $(2,9\pm 0,07) \cdot 10^{12}/л$ и $(2,9\pm 0,07) \cdot 10^{12}/л$; $p>0,05$].

Инфаркт миокарда

Инфаркт миокарда в анамнезе был зарегистрирован у 8 из 76 больных (11%). Обе группы больных (перенесшие и не перенесшие инфаркт миокарда) не отличались по возрасту ($\chi^2=3,63$; $p=0,61$; $C=0,21$; $r_s=0,11$; $t=0,93$; $p=0,36$), полу ($\chi^2=2,09$; $p=0,15$; $C=0,16$; $r_s=-0,21$; $t=1,84$; $p=0,66$) и характеру основной патологии почек ($\chi^2=1,83$; $p=0,40$; $C=0,15$; $r_s=0,16$; $t=1,35$; $p=0,18$). Отсутствовала зависимость между наличием и характером НС (эпизодический, непрерывно-рецидивирующий) в доазотемическую стадию болезни и перенесенным инфарктом миокарда ($\chi^2=1,21$; $p=0,27$; $r_s=-0,18$; $t=1,56$; $p=0,12$).

АГ в междиализные периоды отмечалась у 7 из 8 больных с указаниями на инфаркт миокарда в прошлом, что составляло 88%. Однако у больных с отсутствием инфаркта миокарда в анамнезе АГ была выявлена у 59 из 68 больных, что составляло 83%, т. е. статистически значимые различия в отношении артериальной гипертензии в междиализные периоды в двух анализируемых группах отсутствовали ($\chi^2=0,16$; $p=0,91$; $C=0,05$; $r_s=0,03$; $t=0,27$; $p=0,78$). Подобная картина отмечалась и при анализе АГ, регистрируемой в ходе диализной процедуры ($\chi^2=3,97$; $p=0,14$; $C=0,22$; $r_s=0$; $t=0$; $p=1$). Систолический шум на основании сердца с проведением на сосуды шеи выслушивался у 7 из 8 больных с инфарктом миокарда, меньшее клиническое значение имел систолический шум в области пупка, который определялся только у 1 пациента. Очевидно, в силу малочисленности группы больных с указанием на перенесенный инфаркт миокарда не удалось выявить зависимости с рентгенологическими признаками

атеросклероза восходящей части дуги аорты. Данный симптом отмечался ровно в половине случаев (у 4 больных). На ЭКГ, зарегистрированной в покое, помимо признаков рубцовых изменений у всех больных были зарегистрированы симптомы хронической коронарной недостаточности.

Атеросклеротический кардиосклероз

Клинические и инструментальные признаки атеросклеротического кардиосклероза выявлялись у 40 из 76 больных (58%), причем с большей частотой в старших возрастных группах. Доля лиц после 40 лет в группе больных с атеросклеротическим кардиосклерозом составила 64% (25 из 40 больных), а среди пациентов без атеросклеротического кардиосклероза доля пациентов этой возрастной группы равнялась 22% (8 из 36 человек). Указанные различия были статистически достоверными ($\chi^2=19,27$; $p=0,002$; $C=0,45$; $r_s=0,49$; $t=4,87$; $p=0,001$). Не было статистически значимых различий в распределении анализируемых групп по полу.

Частота обнаружения клинических и инструментальных признаков атеросклеротического кардиосклероза у больных на гемодиализе не зависела от диагноза основной почечной патологии ($\chi^2=3,86$; $p=0,14$; $C=0,22$; $r_s=0,19$; $t=1,67$; $p=0,095$), наличия и характера АГ, как в междиализные периоды, так и в ходе процедур гемодиализа (соответственно: $\chi^2=1,55$; $p=0,47$; $C=0,14$; $r_s=0,12$; $t=1,05$; $p=0,30$ и $\chi^2=0,52$; $p=0,78$; $C=0,08$; $r_s=0,07$; $t=0,60$; $p=0,56$).

Указания в анамнезе на наличие НС в доазотемическую стадию заболевания не сказывались на частоте обнаружения атеросклеротического кардиосклероза. В группе пациентов, у которых НС в анамнезе отсутствовал, атеросклеротический кардиосклероз выявлялся даже чаще (у 59% против 31% в группе больных с указанием на перенесенный НС). Данные различия были достоверными (TMF: $p=0,04$; $r_s=-0,23$; $t=2,02$; $p=0,04$).

Клинико-инструментальные признаки атеросклеротического кардиосклероза ассоциировались с высокой частотой выявления других клинических симптомов атеросклеротического поражения аорты, таких как систолический шум на основании сердца с проведением на сосуды шеи, который выслушивался у 93% больных (у 37 из 40 человек), и систолический шум в области пупка ($\chi^2=28,96$; $p<0,001$; $C=0,52$; $r_s=0,62$; $t=6,75$; $p<0,001$; TMF: $p<0,001$ и $\chi^2=3,98$; $p<0,04$; $C=0,22$; $r_s=0,28$; $t=2,49$; $p=0,01$, соответственно). В группе больных с атеросклеротическим кардиосклерозом досто-

верно чаще отмечались рентгенологические признаки атеросклероза восходящей части дуги аорты ($\chi^2=27,81$; $p<0,001$; $C=0,52$; $r_s=0,61$; $t=6,54$; $p<0,001$; TМF: $p<0,001$).

Атеросклероз мозговых сосудов

Были проанализированы основные клинические формы данной локализации атеросклероза: острое нарушение мозгового кровообращения (инсульт по ишемическому или геморрагическому типу) и хроническая цереброваскулярная недостаточность. Оба диагноза верифицировались невропатологом на основании типичной неврологической симптоматики. Указание в анамнезе на ОНМК отмечалось у 8 больных (11%). У 2 пациентов, которые были моложе 20 лет и имели тяжелую и плохо поддающуюся коррекции артериальную гипертензию, острую мозговую катастрофу можно было связать с высоким артериальным давлением, тем более что инсульт носил у них геморрагический характер. Остальные 6 пациентов, очевидно, имели атеросклероз мозговых артерий, так как у всех у них отмечалась стенокардия напряжения II функционального класса, атеросклеротический кардиосклероз, а у 1 пациента имелись указания в анамнезе на перенесенный инфаркт миокарда. У всех 6 пациентов обнаруживались рентгенологические признаки атеросклероза восходящей части дуги аорты. Не было связи ОНМК с характером почечной патологии ($\chi^2=0,60$; $p=0,78$; $r_s=-0,07$; $t=0,60$; $p=0,56$) или наличием НС в анамнезе ($\chi^2=0,53$; $p=0,48$; $r_s=0,14$; $t=1,18$; $p=0,24$).

Клиническая неврологическая симптоматика, указывающая на наличие ХЦВН, выявлялась у 50% больных (у 38 из 76 человек). 63% больных (24 человека из 38) были в возрасте старше 40 лет, а 37% больных (14 человек из 38) в возрасте старше 50 лет. Имелась положительная корреляционная зависимость между возрастом пациентов и наличием ХЦВН ($r=0,42$; $p<0,001$). Средний возраст больных с ХЦВН ($n=38$) был достоверно выше, чем возраст пациентов без сосудистой патологии ($n=38$) (соответственно: $44,4\pm 2,1$ и $33,6\pm 1,7$ лет; $t=3,93$; $p<0,001$). Распределение по полу было примерно одинаковым (45% мужчин и 55% женщин). Не было обнаружено связи с характером основной патологии почек. ХЦВН отмечалась у 25 из 50 больных ХГН (50%) и у 10 из 21 пациента с ХПНТ (48%). Различия были недостоверными ($\chi^2=0,034$; $p=0,97$; $r_s=0,02$; $t=0,15$; $p=0,86$).

Наличие и характер НС в анамнезе не оказывали влияния на частоту выявления ХЦВН

($\chi^2=0,05$; $p=0,81$; $r_s=0,06$; $t=0,50$; $p=0,63$). АГ в междиализные периоды определялась у 84% больных с ХЦВН (у 32 из 38 человек), причем у 50% из них (19 человек) она была постоянной и трудно поддающейся коррекции.

Однако выявить зависимость между наличием и характером артериальной гипертензии, с одной стороны, и частотой обнаружения ХЦВН, с другой, не удалось ($\chi^2=3$; $p=0,27$; $C=0,18$; $r_s=0,08$; $t=0,69$; $p=0,50$). Артериальная гипертензия во время проведения процедур гемодиализа выявлялась у 69% больных с ХЦВН, однако в целом она также не оказывала влияния на данную патологию ($\chi^2=0,86$; $p=0,66$; $C=0,11$; $r_s=0$; $t=0$; $p=1$). Наличие ХЦВН сочеталось с другими клиническими и инструментальными симптомами атеросклероза. Так, у 92% больных (у 35 из 38 пациентов) выслушивался систолический шум на основании сердца с проведением на сосуды шеи ($\chi^2=25,33$; $p<0,001$; $C=0,50$; $r_s=0,58$; $t=6,08$; $p=0,001$; TМF: $p<0,001$), у 74% (у 28 из 38 человек) отмечались рентгенологические признаки атеросклероза восходящей части дуги аорты ($\chi^2=15,22$; $p<0,001$; $C=0,41$; $r_s=0,45$; $t=4,31$; $p<0,001$; TМF: $p<0,001$).

ОБСУЖДЕНИЕ

По данным зарубежных авторов, на долю сердечно-сосудистых заболеваний приходится от 30 до 48% в общей структуре летальности на ГД [14, 18]. Наиболее значимым и существенным фактором риска в возникновении сердечно-сосудистой патологии на гемодиализе, так же как и в общей популяции населения, является артериальная гипертензия [7, 8].

Как известно, АГ отмечается у 73–100% больных с ХПН еще до начала терапии ГД [16]. Клинические наблюдения свидетельствуют, что у большинства пациентов после начала гемодиализа высокое артериальное давление удается скорректировать путем нормализации внеклеточного объема жидкости с помощью адекватной ультрафильтрации [16]. По нашим данным, АГ регистрировалась у большинства больных как в междиализные периоды (86%), так и в ходе проведения процедуры ГД (71%). В половине случаев АГ носила постоянный характер и была резистентной к обычным схемам гипотензивной терапии. Полученные данные контрастируют с имеющимися сведениями из литературы. Считается, что только у 15–25% больных АД не корректируется ГД [9, 20]. Принимая во внимание литературные данные, можно было бы предположить, что столь высокий процент

больных с АГ в наших наблюдениях объясняется дефектами в ведении процедур гемодиализа: недостаточная ультрафильтрация, высокая концентрация натрия в диализате. В то же время отсутствие связи артериальной гипертензии, регистрируемой как в междиализные периоды, так и в ходе процедуры ГД, с величиной прибавки массы тела (гипергидратацией) и степенью дизэлектролитемии (гипернатриемии) не укладывается в представление об объемзависимом механизме гипертензии у наших больных. Рядом исследователей также не было выявлено связи артериальной гипертензии в междиализные периоды с величиной прибавки массы тела [6, 12]. С гемодинамической точки зрения, увеличение объема внеклеточной жидкости будет

сопровождаться увеличением АД только в случае одновременного повышения сосудистого сопротивления [13]. Было показано, что различия в уровне АД у больных с терминальной ХПН, получающих лечение ГД, определяются, главным образом, разными значениями периферического сопротивления. Установлено, что высокий уровень периферического сосудистого сопротивления у больных на ГД может быть связан с активизацией ренин-ангиотензиновой системы [21], высоким уровнем эндотелина-1 [17] либо с увеличением плазменной концентрации ингибиторов оксида азота (NO) [19].

Данные настоящих исследований свидетельствуют о резком ускорении формирования атеросклероза на фоне терапии ГД. Уже спустя год

Таблица 5

Частота встречаемости различных клинических проявлений атеросклероза у больных с хронической почечной недостаточностью, получающих лечение гемодиализом

Характеристики больных	Всего		Стенокардия		Инфаркт миокарда в анамнезе		Атеросклеротический кардиосклероз		ОНМК в анамнезе		ХЦВН		Всего с атеросклерозом	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Всего	76	100	41	54	8	11	40	53	8	11	38	50	51	67
Возраст больных, годы:														
< 20	6	8	0	0	0	0	0	0	2	3	1	1	3	4
21—30	18	24	6	8	1	1	5	7	3	4	7	9	9	12
31—40	19	25	10	13	3	4	10	13	0	0	6	8	11	14
41—50	16	21	11	14	2	3	11	14	0	0	10	13	13	17
51—60	14	18	11	14	1	1	11	14	3	4	11	14	12	16
> 60	3	4	3	4	1	1	3	4	0	0	3	4	3	4
Пол:														
М	34	45	20	26	6	8	20	26	3	4	17	22	25	33
Ж	42	55	21	28	2	3	20	26	5	7	21	28	26	34
Основная патология почек:														
ХГН	50	67	23	31	7	9	23	31	6	8	25	33	31	41
ХПНТ, ХПНТ+ХГН	21	28	15	20	1	1	15	20	2	3	10	13	16	21
прочая	4	5	3	4	0	0	2	3	0	0	2	3	3	4
Артериальная гипертензия в междиализный период:														
отсутствует	10	13	5	7	1	1	5	7	0	0	6	8	8	11
транзиторная	33	43	15	20	4	5	15	20	2	3	13	17	19	25
постоянная	33	43	21	28	3	4	20	26	6	8	19	25	24	32
Артериальная гипертензия во время диализа:														
отсутствует	22	29	11	14	1	1	11	14	0	0	12	16	15	20
эпизодически не более 180/110 мм рт. ст.	32	42	16	21	6	8	16	21	2	3	14	18	19	25
постоянная	22	29	14	18	1	1	13	17	6	8	12	10	17	22

после начала лечения у 52% больных начинали выявляться те или иные клинические формы атеросклероза. По данным зарубежных авторов, в течение первого года лечения симптомы ИБС обнаруживаются у 70% больных, даже если ранее они отсутствовали [15].

Участие артериальной гипертензии в атерогенезе объясняется повреждением эндотелиального покрова, что облегчает проникновение атерогенных липопротеидов в более глубокие слои сосудистой системы и способствует пролиферации гладкомышечных клеток, миграции моноцитов в очаг повреждения и трансформации их в пенистые клетки — главный морфологический признак начала формирования атеросклеротической бляшки [2, 7, 8]. Однако в наших исследованиях нам не удалось установить наличие связи АГ с различными клиническими проявлениями атеросклероза, сформировавшегося у больных в течение первого года лечения гемодиализом. Вероятно, повышенное АД в качестве фактора, ускоряющего атерогенез, требует продолжительного воздействия (годы и десятилетия) и поэтому в группе больных, получающих лечение ГД 3—5 лет, оказывается менее значимой причиной.

Наиболее существенным фактором, ассоциирующимся с атеросклерозом, в наших исследованиях был возраст пациентов. Так, в группе больных с атеросклерозом доля лиц старше 40 лет составляла 56% (28 человек из 51), в то время как в группе пациентов без сердечно-сосудистых заболеваний лица после 40 лет составляли только 20% (5 человек из 25). Между клиническими проявлениями атеросклероза и возрастом пациентов существовала статистически значимая зависимость ($r_s=+0,33$; $t=3,01$; $p=0,004$). Пол больных не влиял на частоту выявления симптомов атеросклероза. Отсутствовала связь клинических проявлений атеросклероза (стенокардии, инфаркта миокарда в анамнезе, атеросклеротического кардиосклероза, хронической цереброваскулярной недостаточности) с характером основной почечной патологии (хронический гломеруло- и пиелонефрит), а также с наличием и характером артериальной гипертензии, как в междиализные периоды, так и во время сеансов гемодиализа. Частота встречаемости различных клинических проявлений атеросклероза у больных с ХПН, получавших лечение ГД, представлена в табл. 5.

Учитывая субъективность оценки клинической симптоматики атеросклероза, особенно в начале его развития, нами были проанализированы группы пациентов с наличием и отсутствием рентгенологических при-

знаков атеросклероза восходящей части дуги аорты. Наличие данного признака также не зависело от пола, основной патологии почек, указаний в анамнезе на присутствие НС в доазотемическую стадию болезни.

В ходе исследования проявилась высокая значимость в диагностике атеросклероза у больных на ГД таких объективных его симптомов, как систолический шум на основании сердца, удлинение и расширение тени дуги аорты при рентгенографии грудной клетки, признаки хронической коронарной недостаточности на ЭКГ в покое, что, несомненно, имеет важное клиническое значение.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, частота различных клинических проявлений атеросклероза у больных с ХПН на гемодиализе составляет 67% и значительно превышает распространенность различных форм ИБС в популяции людей той же возрастной группы (от 40 до 50 лет), где она выявляется лишь в 8,3% случаев [4]. Вполне понятно, что данный вывод имеет во многом ситуационный характер, так как для точного суждения о частоте распространенности ИБС у больных на ГД необходимы эпидемиологические исследования. По-видимому, формирование и течение атеросклероза у больных с ХПН имеют свои особенности, отличающие данную группу больных от популяции людей без почечной недостаточности. К таким особенностям можно отнести верхнюю возрастную границу, после которой наблюдается увеличение частоты вновь выявленных форм атеросклероза: у больных на гемодиализе это 40 лет, а в обычной популяции — 50 лет и выше [3, 4]. Далее — это связь с артериальной гипертензией. Если среди людей без почечной недостаточности артериальная гипертензия является основным и главным фактором риска в отношении ускорения развития атеросклероза [3, 4], то в группе больных с ХПН, получающих лечение ГД, такая связь менее очевидна.

ЛИТЕРАТУРА

1. Горбачев В.В. Трудности и ошибки в диагностике некоторых заболеваний сердечно-сосудистой системы. — Минск: Беларусь, 1978. — 175 с.
2. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Липиды, липопротеиды и атеросклероз (серия «Практическая медицина») // СПб.: Питер Пресс, 1995. — 304 с.
3. Липовецкий Б.М., Шестов Д.Б., Трюфанов В.Ф., Хоптяр В.П. Ишемическая болезнь сердца и липиды крови у мужчин 40–59 лет по данным одномоментного эпидемиоло-

гического обследования в Ленинграде / Е.И.Чазов, А.Н.Климов: АМН СССР.—М.: Медицина, 1980.—С. 238—248.

4. Метелица В.И., Мазур Н.А. Эпидемиология и профилактика ИБС. —М.: Медицина, 1976.—168 с.

5. 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.

6. Chazot C., Charra B., Laurent G. et al. Interdialysis blood pressure control by long hemodialysis sessions // *Nephrol. Dial. Transplant.*—1995.—Vol. 10., № 4.—P. 831—837.

7. Degoulet P., Legrain M., Reaich I. et al. Mortality risk factors in patients treated by chronic hemodialysis // *Nephron.*—1982.—Vol. 31.—P. 103—110.

8. De Lima J.J.G., Abensur H., Bernardes-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.

9. Klooker P., Bommer J., Ritz E. Treatment of hypertension in dialysis patients // *Blood Purif.*—1985.—Vol. 3.—P. 15—26.

10. Lazarus J.M., Denker B.M., Owen W.F. Hemodialysis / *The Kidney* / B.M.Brenner, 5th ed.—Philadelphia: W.B.Saunders Company, 1996. —Vol. 2.—P. 2424—2506.

11. 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.

12. Luik A.J., Kooman J.P., Leunissen K.M.L. Hypertension in haemodialysis patients: is it only hypervolemia? // *Nephrol.Dial.Transplant.*—1997.—Vol. 12, № 8.—P. 1557—1560.

13. Luik A.J., Gladziwa U., Kooman J.P. et al. Influence of interdialytic weight gain on blood pressure in hemodialysis patients // *Blood Purif.*—1994.—Vol. 12.—P. 259—266.

14. Man N.K., Zingroff J., Jungers P. Long-term hemodialysis // 1995, Kluwer Academic Publishers. The Netherlands.—P. 128.

15. Rostand S.G., Gretes J.C., Kirk K.A. Ischemic heart disease in patients with uremia undergoing maintenance hemodialysis // *Kidney Int.*—1979.—Vol. 16, № 5.—P. 600—611.

16. Rostand S.G., Rutsky E.A. Cardiac disease in dialysis patients // *Clinical Dialysis* / A.R.Nissenson, R.N.Fine, D.E.Gentile — 3-rd. ed.—P. 652—698.

17. Takashia K., Totsune K., Mouri T. Endotelium in chronic renal failure // *Nephron.*—1994.—Vol. 66.—P. 373—379.

18. 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.

19. Vallance P., Leone A., Carver A. et al. Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure // *Lancet.*—1992.—Vol. 339.—P. 572—575.

20. Vertes V., Cangiano J.I., Berman L.B., Gould N. Hypertension in end-stage renal disease // *New.Engl.J.Med.*—1969.—Vol. 280.—P. 978—981.

21. Wilkinson R., Scott D., Uldall P. et al. Plasma renin and exchangeable sodium in the hypertension of chronic renal failure. The effect of bilateral nephrectomy // *Quart. J. Med.*—1970.—Vol. 39.—P. 377—394.

© В.А.Добронравов, И.А.Карпова, 1998
УДК 616.633.96:616.13-008.341.1:616.379-008.64-036.22 (470.23-25)

В.А.Добронравов, И.А. Карпова

ЧАСТОТА ПРОТЕИНУРИИ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ I ТИПА В САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ

V.A.Dobronravov, I.A.Karpova

THE INCIDENCE OF PROTEINURIA AND ARTERIAL HYPERTENSION IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS TYPE I IN ST.PETERSBURG

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

РЕФЕРАТ

Целью работы было изучение эпидемиологии диабетической нефропатии и артериальной гипертензии (АГ) при сахарном диабете (СД) I типа. У 3104 больных СД I типа были определены кумулятивные частоты протеинурии (более 300 мг/сут) и АГ, составившие соответственно 16,5 и 25,6%. Полученные данные позволяют планировать развитие нефрологической службы региона с учетом данного контингента больных.

Ключевые слова: сахарный диабет I типа, диабетическая нефропатия, эпидемиология.

ABSTRACT

The epidemiology of overt diabetic nephropathy and arterial hypertension (AH) was studied in people with diabetes mellitus (DM) type I. In 3104 diabetic patients the cumulative incidence of proteinuria (more than 300 mg daily) and AH was established to be 16,5 and 25,6% respectively. These data allow the development of nephrologic service to be planned in the region with this contingent of patients taken into consideration.

Key words: diabetes mellitus type I, diabetic nephropathy, epidemiology.

ВВЕДЕНИЕ

Диабетическая нефропатия (ДН) является в настоящее время наиболее частой причиной развития хронической почечной недостаточности (ХПН) с явной тенденцией к росту. Большинство новых пациентов, нуждающихся в проведении заместительной почечной терапии диализом, имеют в качестве причины ХПН почечные осложнения сахарного диабета (СД) [12]. Учитывая существенные темпы роста ДН как причины терминальной ХПН, следует считать, что эпидемиологические данные о распространенности этого осложнения СД могут быть ключевыми в аспекте планирования развития нефрологической службы — диализа, а также консервативной терапии, направленной на отдаление наступления ХПН. Поэтому мы поставили целью данного исследования изучить частоту встречаемости протеинурии и артериальной гипертензии (АГ) — основных признаков, связанных с развитием ДН — среди больных СД I типа.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены больные СД I типа, находящиеся на учете в Диабетологическом центре Санкт-Петербурга, а также получавшие лечение в клинике пропедевтики внутренних болезней Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова, заболевшие в период с 1956 по 1997 г., всего — 3104 человека. Все пациенты были обследованы на наличие протеинурии. Протеинурию определяли в случае суточной потери белка более 300 мг, АГ при АД более 140 и 90 мм рт. ст. Рассчитывали кумулятивную частоту развития протеинурии и АГ в зависимости от продолжительности СД.

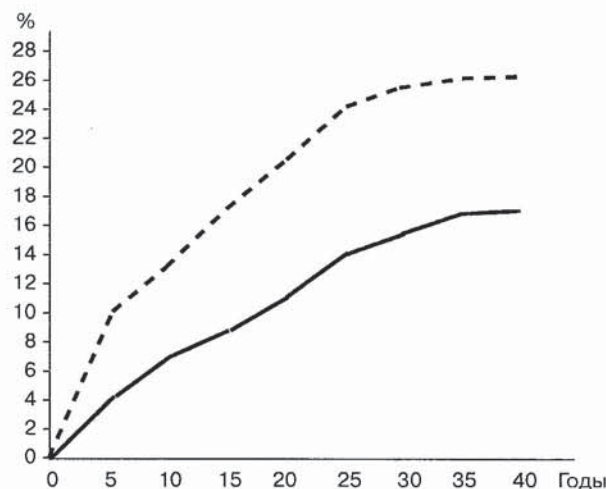
РЕЗУЛЬТАТЫ

Кумулятивная частота протеинурии для СД I типа к 5-му году заболевания составила 4,05%, к 10-му году болезни — 7%, к 20-му году — 10,8%, к 30-му году — 13,8%, суммарная частота

та — 16,5 % (рисунок). При этом основная масса случаев развития протеинурии приходилась на больных СД I типа, имеющих значительную продолжительность заболевания. Так частота протеинурии среди пациентов с СД I типа продолжительностью более 10 лет составила 22,4%, а при 20-летнем и более течении болезни — 30,1%. Частота развития АГ была 9,9% на 5-м году заболевания, а через 10, 20 и 30 лет соответственно 13,0 — 19,0 — 25,0%, а суммарная частота АГ составила 25,6% (см. рисунок).

ОБСУЖДЕНИЕ

Развитие протеинурии при СД в подавляющем большинстве случаев связано с наличием диабетического гломерулосклероза [4, 13]. Поэтому рассчитанная частота протеинурии позволяет с достаточной степенью надежности оценивать распространенность типичных для СД морфологических изменений в почках. При этом протеинурия является не только диагностическим параметром среди данного контингента больных, но и прогностическим фактором, тесно связанным с общей смертностью при СД [6]. Данные других эпидемиологических исследований о частоте ДН, проведенные в различных регионах мира, существенно варьируют от 12,8 до 40 % [4, 5, 7, 9]. Казалось бы невысокие цифры кумулятивной частоты ДН, полученные в нашем исследовании, помимо региональных особенностей, могут быть также связаны с повышенной смертностью больных от других осложнений СД и, в частности, сердечно-сосудистой патологии, особенно в контексте АГ, возникновение которой, так же как и протеинурии, ассоциируется с многократным увеличением общей смертности этой группы больных [6, 8]. Известно, что в дебюте СД I типа АГ в большинстве случаев отсутствует [2]. Повышение АД обычно возникает на фоне увеличения общего количества обмениваемого натрия в организме при повышенной активности ренин-ангиотензиновой системы и совпадает с развитием скрытой (микроальбуминурической) стадии ДН, почти всегда сопровождая ее явную стадию [10, 11]. Поэтому различия в частоте АГ и протеинурии у исследуемого контингента свидетельствуют о том, что те пациенты СД I типа, у которых регистрируется повышение АД при отсутствии явной протеинурии, могут иметь скрытую стадию ДН. Ее частота достигает в некоторых исследованиях 21% [1]. Эти данные свидетельствуют о необходимости проведения скрининговых исследований на наличие микроальбуминурии, для своевременного выяв-



Кумулятивная частота протеинурии (сплошная линия) и АГ (пунктирная линия) у больных СД I типа.

ления и лечения ранних стадий ДН. Экстраполяция полученных данных на общее количество больных СД I типа в Санкт-Петербурге (10 466 человек по данным городского медицинского бюро статистики на 01.01.1997 г.) позволяет считать, что в городе в настоящее время находятся около 2000 больных с клинически явной ДН. Поскольку в течение 5 лет более чем у 50% этих больных развивается ХПН [4], необходимо проведение неотложных мер по планированию развития нефрологической помощи для этого контингента. Общая же частота ДН, с учетом ее скрытых стадий, может составить более четверти от общего количества случаев СД I типа.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в настоящем исследовании на достаточно представительном материале получены эпидемиологические данные, касающиеся распространенности ДН среди больных СД I типа в Санкт-Петербурге. Эти данные могут служить основанием для планирования нефрологической службы в регионе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Descamps O., Buysschaert M., Ketelslegers J.M. et al. Etude de la microalbuminurie dans une population de 653 patients diabetiques de type 1 et 2 // *Diabete. Metabol.* — 1991. — Vol. 17, № 5. — P. 469—475.
2. Ferriss J.B. The causes of raised blood pressure in insulin-dependent and non-insulin-dependent diabetes // *J. Hum. Hypertens.* — 1991. — Vol. 5, № 4. — P. 245—254.
3. Friedman E.A. Diabetic nephropathy // *Therapy of renal diseases and relative disorders* / Eds. Suki W.N., Massry S.G. — Boston, 1991. — P. 533—542.

4. Hasslacher C., Ritz E., Wahl P., Michael C. Similar risk of nephropathy in patients with type I or type II diabetes mellitus // *Nephrol. Dial. Transplant.*—1989.—Vol. 4.—P. 859—863.
5. Klein R., Klein B., Moss S.E. The incidence of gross proteinuria in people with insulin-dependent diabetes mellitus // *Arch. Intern. Med.*— 1991.— Vol. 151, № 7.— P. 1344—1348.
6. Morrish N.J., Stevens L.K., Head J. et al. A prospective study of mortality among middle-aged diabetic patients (the London Cohort of the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetics) II: Associated risk factors, // *Diabetologia.*—1990.— Vol. 33, № 9.— P. 542—548.
7. Nabarro J.D.N. Diabetes in the United Kingdom: A personal series // *Diabetic. Med.*— 1991.— Vol. 8, № 1.— P.59—68.
8. O'Hare J.P. Hypertension and prognosis in established diabetic nephropathy // *J. Hum. Hypertens.*—1991.— Vol. 5, № 4.— P. 265—271.
9. Orchard T.J., Dorman J.S., Maser R.E. Factors associated with avoidance of severe complications after 25 years of IDDM. Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study // *Diabetes Care.*— 1990.— Vol. 13, № 7.— P. 741—747.
10. Ritz E., Nowack R. Preservation of renal function in diabetic patients // *J. Cardiovasc.Pharmacol.*— 1991.— Vol. 18, Suppl. 2.— P. S 54—S.56.
11. Simonson D.C. Etiology and prevalence of hypertension in diabetic patients, // *Horm. Metab. Res.*— 1990.— Vol. 22 (Suppl.).—P. 1—8.
12. Valderrabano F., Jones E., Mallick N. Report on management of renal failure in Europe XXIV, 1993 // *Nephrol. Dial. Transplant.*—1995.—Vol. 10, Suppl. 5. — S. 1—25.
13. Waldherr R., Ilkenhans C., Ritz E. How frequent is glomerulonephritis in diabetes mellitus type 2? // *Clin. Nephrol.*—1992.—Vol. 37.—P. 271—273.

© Коллектив авторов, 1998
УДК 612.12:612.273.2:576.314:[611.36+611.61]

Н.Н.Смирнова, В.В.Козлов, М.А.Флеров

ФОСФОЛИПИДНЫЙ СОСТАВ ПЛАЗМЫ КРОВИ КАК ПОКАЗАТЕЛЬ ОРГАНИЗАЦИИ ФОСФОЛИПИДНОГО МАТРИКСА МЕМБРАН ПОЧЕК И ПЕЧЕНИ

N.N.Smirnova, V.V.Kozlov, M.A.Flerov

BLOOD PLASMA PHOSPHOLIPIDS AS AN INDICATOR OF THE PHOSPHOLIPID MATRIX STRUCTURE OF CELL MEMBRANES IN THE KIDNEYS AND LIVER

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

РЕФЕРАТ

Методом тонкослойной хроматографии изучены фосфолипидный состав плазмы крови, ткани печени и почек интактных кроликов, а также влияние краткосрочной гипоксии (15—60 с) на соотношение фосфолипидов в печени и почках. Показана относительная устойчивость фосфолипидного матрикса клеточных мембран печени к гипоксии по сравнению с тканью почек. Установлена зависимость концентрации в плазме фосфатидилэтаноламина от его содержания в печени и почках. Содержание фосфатидилэтаноламина в плазме можно расценить как показатель резервных возможностей мембран почек и печени в поддержании состава липидного бислоя.

Ключевые слова: фосфолипиды, печень, почки, плазма крови, гипоксия.

ABSTRACT

The thin-layer chromatography was used to study the phospholipid formula of blood plasma, liver and kidney tissues of intact rabbits and the influence of short-term (15—60 sec) hypoxia upon the correlation of phospholipids in the liver and kidneys.

The phospholipid matrix of the liver cell membranes was shown to be relatively resistant to hypoxia as compared with the renal tissue. The concentration of phosphatidilaethanolamine in plasma was found to depend on its content in the liver and kidney. Plasma phosphatidilaethanolamine may be considered to be an indicator of the reserve resources of the kidney and liver membranes for the maintenance of the lipid bilayer.

Key words: phospholipids, liver, kidney, blood plasma, hypoxia.

ВВЕДЕНИЕ

Плазма крови — наиболее доступный материал для исследования в клинической практике. Однако интерпретация результатов по содержанию в плазме различных ее компонентов требует определенной осторожности, так как очевидно, что это — результат целого каскада метаболических процессов, происходящих в организме. Одним из важнейших эндогенных регуляторов, составляющих основу структурно-функциональной организации клеточных мембран, являются фосфолипиды (ФЛ). Под фосфолипидным контролем находятся практически все кинетические и термодинамические характеристики ферментов и рецепторов [9]. Накапливается все больше экспериментальных дан-

ных о регуляции фосфолипидами процессов синтеза белка, активности ферментов репликации и транскрипции, а следовательно, возможности их влияния на ДНК-матрицы [1, 2]. Источником плазменных липидов являются ткани, в которых происходит их синтез. Следовательно, интенсивность синтеза и распада ФЛ в тканях — один из основных факторов, влияющих на их состав в плазме. ФЛ поступают в кровь из всех органов: из печени, почек, легких, форменных элементов крови, стенок сосудов. Однако интенсивность поступления ФЛ из разных органов неодинакова. Основным источником плазменных ФЛ является печень [5]. При поражении какого-либо органа в нем меняется как интенсивность обмена сложных ли-

Таблица 1

Фосфолипидный состав почек, печени и плазмы крови интактных кроликов (n=6)

Фракция ФЛ, $\bar{x} \pm m$	Почки, мкг ФЛ/мг ткани	Печень, мкг ФЛ/мг ткани	Плазма крови, мкг ФЛ/мл
ЛФХ	0,73±0,03	1,18±0,05	458,33±65,14
ФС	3,52±0,93	1,60±0,29	300,0±84,38
ФХ	10,12±2,28	8,82±1,47	159,0±91,58
ФЭА	8,65±1,64	6,35±1,21	436,0±94,37
ФК	4,10±1,28	1,50±0,16	425,0±57,08

пидов, так и проницаемость мембраны тканей для последних. Под влиянием патологических условий возможно изменение свойств плазмы, что сказывается на интенсивности очищения ее от циркулирующих веществ. Наконец, в русле крови присутствуют ряд липолитических ферментов, степень активности которых также может влиять на липидный состав плазмы. Таким образом, содержание сложных липидов в плазме — обобщенное отражение их обмена в организме.

Работ, сопоставляющих фосфолипидный состав плазмы крови и тканей внутренних органов, мало [5, 6]. Наиболее значимые в клинической биохимии изменения липидного состава плазмы и, в частности, изменения содержания и соотношения фракций ФЛ имеют место при патологии печени и почек [6, 7]. В последнее время показано, что ФЛ почек обладают своеобразным функциональным влиянием на другие компоненты плазмы. Так, ФЛ почек оказывают в плазме крови выраженное антикомplementарное действие, причем гораздо большее, чем ФЛ легких, селезенки и сердца [13].

Одним из ведущих звеньев патогенеза большинства заболеваний печени и особенно почек является гипоксия. Гипоксия признается одним из самых мощных факторов стрессорного воздействия на организм, которое сопровождается значительными метаболическими сдвигами [3]. Острое кислородное голодание — ведущий процесс большинства патологических состояний организма. Гипоксия вызывает обратимое угнетение метаболизма ФЛ, причем степень подавления различных фракций неодинакова. Включение радиоактивного фосфора в фосфатидилхолин (ФХ) и фосфоинозитолы (ФИ) снижается на 40—50%, в фосфатидилсерин (ФС) и в фосфатидилэтаноламин (ФЭА) — на 32%, в фосфатидную кислоту (ФК) — на 27% [4, 10]. Эти исследования касаются ФЛ ткани мозга. Аналогичных работ в отношении ткани печени и почек нам не встретилось.

Цель работы — проанализировать соотношение основных фракций ФЛ между плазмой крови и гомогенатами ткани печени и почек у интактных кроликов и в условиях краткосрочной гипоксии.

Таблица 2

Достоверные корреляционные связи между фосфолипидами и их фракциями печени, почек и плазмы интактных кроликов**Достоверные связи**

в ткани почки			в плазме крови			в ткани печени			между почкой и плазмой			между печенью и плазмой		
Пара корреляции	R	p	Пара корреляции	R	p	Пара корреляции	R	p	Пара корреляции	R	p	Пара корреляции	R	p
Общие ФЛ-ФХ	0,842	0,035	Общие ФЛ-ФХ	0,961	0,009	Общие ФЛ-ФС	0,856	0,030	ФХпочки-общие ФЛплазмы	0,849	0,032	ФХпечени-ФХ/ЛФХплазмы	0,883	0,020
Общие ФЛ-ФЭА	0,889	0,018	Общие ФЛ-ФЭА	0,968	0,007	Общие ФЛ-ФЭА	0,933	0,070	ФЭАпочки-ЛФХплазмы	0,891	0,017	ФХ/ФЭАпечени-ФХ/ЛФХплазмы	0,825	0,043
ФХ-ФЭА	0,885	0,019	ЛФХ-ФХ/ЛФХ	0,937	0,006	ЛФХ-ФХ/ЛФХ	0,977	0,001	ФСпочки-ФХплазмы	0,874	0,023	-	-	-
ФЭА-ФХ/ЛФХ	0,827	0,043	ФС-ФЭА	0,926	0,024	ФС-ФЭА	0,935	0,006	ФХпочки-ФЭАплазмы	0,922	0,026	-	-	-
-	-	-	-	-	-	ФХ-ФХ/ФЭА	0,813	0,049	ЛФХпочки-ФХ/ФЭАплазмы	0,974	0,005	-	-	-

Примечание. Достоверных связей между ФЛ почки и печени не выявлено.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Таблица 3

Распределение фосфолипидов в почках и печени кроликов при краткосрочной гипоксии (%)

Фракция ФЛ	Почки, n=6, с				Печень, n=6, с			
	0	15	30	60	0	15	30	60
ЛФХ	3,4±0,1	5,9±0,3	3,3±0,2	3,7±0,4	5,9±1,4	3,5±0,9	5,9±1,5	3,1±1,1
ФС	11,3±2,1	12,9±1,9	7,2±1,3	11,3±2,1	7,9±1,1	7,6±1,2	8,4±0,9	6,8±0,8
ФХ	29,4±1,3	29,4±2,2	30,7±1,7	34,5±2,4	37,9±2,4	30,8±2,5	32,6±3,0	31,8±2,7
ФЭА	25,4±2,9	24,4±1,8	26,2±3,1	20,1±1,1	25,6±1,8	26,3±1,6	25,2±1,4	25,4±1,8
ФК	13,1±1,2	10,8±0,9	17,6±2,1	14,0±1,7	8,1±0,9	13,1±1,2	10,8±1,3	15,3±1,4

Использованы 24 беспородных кролика-самца со средней массой $2,3 \pm 0,4$ кг. Лапаротомия проводилась под эфирным наркозом. Ишемию вызывали наложением зажима на брюшную часть аорты на 15, 30 и 60 с. Ткань почки и печени немедленно помещали в жидкий азот и гомогенизировали в замороженном состоянии. Экстракцию липидов из гомогенатов проводили по методу Фолча [12]. Хроматографическое разделение проводили на стеклянных пластинках силикагеля в системе растворителей: хлороформ:метанол:7N аммиак в соотношении 60:35:5. Идентификацию ФЛ осуществляли методом инфракрасной спектроскопии [10], их количественное определение — по методу Барлетта [11]. Одновременно в той же системе растворителей определяли фосфолипидный состав плазмы крови интактных кроликов.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В табл. 1 и 2 представлен фосфолипидный состав почек, печени и плазмы крови интактных кроликов и достоверные коррелятивные связи между ними. Нетрудно заметить (табл. 3), что коррелятивные связи между ФЛ почки и плазмы крови гораздо многочисленнее, чем между печенью и кровью. Лишь в отношении одного из компонентов ФЛ—ФЭА — методом комплексного регрессионного анализа удалось вывести зависимость его содержания в плазме от содержания в гомогенатах почек и печени:

$$\text{ФЭА плазмы} = 138,3 + 59,8 \times \text{ФЭА почек} - 34,52 \times \text{ФЭА печени}, \\ R^2 = 0,99; P = 214,91; p < 0,005.$$

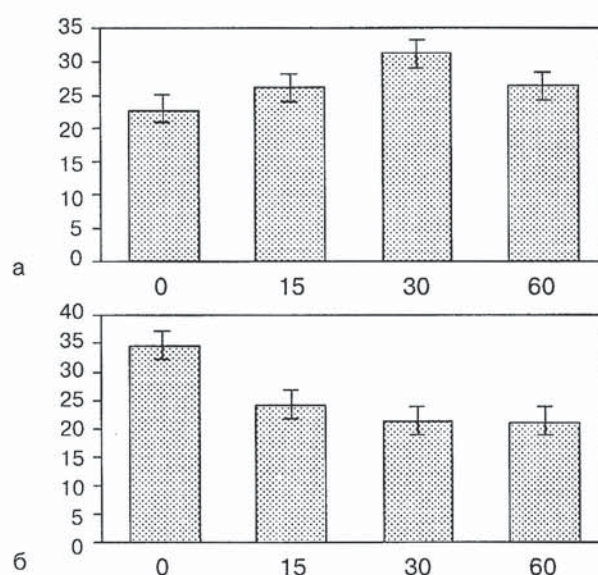
Учитывая особое место ФЭА в метаболической цепи ФЛ, а именно его близкое «родство» с ФС благодаря переходу одной фракции в другую через декарбоксилирование и возможность метилирования ФЭА до ФХ [8], полученная формула приобретает практическое значение, так как содержание ФЭА в плазме можно расценить как своеобразный показатель резервных возможностей мембран почек и печени в поддержании состава липидного бислоя.

Общее количество липидного фосфора в ткани почки с увеличением длительности гипоксии имеет тенденцию к снижению. Этой тенденции не прослеживается в ткани печени. Процентное соотношение фракций достоверно

не меняется (см. табл. 1). Доля ФХ имеет тенденцию к увеличению за счет снижения доли ФЭА. При вычислении отношения абсолютных значений (по количеству фосфора в мкг/100 мг почечной ткани в гомогенатах) отмечается постепенное увеличение ФХ/ФЭА. Соотношение ФХ/ЛФХ через 15 с гипоксии падает в почечной ткани в 2 раза и остается неизменным к 60-й секунде опыта.

ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на малое число наблюдений и краткосрочность гипоксии, наши данные позволяют предположить, что увеличение доли лизофосфатидилхолина (ЛФХ) отражает первую фазу стресса (соответствующую понятию «стадия аварийной адаптации» на организменном уровне). При этом происходит изменение микровязкости липидного бислоя и физико-химических параметров мембраны. За ней следует реакция адаптации мембран почечной ткани в



Общее количество фосфора фосфолипидов (на 100 мг ткани) в печени (а) и в почках (б) при краткосрочной гипоксии. По оси абсцисс — продолжительность гипоксии (с); по оси ординат — количество фосфора (мкг/100 мг ткани).

виде пополнения ФХ за счет реакции метилирования ФЭА до ФХ [8]. На гомогенатах печени таких закономерностей не прослеживается, так как печень менее чувствительна к гипоксии, чем почки.

В этом эксперименте ткань почки гомогенизировали и исследовали без разделения на анатомические зоны. Однако, учитывая своеобразие кровоснабжения почки, можно предположить зону, наиболее подверженную краткосрочной гипоксии, и следовательно, реагирующую изменением фосфолипидного состава в наибольшей степени. Известно, что в почке можно выделить два структурно-функциональных круга кровообращения: большой (кортикальный) и малый (юкстамедуллярный). При нарушении почечного кровотока кровь продолжает циркулировать через юкстамедуллярные клубочки, а кровоснабжение в клубочках внешней зоны коркового вещества почки прекращается [7]. Именно с внешней зоной коркового слоя, очевидно, и связаны обнаруженные изменения фосфолипидного состава ткани почки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, изменение содержания ФЛ при гипоксии создает широкий диапазон регуляторных возможностей и придает метаболизму индивидуальных ФЛ свойства специфичности и направленности на определенные функции. Благодаря этому поддерживается определенное жидкокристаллическое состояние фосфолипидного матрикса мембраны, которое позволяет сохранить необходимую функциональную активность, определяющую одно из наиболее характерных и удивительных свойств живых организмов — способность приспосабливаться к самым разнообразным, включая и экстремальные, условиям жизни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алесеев А.В., Красильников В.А., Байков П.Я. и др. Влияние циклогексамида на липидный метаболизм в клетках, ядрах и субъядерных фракциях печени крыс // Биохимия.—1989.—Т. 54, вып. 2.—С. 328—337.
2. Алесеев А.В. Функциональная роль липидов в экспрессии клеточных онкогенов // Успехи биол. химии.—1993.—Т. 33.—С. 85—105.
3. Дворкин В.Я., Четвериков Д.А., Шмелев А.А. Изучение содержания и скорости обновления отдельных фракций фосфолипидов в норме и при гипоксии // Укр. биохим. журн.—1965.—Т. 37, № 4.—С. 529—534.
4. Замуруев О.Н. Содержание фосфолипидов и мало-нидальдегида в коре больших полушарий при ишемии мозга крыс // Нейрохимия.—1985.—Т. 4, № 2.—С. 193—196.
5. Липская А.А. Изучение фосфолипидов мозга и печени методом тонкослойной хроматографии // Дис. ... канд. биол. наук.—Л., 1967.
6. Никифорова Н.В. Роль липидов в жизнедеятельности почек (обзор) // Тер. арх.—1981.—Т. 53, № 6.—С. 128—132.
7. Серов В.В., Пальцев М.А. Почки и артериальная гипертония.—М.: Медицина, 1993.—256 с.
8. Соколова Г.П. Метилирование липидов как один из способов регуляции функциональной активности мембран // Доминантные механизмы поведенческих адаптаций (клеточный и системный уровни физиологических адаптаций).—Л., 1990.—С. 50—51.
9. Стручков В.А., Стражевская Н.Б. Эффект панкреатической липазы на надмолекулярные комплексы ДНК клеток эукариотов *in vitro* и *in situ* // Бюл. exper. биол.—1997.—Т. 124, № 12.—С. 636—639.
10. Флеров М.А. Метаболическая активность фосфолипидов в нейронах и нейроглии // Нейрохимия.—1985.—Т. 4, № 4.—С. 393—401.
11. Bartlett G. Phosphorus assay in column chromatography // Biol. Chem.—1959.—Vol. 234, № 1.—P. 466—473.
12. Folch J., Lees M., Sloane-Stanley G.N. A simple method for the isolation and purification of total lipids from animal tissues // J. Biol. Chem.—1957.—Vol. 226, № 2.—P. 497—506.
13. Ripa R. Azione anticomplementare *in vitro* dei fosfolipidi renali // Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.—1970.—Vol. 46.—P. 1034—1035.

© Коллектив авторов, 1998
УДК 616.612-091.8-099

Р.В.Бабаханян, С.Ф.Скрижинский, О.Д.Ягмуров

ГИСТОХИМИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПРОКСИМАЛЬНЫХ И ДИСТАЛЬНЫХ КАНАЛЬЦЕВ ПОЧЕК ПРИ ОТРАВЛЕНИИ ДИХЛОРЕТАНОМ

R.V.Babakhanyan, S.F.Skrizhinsky, O.D.Yagmourov

HISTOCHEMICAL CHANGES OF PROXIMAL AND DISTAL RENAL TUBULES RESULTING FROM DICHLORETHANE INTOXICATION

Кафедры судебной медицины и правоведения, патологической анатомии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова, Россия

РЕФЕРАТ

Проведено морфофункциональное исследование проксимальных и дистальных канальцев и эндотелия перитубулярных капилляров почек при отравлении дихлорэтаном на секционном материале и у экспериментальных животных. Показано, что гистохимические изменения активности ЛДГ, СДГ, ЩФ и КФ носят однонаправленный характер и свидетельствуют о глубоком нарушении тканевого дыхания при воздействии дихлорэтана. Делается вывод о том, что изменения ферментативной активности различных структур почек являются ранними показателями токсического воздействия дихлорэтана на организм.

Ключевые слова: дихлорэтан, ферменты, проксимальные и дистальные канальцы почек.

ABSTRACT

Morphofunctional studies of proximal and distal renal tubules and of the endothelium of peritubular renal capillaries were carried out both in autopsy specimens and in experimental animals. It was demonstrated that histochemical changes of LDH, SDH, alkaline and acid phosphatase activities had one way character. These changes illustrate deep alteration of tissue respiration resulting from dichlorethane intoxication. A conclusion is made that changes of the enzyme activity of different renal structures are the early signs of the dichlorethane toxic effect.

Key words: dichlorethane, enzymes, proximal and distal renal tubule.

ВВЕДЕНИЕ

Отравления дихлорэтаном отличаются тяжелым клиническим течением и сопровождаются серьезными осложнениями, нередко заканчивающимися смертельным исходом.

Токсическое действие дихлорэтана обусловлено наркотическим влиянием на ЦНС, выраженным воздействием на сердечно-сосудистую систему и печень.

Функции почек при отравлении дихлорэтаном нарушаются у 80% пострадавших на 1–3-и сутки после отравления. Наиболее часто наблюдается снижение фильтрации, почечного плазмотока у больных с явлениями экзотоксического шока. В трети случаев развиваются альбуминурия и микрогематурия. Может возникать тяжелая нефропатия с явлениями острой почечной недостаточности [1, 2].

Целью настоящей работы явилось изучение морфофункциональных изменений почек лю-

дей, погибших от отравления дихлорэтаном, и на экспериментальной модели на различных сроках интоксикации.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Объектами исследования служили кусочки почек 30 трупов людей, погибших от отравления дихлорэтаном, и 50 экспериментальных животных.

Моделирование отравления дихлорэтаном проводили на половозрелых кроликах-самцах. Дихлорэтан вводили перорально через зонд в желудок в дозе 1,5 мл на 1 кг массы тела. Контрольным животным (в количестве 10) вводили аналогичный объем физиологического раствора. Животных выводили из опыта через 2, 6, 12, 24 и 48 ч после отравления дихлорэтаном.

На 10 мкм криостатных срезах выявляли сукцинатдегидрогеназу (СДГ), лактатдегидроге-

назу (ЛДГ) по Нахлассу и Зелигману, щелочную (ЩФ) и кислую (КФ) фосфатазы методом азосочетания. Активность ферментов оценивали методом прямой цитофотометрии в апикальных и базальных отделах цитоплазмы канальцев и в эндотелии околоканальцевых капилляров.

Параллельно, для гистологического изучения, кусочки ткани почек после фиксации в 10% нейтральном формалине заливали в парафин. Срезы толщиной 5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином по ван Гизону.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли на персональном компьютере IBM PC AT с использованием профилированного программного пакета «GB STATGRAPHIC».

РЕЗУЛЬТАТЫ

При гистологическом исследовании почек лиц, погибших в результате интоксикации дихлорэтаном, первые изменения наблюдались уже через 6–12 ч после отравления. Определялись очаговые набухания эпителия не только проксимальных, но и дистальных канальцев, приводящие к сужению их просвета. В просвете канальцев отмечались белковые массы с примесью эритроцитов. В перитубулярных капиллярах

выявлялись полнокровие и периваскулярные кровоизлияния.

В более отдаленные сроки наступления летального исхода (24–30 ч) микроскопические изменения носили более выраженный характер. Белковое и жировое перерождение эпителия извитых канальцев сопровождалось развитием некроза клеток с их десквамацией в просвет. Местами наблюдался очаговый тубулорексис. В эти сроки в просвете канальцев обнаруживались скопления эритроцитов, гиалиновых и гемоглобиновых цилиндров (рис. 1).

Количественный гистохимический анализ выявил глубокие изменения метаболизма эпителия проксимальных и дистальных канальцев, а также эндотелия сосудов перитубулярных пространств стромы почек (рис. 2).

Происходило снижение активности основных исследованных ферментативных процессов в эпителии проксимальных и дистальных канальцев. В эндотелии перитубулярных капилляров наибольшее снижение активности ЩФ наблюдалось в поздние сроки (к 30 ч). Интоксикация дихлорэтаном вызывала небольшое повышение активности ЛДГ в эпителии канальцев при сроке 6–12 ч. Затем происходило резкое снижение ЛДГ и СДГ по мере нарастания интоксикации (рис. 3).

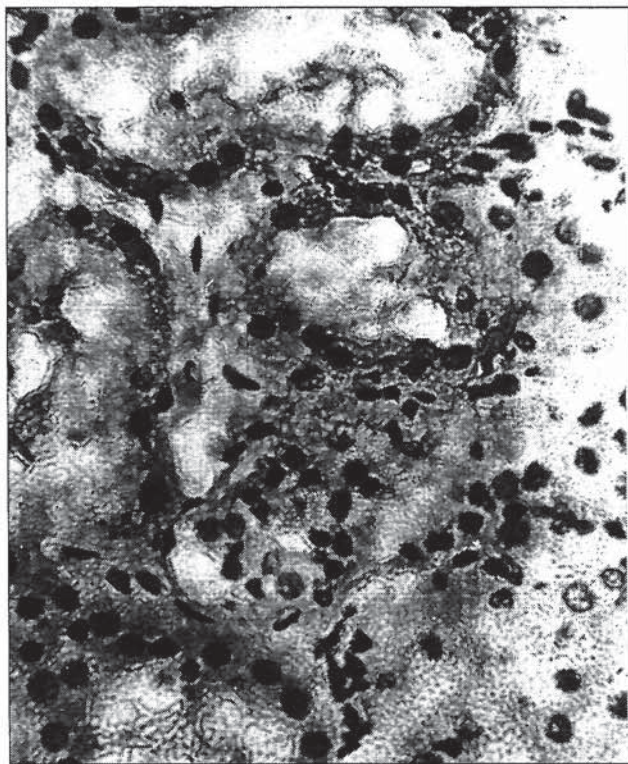


Рис. 1. Гистологические изменения почек.

Выраженная белковая дистрофия эпителия проксимальных и дистальных канальцев. Очаговый некроз отдельных клеток с десквамацией и тубулорексисом. Окраска гематоксилином и эозином. Микрофото. Ув. 600.

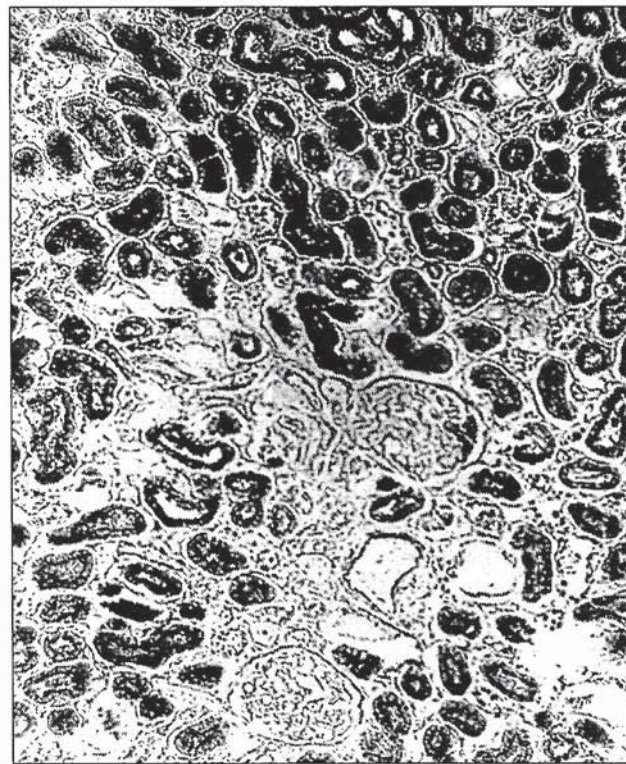


Рис. 2. Почка.

Активность щелочной фосфатазы в эпителии проксимальных и дистальных канальцев. Окраска по Гомори. Микрофото. Ув.80.

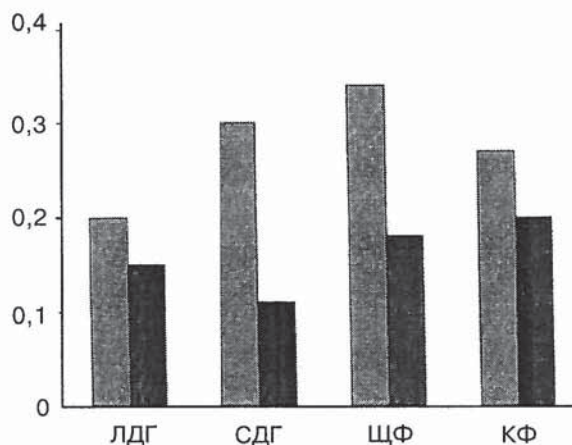


Рис. 3. Активность ферментов в клетках эпителия проксимальных канальцев почек экспериментальных животных через 48 ч после введения дихлорэтана.

По оси абсцисс – светлые столбики — контроль, темные — опыт; по оси ординат — условные единицы оптической плотности.

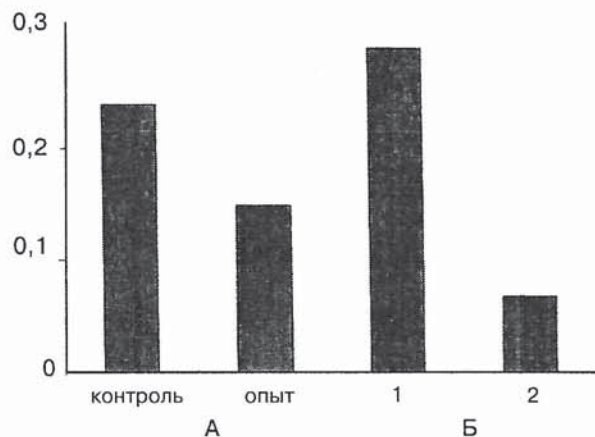


Рис. 4. Активность щелочной фосфатазы в эндотелии перитубулярных капилляров экспериментальных животных (А), затравленных дихлорэтаном, и лиц, умерших от отравления дихлорэтаном (Б) через 24 ч (1) и через 48 ч (2).

По оси ординат — условные единицы оптической плотности.

Сопоставление гистологических ферментативных изменений показало, что активность изученных гидролаз и КФ как в эксперименте, так и на секционном материале носит одинаковый характер. При этом наибольшее снижение активности ЩФ, наблюдаемое на поздних сроках интоксикации дихлорэтаном у экспериментальных животных, по сравнению с контрольным, сопровождалось таким же снижением активности КФ (рис. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследований свидетельствуют о существенных гистологических и гистохимических изменениях почек под влиянием дихлорэтановой интоксикации. Подобная перестройка органов обнаруживалась уже на ранних сроках отравления, а затем нарастала по мере увеличения периода, прошедшего с момента поступления яда в организм.

Важным моментом является установление принципиально одинакового характера изменений активности СДГ, ЛДГ, КФ и ЩФ в эпителии проксимальных и дистальных канальцев, а также ЩФ в эндотелии перитубулярных капилляров. Это, вероятно, свидетельствует об общих механизмах токсического воздействия дихлорэтана на почечную ткань. Раннее снижение активности ЩФ в почечных канальцах, по-видимому, можно связать с прогрессированием дистрофических процессов в эпителии канальцев. Наряду с этим, снижение активности ферментов может быть связано с падением клубочковой фильтрации, что может служить предвестником развивающейся почечной недостаточности.

Гистохимическое подтверждение раннего снижения активности ЩФ может свидетельст-

вовать и о нарушении проницаемости сосудистой стенки, возникающее в силу непосредственного капилляротоксического воздействия дихлорэтана. Падение активности СДГ и ЛДГ, по-видимому, является следствием нарушения митохондриальных структур, вызванных перегрузкой их ионами кальция. Известно, что перегрузка митохондрий клеток приводит к срыву окислительного фосфорилирования и угнетению активности дыхательных ферментов. Таким образом, поражение почек при отравлении дихлорэтаном происходит в несколько стадий: от гемодинамических расстройств, через ранние дистрофические изменения, к глубоким дистрофическим явлениям и некрозу.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование показало, что изменения, обнаруженные на секционном материале и в ткани почек экспериментальных животных, по своей направленности соответствуют друг другу и неуклонно прогрессируют по мере увеличения срока с момента попадания дихлорэтана в организм. Глубокие изменения метаболизма различных структур почек свидетельствуют о нарушении тканевого дыхания и могут быть расценены как наиболее ранние показатели токсического воздействия дихлорэтана на организм.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лужников Е.А., Костомарова Л.Г. Острые отравления: Руководство для врачей.—М.: Медицина, 1989.—432 с.
2. Лужников Е.А. Клиническая токсикология.—М.: Медицина, 1994.—С. 158—164.

© Т.А.Барабанова, Н.А.Пенчул. 1998
УДК 612.172:616.61-008.64-036.12-092.9

Т.А.Барабанова, Н.А.Пенчул

МИОКАРД, ПАРАТИРЕОИДНЫЙ ГОРМОН И ХРОНИЧЕСКАЯ ПОЧЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

T.A.Barabanova, N.A.Penchul

MYOCARDIUM, PARATHYROID HORMONE AND CHRONIC RENAL FAILURE

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

Целью работы явилось сравнение сократительной активности и ритмоинотропных явлений (лестница Боудича, постстимуляционная потенциация, потенциация покоем) в миокарде крыс трех групп: 1) интактные крысы Вистар; 2) крысы с экспериментальным гиперпаратиреозом; 3) крысы с экспериментальной уреимией I и II степени. Полученные данные позволяют полагать: 1) ритмоинотропные явления подвергаются существенным и однонаправленным изменениям в миокарде животных с уреимией I и II степени и экспериментальным гиперпаратиреозом; 2) изменение сократимости и переходных процессов при исследовании связи частота—сила в миокарде исследованных групп животных свидетельствует об утечке кальция из терминальных цистерн саркоплазматического ретикулума (СР) и развитии энергетического дефицита; 3) ведущим кардиотоксином при развитии хронической почечной недостаточности является паратиреоидный гормон.

Ключевые слова: паратиреоидный гормон, хроническая почечная недостаточность, ритмоинотропные явления, гипертрофия миокарда.

ABSTRACT

The aim of the study was to compare the contractile activity and rhythmoinotropic phenomena (Boudicha's stairs, poststimulation, potency, potency after rest) in the myocardium in three groups of rats: 1) control Wistar rats, 2) rats with experimental hyperparathyroidism, 3) rats with chronic stage I and II renal failure. The data obtained show: 1) the rhythmoinotropic phenomena undergo essential and identical changes in the myocardium of rats with experimental hyperparathyroidism and experimental uremia, 2) in the myocardium of rats with experimental hyperparathyroidism and chronic renal failure changes in the contractile activity and rhythmoinotropic processes in studying the correlation force — frequency give evidence of calcium leakage from the sarcoplasmic reticulum terminal cisterns and development of energy deficiency, 3) in the presence of chronic renal failure the parathyroid hormone is the main cardiotoxin. Its action is due to the influence on mitochondria.

Key words: parathyroid hormone, chronic renal failure, rhythmoinotropic phenomena, hypertrophy.

ВВЕДЕНИЕ

Сердце является органом-мишенью для паратиреоидного гормона (ПТГ) [11, 15, 23]. Гормон повышает уровень внутриклеточного кальция. Выделен участок молекулы ПТГ 25-34, который ответствен за связывание с рецепторами [22]. Открытые рецепторы ПТГ относятся к новому классу G-протеин связанных рецепторов [12, 19, 24]. Установлено, что ПТГ приводит к образованию инозитолфосфатов и диацилглицеролов [3]. Инозитолтрифосфат (ИЗФ) приводит к быстрому увеличению внутриклеточного кальция, обусловленному высвобождением

кальция из ИЗФ-чувствительных клеточных запасов [18]. Кроме того, обнаружены рецепторы ПТГ в сердечных фибробластах, определяющих развитие интермиокардиального фиброза при хронической почечной недостаточности (ХПН) [2]. Ведущей в регуляции рецептор-опосредованных эффекторных энзимов признана система G-белков. ПТГ после связывания с рецепторами активирует различные G-протеины, которые в дальнейшем стимулируют различные эффекторные белки [7], в частности, протеины L-каналов кальция в кардиомиоцитах [20, 29]. Действие гормона на миокард может быть опосредованно через: 1) активацию потенциалзави-

симых кальциевых каналов; 2) стимуляцию рецептор-опосредованных каналов; 3) каналов, связанных со вторичными мессенджерами [27]. Наряду с увеличением входа кальция в кардиомиоциты, гормон вызывает кальцийактивируемый выход кальция из саркоплазматического ретикулума (СР). Длительное введение ПТГ *in vivo* приводит к накоплению кальция в клетках миокарда, которое сопровождается повреждением митохондрий [5] и усилением перекисного окисления [28].

Расширяется круг заболеваний, при которых отмечается увеличение концентрации ПТГ в крови. Общеизвестным является факт развития вторичного гиперпаратиреоза при ХПН у людей и экспериментальной уремии у животных. Уже при нормальном содержании кальция, фосфора и кальцитриола появляется нарушение рецепции (патология рецепторов витамина D [16], кальций-чувствительных рецепторов [6], изменяется их плотность в ткани паращитовидной железы [25]), приводящее к увеличению уровня ПТГ в сыворотке. Есть данные, что ранний гиперпаратиреоз может стимулировать синтез кальцитриола, что временно улучшает состояние [17]. Патогенез вторичного гиперпаратиреоза при различных почечных заболеваниях является мультифакторным: 1) задержка фосфора; 2) уменьшение уровня кальцитриола; 3) гипокальциемия; 4) скелетная резистентность к гиперкальциемическому действию ПТГ; 5) патологическая функция паращитовидных желез [21, 26]. Подводя итог сказанному, можно отметить, что ПТГ, наряду с регулирующим влиянием, оказывает повреждающее действие. При этом создается впечатление, что токсическое действие гормона обусловлено избыточным накоплением кальция в цитоплазме и митохондриях. В первую очередь токсическому действию ПТГ подвергаются клетки тканей, которые до настоящего времени не считались классическими органами-мишенями (кость, почка, эпителий кишечника) — в частности, миокард.

В ответ на патологические воздействия на сосную функцию миокарда нарушается не сразу. В сердце повреждающие воздействия компенсируются специальной группой механизмов, поддерживающих его функцию в патологических условиях [1]. Наиболее полно реализуется феномен Франка-Старлинга, изменение частоты сердечбиений. Длительное действие повреждающих факторов приводит к морфофункциональной реорганизации всех компонентов сердечной мышцы — адаптации миокарда, универсальным механизмом которой является гипертрофия. Длительное сохранение неблагоприятных условий как при первичном, так и при вторичном гиперпаратиреозе, имеющем место, в

частности при развитии ХПН, сопровождается развитием декомпенсации, дезадаптации и феномена сердечной недостаточности [1].

При нарушении систем, регулирующих уровень и кинетику внутриклеточного кальция, может возникать как изменение стационарной связи частота—сила в лестнице Боудича, так и нарушение переходных процессов при отмене стимуляции. Миокарду крыс, в отличие от других видов животных, свойственно уменьшение амплитуды сокращений при увеличении частоты стимуляции, т.е. «отрицательная лестница» [4]. Наличие «отрицательной лестницы» связывают с исключительной ролью СР в электромеханическом сопряжении у крыс. Зависимость силы сокращений от частоты стимуляции в стационарном и переходном режимах определяется поступлением кальция извне и его рециркуляцией во внутриклеточных структурах. Во время возбуждения кальций поступает из внеклеточной среды в продольный СР и саркоплазму, затем из продольного ретикулума перетекает в терминальные цистерны СР [14]. В момент возбуждения кальций выделяется из терминальных цистерн и вместе с медленным внутрь направленным током поступает из внеклеточного пространства, активируя сократительные белки. По-видимому, большая часть кальция, активирующая сократительные белки, высвобождается из терминальных цистерн. Существенно, что для описания переходных процессов необходимо учитывать медленную утечку кальция из терминальных цистерн. Было показано, что крутизна переходных процессов, т.е. быстрота, с которой сокращения достигают стационарного уровня после смены частоты стимуляции, зависит от величины утечки кальция. Крутизна переходных процессов тем больше, чем больше величина утечки. Утечка кальция является главным фактором, который определяет величину сокращения покоя. Под ним понимают такие сокращения, которые возникают в миокарде на первый стимул после относительно длительного прекращения стимуляции [4]. Несмотря на сложность внутриклеточных систем, регулирующих уровень и кинетику внутриклеточного кальция в саркоплазме, ключевую роль в ритмоинотропных отношениях приписывают СР [8, 13]. Наиболее ярким признаком поражения миокарда является подавление лестницы Боудича и, как следствие, нарушение связи «интервал—сила» в стационарном режиме. Второй признак дефекта связи «интервал—сила» состоит в существенном росте диастолического тонуса препаратов при укорочении интервала между стимулами. Третий признак нарушения — уменьшение выраженности постстимуляционной потенциации (разность

между величиной первого сокращения после перехода с высокой частоты стимуляции на базовую и стационарной величиной сокращения на базовой частоте). Снижение (до подавления) постстимуляционной потенциации (ПСП) свойственно препаратам с очень низкой сократительной функцией.

Целью работы явилось сравнение сократительной активности и ритмоинотропных явлений (лестница Боудича, постстимуляционная потенция, потенция покоем) в миокарде крыс трех групп: 1) интактные крысы Вистар; 2) крысы с экспериментальным гиперпаратиреозом; 3) крысы с экспериментальной уремии I и II степени.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Эксперименты выполнены на тонких папиллярных мышцах из правого желудочка сердца крыс. В эксперименте использовались крысы линии Вистар следующих групп: интактные (*in vitro*); с экспериментальным гиперпаратиреозом, которые получали инъекции ПТГ — 10 ЕД на 200 г массы (*in vivo*); с билатеральной

резекцией $5/6$ почечной ткани (хирургическая модель ХПН). Перфузию препарата осуществляли раствором Кребса обычного состава. Одним концом препарат крепили к датчику силы, другим — к датчику механических деформаций. Стимуляцию осуществляли через широкие платиновые электроды. При изучении связи частота—сила использовали следующий режим стимуляции. Препарат 30 мин «вработывался» при базовом интервале между стимулами 3 с. После достижения стационарной амплитуды сокращений с базового периода стимуляции переключали стимулятор на новый период стимуляции (1 с) и записывали переходный процесс сокращений, т. е. динамику величин сокращений до достижения нового стационарного уровня. После установления стационарного уровня сокращений при новом периоде стимуляции ступенчато переключали стимулятор на базовый ритм и вновь записывали переходный процесс. Таким образом, осуществляли следующую программу изменения межимпульсного интервала: 3 с—1 с—3 с.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Действие ПТГ на ритмоинотропные отношения в миокарде интактных крыс. Действие ПТГ на связь частота—сила. На рис. 1, а показан переходный процесс в контрольном растворе Кребса. При увеличении частоты стимуляции сила сокращений вначале падает, а потом растет, однако стационарные сокращения при высокой частоте стимуляции не превосходят величину сокращений при базовой частоте. Переходный процесс с хорошо выраженной лестницей Боудича быстрый, его крутизна достаточно велика: требуется всего 8—10 сокращений для достижения стационарного уровня. Не наблюдается рост диастолического напряжения. На рис. 1, б представлен переходный процесс, наблюдаемый на 5-й минуте действия ПТГ (в концентрации $9 \cdot 10^{-10}$ моль/л) в контрольном растворе. При переходе с базового периода стимуляции на период стимуляции с интервалом 1,0 с выраженность лестницы Боудича на фоне ПТГ резко падает: величина стационарной амплитуды сокращений при высокой частоте стимуляции практически

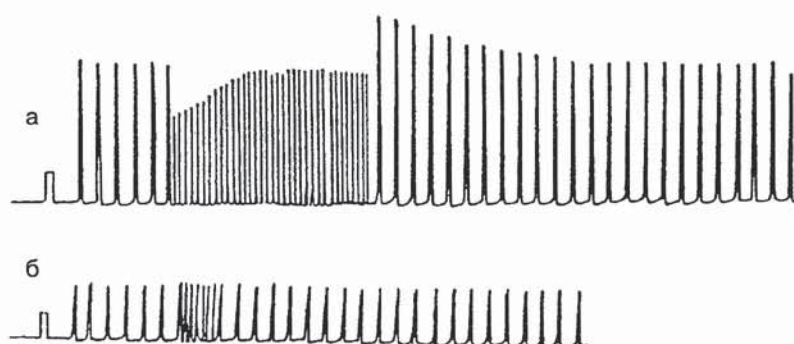


Рис. 1. Типы переходных процессов при изменении частоты стимуляции папиллярной мышцы крысы при действии ПТГ.

а — до действия ПТГ; б — 5 мин действия ПТГ.

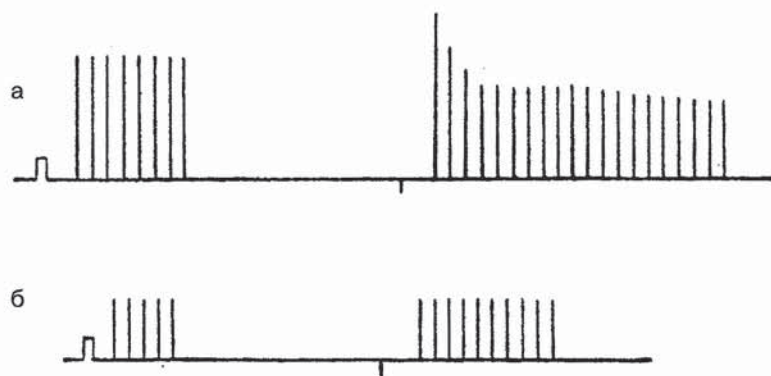


Рис. 2. Действие ПТГ на потенцию покоем.

а — до действия ПТГ; б — 5 мин действия ПТГ.

равна ее величине на базовой частоте. Рост диастолического тонуса отсутствует.

Действие ПТГ на постстимуляционную потенциацию. В контрольном растворе при переходе с высокой частоты стимуляции при межимпульсном интервале 1,0 с на базовую частоту, когда интервал равен 3,0 с, наблюдалась ярко выраженная ПСП. На фоне действия ПТГ первое сокращение на базовой частоте после перехода с высокой частоты не изменялось по сравнению с величиной сокращения на базовой частоте до изменения периода стимуляции, т. е. ПСП отсутствует, что указывает на резкое снижение сократительной функции миокарда под влиянием паратиреоидного гормона.

Действие ПТГ на потенциацию покоем. По методике, описанной ранее, оценивали изменения прироста амплитуды сокращений в лестницах Боудича, получаемых стимуляцией препарата с интервалом между стимулами 3,0 с после 3-минутных интервалов покоя. В контрольном растворе после 3-минутного периода покоя амплитуда первого сокращения составила 136% (рис. 2, а). Добавление ПТГ, вызывая уменьшение силы сокращений, практически подавляло прирост первого после периода покоя сокращения (рис. 2, б). Таким образом, ПТГ снижал или полностью подавлял потенциацию покоем в миокарде крыс.

Ритмоинотропные отношения в миокарде крыс, инъецированных ПТГ. У крыс, инъецированных ПТГ в течение 6 дней, при изменении межимпульсного интервала наблюдался следующий переходный процесс (рис. 3, а). При увеличении частоты стимуляции лестница Боудича не выражена, после каждого сокращения следует небольшое постсокращение, ПСП практически отсутствует. Однако после 3-минутного периода покоя наблюдался прирост первого после периода покоя сокращения по сравнению со стационарной величиной сокращений при базовой частоте 3,0 с до прекращения стимуляции (таблица).

У крыс, инъецированных ПТГ в течение 7 дней, наблюдается переходный процесс, когда при увеличении частоты стимуляции не наблюдается выраженной лестницы Боудича (рис. 3, б), после каждого сокращения наблюдается небольшое постсокращение. Незначительно выражен рост диастолического тонуса. ПСП значительно подавлена, потенциация покоем хорошо

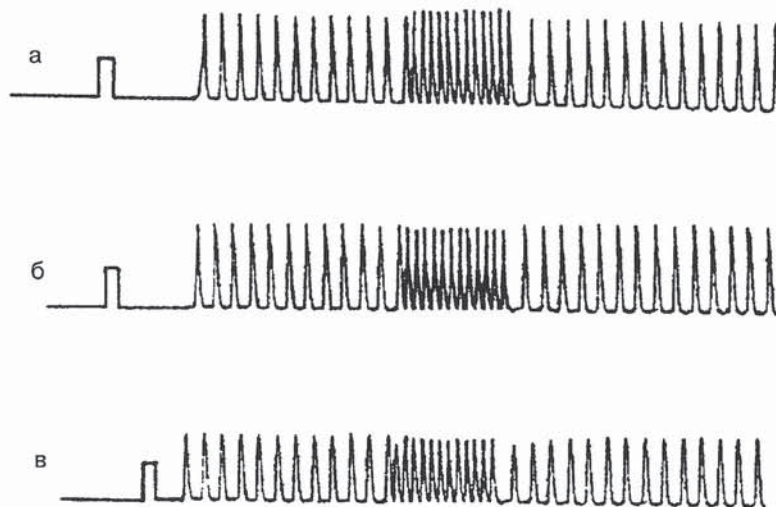


Рис. 3. Типы переходных процессов при изменении частоты стимуляции миокарда крыс.

а — 6 дней инъекции ПТГ; б — 7 дней инъекции ПТГ; в — 8 дней инъекции ПТГ.

выражена. Так, величина первого после 3-минутного периода покоя сокращения на 57% превышает величину стационарного сокращения при базовой частоте до прекращения стимуляции (см. таблицу).

У крыс, инъецированных ПТГ в течение 8 дней, наблюдается переходный процесс, когда при увеличении частоты стимуляции сила сокращений не меняется, т. е. лестница Боудича не выражена (рис. 3, в). Рост диастолического тонуса не наблюдается, ПСП отсутствует. Видно, что после каждого сокращения следует небольшое постсокращение. Потенциация покоем выражена хорошо (см. таблицу).

Полученные результаты показывают, что ритмоинотропные явления (связь частота—сила, ПСП, потенциация покоем) подвергаются существенным однонаправленным изменениям в миокарде крыс при действии паратиреоидного гормона как в опытах *in vitro*, так и в опытах *in vivo*.

Ритмоинотропные отношения в миокарде крыс с экспериментальной уреимией. Через 7 нед

Потенциация покоем после трех минут паузы ($\bar{X} \pm m$)

Группы крыс	Амплитуда первого сокращения после паузы, %
Контрольные, n=10	138,0 $\pm$ 8,5
Крысы, инъецированные ПТГ:	
в течение 6 дней, n=8	110,0 $\pm$ 2,0
в течение 7 дней, n=8	157,9 $\pm$ 10,0
в течение 8 дней, n=8	128,0 $\pm$ 8,0
ХПН:	
I степени, n=9	136,0 $\pm$ 6,0
II степени, n=5	100,0 $\pm$ 0

после удаления $5/6$ почечной паренхимы, когда уровень мочевины крови крыс колебался в пределах $9,5 \pm 0,94$ — $10,7 \pm 0,92$ ммоль/л и отчетливо выражена гипертрофия миокарда (прирост массы сердца составлял, в среднем, 43%), регистрировалась высокая амплитуда изометрических сокращений — $553 \pm 130,4$ мг. У контрольных крыс амплитуда изометрических сокращений колебалась в пределах $230 \pm 60,3$ мг (рис. 4, а). При переходе с базовой частоты стимуляции с межимпульсным интервалом 3,0 с на более высокую — с интервалом 1,0 с у крыс с уреимией I степени наблюдается следующий переходный процесс: лестница Боудича выражена недостаточно ярко, сила сокращений монотонно снижается, не достигая стационарного уровня даже на 20-м сокращении. При высокой частоте стимуляции отмечается также наличие диастолического тонуса — отчетливо видна контрактура (рис. 4, б). При переходе с высокой частоты стимуляции на базовую в 60% случаев наблюдается кратковременная ПСП, количественная выраженность которой составляла $135,9 \pm 12,4\%$. После периода покоя во всех опытах наблюда-

лась потенциация покоем, которая составляла, в среднем, 136,03% (см. таблицу).

По мере роста мочевины крови гипертрофированный миокард характеризовался некоторым снижением амплитуды изометрических сокращений и еще более выраженным нарушением ритмоинотропных отношений. На рис. 4, в видно, что при переходе с базовой частоты стимуляции на более высокую лестница Боудича имеет противоположную направленность: постепенное снижение амплитуды, без выхода на новый стационарный уровень. Переходный период характеризуется постепенным возвращением амплитуды сокращений к исходному — до перехода на высокий ритм сокращений, ПСП отсутствует, потенциация покоем выражена хорошо (см. таблицу).

Развитие уремии II степени (мочевина $12,9 \pm 0,9$ ммоль/л) характеризуется резким снижением амплитуды изометрических сокращений ($117 \pm 34,9$ мг). При переходе на высокий ритм сокращений регистрируется или еще большее снижение амплитуды сокращений (рис. 4, г), или отсутствие изменения амплитуды сокращений (рис. 4, д). Постстимуляционная потенциация и потенциация покоем не выражены (см. таблицу).

Полученные данные свидетельствуют, что при экспериментальной уремии весь комплекс ритмоинотропных отношений подвергается существенным изменениям, свидетельствующим о повреждении миокарда.

ОБСУЖДЕНИЕ

Центральным звеном гомеостатической системы регуляции кальция являются паращитовидные железы. Активация паратиреоцитов осуществляется через поверхностные кальцийчувствительные рецепторы. Повреждение этих рецепторов способствует развитию первичного и вторичного (в частности, уремического) гиперпаратиреоза [6]. Обнаруженные нами ритмоинотропные отношения в миокарде контрольных крыс при действии ПТГ (опыты *in vitro*), крыс с экспериментальным гиперпаратиреозом (*in vivo*) и крыс с ХПН показали однонаправ-

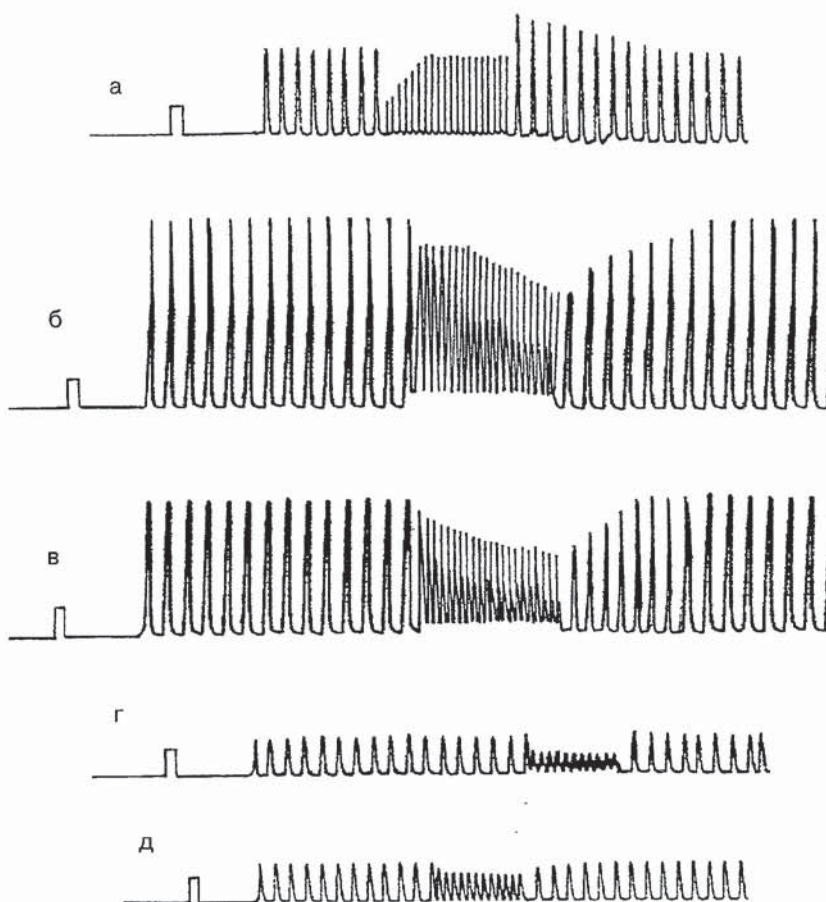


Рис. 4. Типы переходных процессов при изменении частоты стимуляции миокарда крыс.

а — контроль; б — ХПН I степени; в — ХПН I степени;
г — ХПН II степени; д — ХПН II степени. Объяснение в тексте.

ленность изменений, свидетельствующих о повреждении миокарда паратиреоидным гормоном. Учитывая, что ключевую роль в ритмоинотропии миокарда выполняет СР [8, 13], можно дать интерпретацию полученных нами данных. Подавление ПСП и ПП свидетельствует о перераспределении кальция между ретикуломом и митохондриями, сопровождающимся утечкой кальция из терминальных цистерн в интервалах между сокращениями. Ярко выраженная потенциация покоем у крыс, инъецированных ПТГ и на I стадии экспериментальной уремии, является следствием усиленного поступления ионов кальция в цитоплазму и к сократительным белкам в период покоя через клеточную мембрану, проницаемость которой значительно увеличена в результате ее деполяризации [1]. Изменение лестницы Боудича при укорочении интервала между стимулами можно связать с повреждением кальцийвысвобождающей функции ретикулума и с уменьшением поглощения кальция ретикуломом при каждом цикле возбуждения. Рост диастолического тонуса обусловлен увеличением частоты стимуляции: кальций, попадающий в саркоплазму, не успевает полностью поглощаться ретикуломом и остается связанным с тропонином. Мы полагаем, что влияние ПТГ как при развитии первичного, так и вторичного гиперпаратиреоза при экспериментальной уремии на ритмоинотропные отношения в миокарде крыс осуществляется через повреждение митохондрий, вызванное избытком поступившего кальция [9]. При гипертрофии миокарда значительно уменьшается скорость и способность СР поглощать и связывать кальций [1]. Этому соответствует замедление АТФазной активности миозина, СР [1].

Следует считать хорошо обоснованным положение о нарушении функции СР при различных формах сердечной недостаточности [1]. В нормальном миокарде переходный процесс составляет, как правило, 20—50 циклов, причем более устойчивым является стационарный уровень при переходе к низкой частоте стимуляции. Новый стационарный уровень устанавливается за меньшее число циклов, чем при переходе к высокой частоте стимуляции. При патологии переходный процесс бывает как очень короткий (2—3 цикла), так и очень длинный. У ряда крыс с ХПН I степени встречается значительное удлинение переходного процесса (см. рис. 4, б, в). У крыс с ХПН II степени переходный процесс практически отсутствует. Известно, что у животных с врожденной кардиомиопатией не обнаружен феномен Боудича (рост силы сокращений с ростом частоты стимуляции), уменьшается или чрезмерно увеличивается устойчивость переходных процессов, скорость изометриче-

ского сокращения снижается настолько, что возникает рост диастолического тонуса. При этих перестройках в препаратах с крайне низкой сократимостью при переходе на более высокую частоту стимуляции лестница Боудича оказывается вырожденной, постстимуляционная потенциация практически отсутствует (см. рис. 4, г, д).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Ритмоинотропные явления (связь частота—сила) подвергаются существенным и однонаправленным изменениям в миокарде животных с ХПН I и II степени и экспериментальным гиперпаратиреозом.

2. Изменение лестницы Боудича при укорочении интервала между стимулами обусловлено повреждением кальцийвысвобождающей и кальцийпоглощающей функций саркоплазматического ретикулума.

3. Изменение сократимости и переходных процессов при исследовании связи частота—сила в миокарде исследованных групп животных свидетельствует об утечке кальция из терминальных цистерн СР и развитии энергетического дефицита.

4. Все изложенное выше позволяет предположить, что ведущим кардиотоксином при развитии хронической почечной недостаточности является ПТГ (токсическое действие на митохондрии).

ЛИТЕРАТУРА

1. Мархасин В.С., Изаков В.Я., Шумаков В.И. Электро-механическое сопряжение в клетках миокарда. Сердечная недостаточность как адаптивно-патологическое явление // Физиологические основы нарушения сократительной функции миокарда.—СПб., 1994.—С. 114—223.
2. Amann K., Ritz E., Wiest G. A role of PTH for the activation of cardiac fibroblast in uremia // J. Amer. Soc. Nephrol.—1994.—Vol. 4, № 10.—P. 1814—1819.
3. Berridge M.J. Inositoltriphosphate and diacylglycerol: two interacting second messengers // Ann. Rev. Biochem.—1987.—Vol. 56.—P. 159—193.
4. Bers D.M., Shattock M.J. Cellular calcium extrusion associated with contraction may underlie the negative force frequency relationship in isolated rat ventricular muscle // J. Physiol.—1988.—Vol. 407, № 2.—P. 132.
5. Borgers M., Liuc S. Changes in ultrastructure and calcium distribution in the isolated working heart after ischemia // Amer. J. Pathol.—1987.—Vol. 26, № 1.—P. 92—102.
6. Brown E., Pollak M., Riccardi D. Cloning and characterisation of an extracellular Ca-sensing receptor from parathyroid and kidney: new insight into the physiology and pathophysiology of calcium metabolism // Nephrol. Dial. Transplant.—1994.—№ 9.—P. 1703—1706.
7. Cohen P. Protein phosphorylation and hormone action // J. Proc. Physiol.—1989.—Vol. 25.—P. 1120—1130.
8. Gainullin R., Saxon M. The content of Ca in the sarcoplasmic reticulum determines the positive or negative inotropic

effects of ryanodine in rabbit ventricular myocardium // *J. mol. cell. Cardiol.*—1990.—Vol. 22, № 1.—P. 28—36.

9. Denton R.M., McCormack J.C. Calcium as a second messenger within mitochondria of the heart and other tissues // *Ann. Rev. Physiol.*—1990.—Vol. 52.—P. 451—466.

10. Dubell W.H., Spurgeon H.A., Lakatta E.G. Sarcoplasmic reticulum calcium can be repleted by electrical stimulation following depletion by ryanodine (abstract) // *J. Biophys.*—1989.—Vol. 55.—P. 481.

11. Jordan L.R., Dallemagne C.R., Cross R.B. Cardiovascular effects of parathyroid hormone in conscious sheep // *J. exp. Physiol.*—1991.—Vol. 76.—P. 251—257.

12. Juppner H., Abou Samra A., Freeman M. A G-protein-linked receptor for parathyroid hormone and parathyroid hormone-related peptide // *Science*—1991.—Vol. 254.—P. 1024—1026.

13. Hansford R.G., Lakatta E.G. Ryanodine release calcium from sarcoplasmic reticulum in calcium tolerant rat cardiac myocytes // *J. Physiol. (Lond.)*—1987.—Vol. 390.—P. 453—467.

14. Hiyoamoto H., Racke E. Calcium-induced calcium release at terminal cisternal of skeletal sarcoplasmic reticulum // *FEBS Let.*—1981—P.235—238.

15. Kishimoto H., Tsumura K., Fujioka S. Effects of PTH-rp on systemic and regional haemodynamics in conscious rats. A comparison with human PTH // *Contrib. Nephrol.*—1991.—Vol. 90.—P. 72—78.

16. Kumar R. Abnormalities of the vitamin D receptor in uraemia // *Nephrol. Dial. Transplant.*—1996.—Vol. 11, Suppl. 3.—P. 6—10.

17. Martinez I., Saracho R., Montenegro J. A deficit of calcitriol synthesis may not be the initial factor in the pathogenesis of secondary hyperparathyroidism // *Nephrol. Dial. Transplant.*—1996.—Vol. 11, Suppl. 3.—P. 22—28.

18. Monaco M.F., Gershengorn M.C. Subcellular organisation of receptor-mediated phosphoinositide turnover // *Endocr. Rev.*—1992.—Vol. 13.—P. 707—718.

19. Orloff J.J., Viena P., Schipani E. Human carcinoma cells and normal human keratinocytes express mRNA related to but distinct from human PTH receptor mRNA // *J. Bone Mineral Res.*—1992.—Vol. 7.—P. 5230a.

20. Rampe O., Lacerda A., Page R. Parathyroid hormone : an endogenous modulator of cardiac calcium channels // *Amer. J. Physiol.*—1991.—Vol. 261, № 6, Pt.2.—P. 1746—1755.

21. Ritz E., Stefanski A., Rambauesek M. The role of the parathyroid glands in the uraemic syndrome // *Amer. J. Kidn. Dis.*—1995.—Vol. 26, № 5.—P. 808—813.

22. Rizzoli R.E., Somerman M., Murray T.M. Binding of radiolabeled parathyroid hormone to cloned bone cells // *Endocrin.*—1983.—Vol. 113.—P. 1832—1838.

23. Roca Cusachs A., Di Pette D.J., Nickols G.A. Regional and systemic haemodynamic effects of PTH-rp : preservation of cardiac and coronary and renal flow with reduced blood pressure // *J. Pharmacol. Exp. Ther.*—1991.—Vol. 90.—P. 72—78.

24. Serge G.V., Drueke T.B., Urena P. Parathyroid hormone receptor // *Nephrol. Dial. Transplant.*—1994.—Vol. 9, № 6.—P. 593—595.

25. Silver J., Moalem E., Kilav D. New insight into the regulation of PTH synthesis and secretion in chronic renal failure // *Nephrol. Dial. Transplant.*—1996.—Vol. 11, Suppl. 3 —P. 2—5.

26. Slatopolsky E., Delmes J. Pathogenesis of secondary hyperparathyroidism // *Nephrol. Dial. Transplant.*—1996.—Vol. 11, Suppl. 3.—P. 130—135.

27. Smogorzewski M. PTH, chronic renal failure and myocardium // *Miner. Electrol. Metab.*—1995.—Vol. 21.—P. 55—62.

28. Smogorzewski M., Koureta P., Fadda G. et al. Chronic parathyroid hormone excess in vivo increases resting levels of cytosolic calcium in brain synaptosomes: studies in the presence and absence of chronic renal failure // *J. Amer. Soc. Nephrol.*—1991.—Vol. 1—P. 1162—1168.

29. Smogorzewski M., Zayed M., Zhang Y. Parathyroid hormone increases cytosolic calcium concentration in adult rat cardiac myocytes // *Amer. J. Physiol.*—1993.—Vol. 264.—P. 2006—2012.



© А.Козн, С.Наст, 1998
УДК 616.611-018-072.4-092-02:612.017.1

А. Козн, С. Наст

ИММУНООПОСРЕДОВАННЫЕ ГЛОМЕРУЛОПАТИИ¹

A. H. Cohen, C.C. Nast

IMMUNOLOGIC GLOMERULOPATHIES¹

Медицинский факультет Калифорнийского университета, Лос-Анджелес, США

Ключевые слова: гломерулонефрит, световая микроскопия, электронная микроскопия, иммунофлюоресцентная микроскопия, нефротический синдром.

Key words: glomerulonephritis, light microscopy, electron microscopy, immunofluorescence microscopy, nephrotic syndrome.

IGA-НЕФРОПАТИЯ (IgA NEPHROPATHY)

IgA-нефропатия (болезнь Берже) — иммунокомплексный гломерулонефрит, при котором в иммунных комплексах, локализующихся преимущественно в мезангии, преобладает или представлен только иммуноглобулин А (IgA). Хотя сходная иммунопатологическая картина может наблюдаться и при гломерулонефритах, связанных с гепатитом, с системными заболеваниями, с пурпурой Шенлейна—Геноха, IgA-нефропатия считается идиопатическим заболеванием.

IgA-нефропатия — первичный гломерулонефрит, для которого характерна бессимптомная гематурия и протеинурия, но в ходе заболевания могут возникать и другие проявления. Сейчас это наиболее часто встречающаяся в мире первичная гломерулопатия, особенно в Азии и Средиземноморье [23, 32, 45].

Этиология и патогенез. В развитии IgA-нефропатии играют роль многие факторы, наиболее важные из них — отложение циркулирующих иммунных комплексов, содержащих IgA, аномалия IgA, нарушение регуляции иммунного ответа (по-видимому, генетически предопределенное), а также иммунная реакция на осевший или собственный антиген мезангия, причем все эти механизмы не исключают друг друга. У многих, но не всех больных с IgA-нефропатией, в сыворотке крови определяется повышенный уровень IgA и комплексов IgA-фибринектин [23, 24, 32, 45, 67].

Морфологические изменения. Диагноз основан на данных иммунофлюоресцентной микроскопии — наличии отложений IgA в мезангии,

часто в сочетании с C3, иногда с IgG или IgM, дающими менее интенсивное свечение. В некоторых клубочках могут быть незначительные гранулярные отложения IgA вдоль отдельных капиллярных петель. При световой микроскопии мезангиальные области обычно расширены за счет отложений, которые четко выявляются при трехцветной окраске по Массону. Характерна также гиперклеточность мезангия различной степени — от слабой до выраженной, причем она может быть различной в разных клубочках и в разных долях одного клубочка, что дает картину очагового сегментарного пролиферативного гломерулонефрита. В дополнение к этому, могут быть полулуния, сращения с Боуменовской капсулой, а также сегментарный склероз клубочков, который свидетельствует о далеко зашедшем заболевании и сочетается с выраженной протеинурией. Полулуния чаще встречаются во время эпизодов макрогематурии [5]. Стенки капилляров, как правило, тонкие и одноконтурные, хотя отдельные петли в небольшом проценте клубочков могут иметь двойной контур.

Канальцы, как правило, без особенностей, но у некоторых больных с макрогематурией бывает острая почечная недостаточность и некроз канальцев. Считается, что гемоглобин, который освобождается в больших количествах в результате лизиса эритроцитов в просветах канальцев, тубулотоксичен. При далеко зашедшей IgA-нефропатии выражены атрофия канальцев и фиброз интерстиция. При развитии артериальной гипертензии и хронической почечной недостаточности стенки артериол утолщены, с инсудатами белков плазмы (гиалинозом) [27, 40].

¹ Продолжение. См. «Нефрология». — 1998. — № 1. — С. 106–115.

При электронно-микроскопическом исследовании видны крупные круглые электронно-плотные депозиты в парамезангиальных областях, ограниченных парамезангиальной базальной мембраной. В некоторых клубочках встречаются субэндотелиальные или субэпителиальные депозиты, что обычно сочетается с изменениями базальной мембраны — участками истончения, меньшей плотности, слоистости, разрывами. Возможно, что именно эти изменения приводят к клубочковой гематурии [44]. При высокой протеинурии наблюдается слияние ножковых отростков подоцитов [23, 32].

Дифференциальный диагноз. Морфологические изменения, если рассматривать их в совокупности, указывают на иммунокомплексный гломерулонефрит с преимущественным отложением IgA. Кроме IgA-нефропатии, подобную картину в почках можно встретить при пурпуре Шенлейна—Геноха, при некоторых заболеваниях печени, кишечника и кожи. Наиболее надежный способ отличить их друг от друга — тщательный сбор анамнеза, изучение истории заболевания, клинических и лабораторных данных. Что касается биопсии почек, то здесь тоже можно выделить некоторые отличительные признаки. Если депозиты в мезангии, выявляемые при световой и электронной микроскопии, крупные и круглые, это свидетельствует в пользу IgA-нефропатии (болезни Берже). Если при электронной микроскопии мезангиальные депозиты более мелкие и менее многочисленные и их больше вдоль петель капилляров, а при иммунофлюоресцентной микроскопии выявляется фибрин в мезангиальных отложениях, это говорит в пользу пурпury Шенлейна—Геноха. Единичные мелкие депозиты при электронной микроскопии, очень незначительные изменения клубочков при световой микроскопии и накопление липидов в мезангии указывают на заболевание печени. Отложения, содержащие IgA, встречаются и при волчаночном нефрите, но при этом IgA не преобладают, и, кроме того, выявляется C1q, которого нет ни при IgA-нефропатии, ни при пурпуре Шенлейна—Геноха.

Клинические проявления. Как было сказано выше, принято считать, что для IgA-нефропатии характерна бессимптомная гематурия и протеинурия. Однако, в сущности, при IgA-нефропатии описаны все нефрологические синдромы, и клинические проявления также разнообразны, как и вид клубочков при световой микроскопии [13]. Первым проявлением наиболее часто является макрогематурия, обычно совпадающая с началом простуды (фарингита) или возникающая через несколько дней. Как правило, эпизоды макрогематурии повторяются и чередуются с периодами микрогемату-

рии и небольшой протеинурии или отсутствия протеинурии. Однако первым проявлением может быть и микрогематурия, и бессимптомная высокая протеинурия или нефротический синдром, а также быстро прогрессирующий гломерулонефрит, острая почечная недостаточность, артериальная гипертензия.

Эффективной терапии IgA-нефропатии нет. Можно достаточно успешно лечить такие проявления, как артериальная гипертензия, но иммунный процесс и вызываемое им повреждение клубочков не уступают терапии. Течение IgA-нефропатии хроническое и плохо поддается лечению. До 33% больных, прослеженных в течение 20 лет, входят в терминальную хроническую почечную недостаточность [23, 32]. Мезангиальные отложения IgA «возвращаются» в трансплантате, но они клинически незначимы и редко приводят к развитию почечной недостаточности [6].

ПУРПУРА ШЕНЛЕЙНА—ГЕНОХА (HENOCH—SCHONLEIN PURPURA)

Пурпура Шенлейна—Геноха — клинический синдром, включающий симптомы со стороны почек, кожи, суставов и желудочно-кишечного тракта [31]. Первичным является васкулит мелких сосудов с отложением в них IgA. Поражение почек — пролиферативный гломерулонефрит с преимущественным отложением IgA в мезангии [66]. Этот синдром также известен как анафилактоидная пурпура (anaphylactoid purpura) и ревматоидная пурпура (rheumatoid purpura).

Для пурпury Шенлейна—Геноха характерны отложения IgA в мезангии, и сейчас принято считать, что она находится на одном из концов в ряду заболеваний почек, обусловленных IgA, но с системным вовлечением. Существует морфологическая классификация, основанная на степени гиперклеточности мезангия и количестве клубочков с полулуниями, в которую входят мезангиальный, очаговый сегментарный, диффузный пролиферативный (эндокапиллярный) гломерулонефрит и эндокапиллярный гломерулонефрит с экстракапиллярными проявлениями [46]. Более детально все они описаны ниже.

Этиология и патогенез. Значительная часть информации о патогенезе заболеваний почек, обусловленных IgA, получена при исследовании IgA-нефропатии. При пурпуре Шенлейна—Геноха возникает иммунокомплексное поражение почек, и у многих больных выявляются циркулирующие иммунные комплексы, содержащие IgA. Антитела к IgA могут исходить из слизистых оболочек желудочно-кишечного и респираторного тракта или из костного мозга. Информации о возможных этиологических факто-

рах, вызывающих образование иммунных комплексов при пурпуре Шенлейна—Геноха, скудная [22, 26, 43, 51]. У больных с высокой активностью заболевания нарушено очищение от комплексов IgA, выявлен более высокий уровень циркулирующих иммунных комплексов и крупные агрегаты макромолекул IgA. Степень повреждения почек в результате отложения IgA различна; к поражению клубочков может приводить активация комплемента и факторов, продуцируемых мезангиальными клетками в ответ на отложения.

Морфологические изменения. О макроскопической картине почек при пурпуре Шенлейна—Геноха информации мало, но в большинстве случаев они выглядят нормальными. При высокой активности заболевания, показателем чего является множество клубочков с полулуниями, почки могут быть слегка увеличены.

При световой микроскопии выявляется разная степень вовлечения клубочков — от незначительной до тяжелой. Характерны расширение и гиперклеточность мезангия, фуксинофильные отложения в мезангии, незначительное увеличение количества материала матрикса. В более тяжелых случаях могут быть вовлечены стенки капилляров — встречаются единичные депозиты и двойные контуры. Число клубочков с полулуниями может быть различным. При более высокой активности заболевания могут быть разрывы Боуеновой капсулы и выход клеток и фибрина из полулуний в окружающий интерстиций. При далеко зашедшем заболевании описаны фиброзные полулуния, фокальный и сегментарный гломерулосклероз, а также полностью склерозированные клубочки. При высокой активности бывает некроз клеток канальцев с сопутствующим отеком и мононуклеарными инфильтратами в интерстиции; при далеко зашедшем заболевании — атрофия канальцев и фиброз интерстиция.

В морфологической классификации, отражающей разнообразие изменений, наиболее важными признаками являются степень гиперклеточности мезангия и число клубочков с полулуниями [46, 51]. Для *мезангиального гломерулонефрита* характерна слабо выраженная гиперклеточность мезангия и немного фуксинофильных отложений. При *очаговом сегментарном гломерулонефрите* гиперклеточность мезангия есть не во всех клубочках, и в одних сегментах клубочка она выражена больше, чем в других, вовлечение петель капилляров незначительное, может быть различное число клубочков с полулуниями и сращениями. Для *диффузного пролиферативного (эндокапиллярного) гломерулонефрита* характерна выраженная диффузная гиперклеточность мезангия, больше отложений вдоль

петель капилляров и двойные контуры, лейкоциты в просветах капилляров; иногда клубочки могут иметь дольчатый вид. К *эндокапиллярному гломерулонефриту с экстракапиллярными проявлениями* относят диффузные пролиферативные изменения с клеточными полулуниями, далее эта категория подразделяется по проценту клубочков с полулуниями — больше или меньше 50%. При пурпуре Шенлейна—Геноха васкулит, в сущности, никогда не встречается в почечной ткани, хотя его можно выявить в коже и желудочно-кишечном тракте.

Решающим для диагноза, при соответствующей клинической картине, является обнаружение отложений IgA в мезангии при иммунофлюоресцентной микроскопии. Это гранулярные отложения легких цепей IgA, обычно вместе с C3, часто с IgG и IgM в меньших количествах. Окрашивание более интенсивное при более выраженной пролиферации, возможно сегментарное вовлечение петель капилляров. Если есть клеточные полулуния, то в мочевом пространстве выявляется фибрин.

При электронной микроскопии видны электронно-плотные депозиты в мезангиальных областях, часто — под парамезангиальной базальной мембраной, но расположенные более диффузно, чем при типичной IgA-нефропатии. Депозиты могут быть мелкими, но при большей активности заболевания они более крупные. Встречаются единичные субэпителиальные депозиты, иногда в форме горбов, а также мелкие субэндотелиальные депозиты, миграция на периферию и интерпозиция мезангия. Часто выявляются участки истончения, утолщения и слоистости базальных мембран клубочковых капилляров, как и при IgA-нефропатии. Ножковые отростки подоцитов могут быть в различной степени слиты.

Дифференциальный диагноз. Светомикроскопическая картина при пурпуре Шенлейна—Геноха, в одних случаях, может напоминать IgA-нефропатию или системную красную волчанку; в других случаях, когда много полулуний — так называемый «малоиммунный» гломерулонефрит с полулуниями. Встречаются и субэпителиальные депозиты в форме горбов, как и при постинфекционном гломерулонефрите. Все эти состояния, за исключением IgA-нефропатии, можно отличить от пурпury Шенлейна—Геноха с помощью иммунофлюоресцентной микроскопии. Что касается двух последних, то клиническая картина — единственный надежный способ для проведения дифференциального диагноза, хотя, по данным электронной микроскопии, при пурпуре Шенлейна—Геноха депозиты немного более мелкие и более разбросанные, чем при IgA-нефропатии.

Клинические проявления. Пурпура Шенлейна—Геноха — заболевание преимущественно детей и подростков, у взрослых встречается редко. Характерно наличие внепочечных симптомов, таких как папулезно-геморрагическая сыпь на нижних конечностях, артралгии, боль в животе [11, 26, 31]. Клиника заболевания почек возникает у 10—25% больных, проявляясь макро- или микрогематурией, протеинурией различной степени, вплоть до нефротического уровня, и, в более тяжелых случаях, почечной недостаточностью. Выявлена корреляция морфологических признаков с клиническими симптомами и прогнозом, который хуже при наличии диффузной пролиферации и полулуний. Эффективной терапии, которая была бы подтверждена данными клинических исследований, при пурпуре Шенлейна—Геноха нет, хотя у больных с тяжелыми проявлениями иногда применяют стероиды и иммунодепрессанты [3]. В трансплантатах поражение почек, связанное с пурпурой Шенлейна—Геноха, «возвращается» редко.

ПОСТИНФЕКЦИОННЫЕ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТЫ (POSTINFECTIOUS GLOMERULONEPHRITIDES)

Постинфекционный гломерулонефрит — иммунокомплексный гломерулонефрит, возникающий в связи с определенными инфекциями. Предполагается, что антиген прямо или опосредованно связан с вызвавшим инфекцию микроорганизмом. Хотя многие инфекции могут осложниться этой формой гломерулонефрита, наиболее часто встречаются определенные штаммы стрептококка А, и постстрептококковый гломерулонефрит считается стандартом.

Постинфекционный гломерулонефрит обычно проявляется клинической картиной острого нефрита. Может возникать в связи с глубокими висцеральными абсцессами, инфицированными вентрикулоатриальными и другими шунтами, инфекционным эндокардитом и т.п. [29, 30].

Этиология и патогенез. Постинфекционный гломерулонефрит — прототип иммунокомплексного заболевания. Он возникает после или сочетается с инфекционным процессом, при этом в сыворотке крови определяются растворимые иммунные комплексы. Иммунные комплексы можно найти и в клубочках. Раньше считалось, что циркулирующие иммунные комплексы просто откладываются в клубочке. Сейчас принята точка зрения, что антиген микроорганизма сначала оседает в клубочке, а затем соединяется *in situ* с циркулирующими антителами. В клубочках находят также комплемент, а в сыворотке уровень комплемента снижен. Накопление нейтрофилов и моноцитов в клубочке приводит к его повреждению и появлению ге-

матурии, протеинурии, снижению уровня клубочковой фильтрации. У одних больных можно выявить антиген микроорганизма в клубочковых отложениях; у других больных или при других инфекциях антиген не удается идентифицировать, но предполагается, что он существует [29, 30, 56].

Морфологические изменения. Морфологические и иммуноморфологические признаки могут быть разными в зависимости от срока выполнения биопсии от начала гломерулонефрита.

В острой стадии макроскопически почки увеличены, поверхность капсулы и кора бледные.

Микроскопическая картина может быть разной. При постстрептококковом гломерулонефрите все клубочки изменены однотипно и резко гиперклеточны. К этому приводит накопление многочисленных моноцитов, а также нейтрофилов, эозинофилов и лимфоцитов в просветах капилляров. Мезангиальные области расширены, гиперклеточны за счет инфильтрации моноцитами и, вероятно, деления собственных мезангиальных клеток. Петли капилляров, как правило, одноконтурные, но могут быть нерегулярно утолщенными из-за субэпителиальных депозитов в форме горбов, количество которых на разных петлях может быть различным. Иногда встречаются полулуния. При гломерулонефрите, связанном с эндокардитом, абсцессами и т.д., картина изменений клубочков может быть такой же, но может и отличаться, что, по-видимому, связано с продолжительностью заболевания. Бывает более выражена гиперклеточность отдельных сегментов, полулуния могут быть меньшего размера, фиброзно-клеточные или фиброзные. При длительно текущих инфекциях морфологическая картина может напоминать мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит I типа с выраженной дольчатостью клубочков, гиперклеточностью мезангия и двуконтурностью петель капилляров за счет миграции на периферию и интерпозиции мезангия. При эффективном лечении инфекции в большинстве случаев изменения в клубочках либо проходят, либо картина существенно улучшается.

Интерстиций обычно отечен и слабо инфильтрирован мононуклеарными лейкоцитами. В просветах канальцев часто содержатся лейкоциты и эритроциты клубочкового происхождения. Артерии и артериолы обычно не изменены, если нет артериальной гипертензии или сопутствующего некротизирующего артериита. Последний встречается чрезвычайно редко.

При иммунофлюоресцентной микроскопии выявляются гранулярные отложения С3 и IgG вдоль петель капилляров и в мезангиальных областях, распределенные в клубочке неравномерно. В некоторых случаях острого постстреп-

тококкового гломерулонефрита можно найти СЗ без явных отложений IgG. Встречается также IgM, но значительно меньшей интенсивности.

При электронной микроскопии видны электронно-плотные депозиты на петлях капилляров и в мезангиальных областях. Отличительный признак — крупные субэпителиальные депозиты в форме горбов; их может быть много или мало, в зависимости от продолжительности заболевания. Иногда встречаются субэндотелиальные электронно-плотные депозиты. В просветах капилляров — лейкоциты. Описано слияние ножковых отростков подоцитов [1, 28].

Дифференциальный диагноз. Постинфекционный гломерулонефрит имеет характерные клинические, лабораторные и иммунофлюоресцентные признаки, но они не всегда позволяют поставить диагноз. Кроме того, по морфологической картине не может быть идентифицирован источник и тип возбудителя инфекции. Морфологические изменения, в сущности, говорят о том, что это иммунокомплексный гломерулонефрит с гиперклеточностью. Депозиты в форме горбов могут изредка встречаться и при нефрите, связанном с пурпурой Шенлейна—Геноха, и при болезни плотных депозитов (мембранозно-пролиферативном гломерулонефрите II типа), но эти заболевания можно различить при помощи иммунофлюоресцентной или электронной микроскопии. При постинфекционном гломерулонефрите, как и при системной красной волчанке, при электронно-микроскопическом исследовании могут быть выявлены депозиты трех локализаций (мезангиальные, субэпителиальные и субэндотелиальные), но вид и размеры депозитов, наличие тубулоретикулярных структур при волчанке, а также определяемый при помощи иммунофлюоресцентной микроскопии состав депозитов позволяют провести дифференциальный диагноз. В заключение следует отметить, что, несмотря на наши знания морфологии и опыт, мы иногда сталкиваемся с тем, что выявленные при исследовании препарата изменения не могут быть ничем иным, как постинфекционным гломерулонефритом, но у больного нет явного инфекционного процесса.

Клинические проявления. Для острого течения инфекции характерна клиническая картина острого нефрита: внезапное появление гематурии, протеинурии, артериальной гипертензии, снижение клубочковой фильтрации, задержка натрия и воды. Комплемент сыворотки (СЗ) снижен. При постстрептококковом гломерулонефрите повышен титр антистрептолизина О. При более хроническом течении инфекции отмечается выраженная протеинурия, гематурия различной степени, почечная недостаточность,

часто гипокомплементемия. Как сказано выше, при выявлении и лечении инфекции (если это возможно), морфологическая и клиническая картина улучшается [1, 29, 30].

ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ, СВЯЗАННЫЙ
С ГЕПАТИТОМ, И ДРУГИЕ ПОРАЖЕНИЯ
ПОЧЕК ПРИ ГЕПАТИТЕ
(HEPATITIS-ASSOCIATED GLOMERULONEPHRITIS
AND OTHER RENAL LESIONS)

При вирусном гепатите В и С описаны разные формы вторичного поражения почек. Считается, что нефропатия связана с вирусной инфекцией, если у больного выявлен антиген или геном вируса, гепатит и одновременно возникло поражение почек. При поражении почек, связанном с гепатитом В, антигены вируса можно обнаружить в составе иммунных комплексов в почках.

При инфекции, вызванной вирусом гепатита В, может возникать системный васкулит, похожий на узелковый полиартериит (polyarteritis nodosa), с вовлечением почек [52]. Другие поражения почек при гепатите В — иммунокомплексный гломерулонефрит, наиболее часто мембранозный, реже — мембранозно-пролиферативный I и III типа, а также криоглобулинемия [64] (таблица). Гломерулонефрит с минимальными изменениями, фокально-сегментарный гломерулосклероз и IgA-нефропатию при гепатите описывают значительно реже, и их связь с гепатитом не очевидна. Отложения IgA в клубочке можно выявить при хроническом заболевании печени любой этиологии [41]. Вирус гепатита С может вызывать мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит I типа и криоглобулинемию [39, 54]. Встречаются единичные сообщения о мембранозном гломерулонефрите и узелковом полиартериите, связанном с гепатитом С [10, 18].

Этиология и патогенез. Гепатит В вызывает иммунокомплексное поражение почек и сосу-

Поражение почек при гепатите

Связь четко установлена

Мембранозный гломерулонефрит
Мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит, тип I
Мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит, тип III
Криоглобулинемия
Гломерулосклероз
Узелковый полиартериит

Связь сомнительна

IgA-нефропатия
Фокально-сегментарный гломерулосклероз

дов, которое возникает в результате отложения или образования *in situ* «гепатитных» комплексов антиген—антитело у больных с активной инфекцией [52, 65]. Антиген е (HBeAg) образует иммунные комплексы такого размера и с таким зарядом, что они откладываются преимущественно субэпителиально, вызывая мембранозный гломерулонефрит. Поверхностный антиген (HBsAg) находят в более крупных катионных комплексах, которые откладываются в мезангии и в стенках периферических капилляров, как при мембранозно-пролиферативном гломерулонефрите [16]. Внутренний антиген гепатита В (HBcAg) редко выявляется в отложениях в почках.

У больных гепатитом С вирусемия сохраняется всю жизнь, и у них выявлена высокая частота возникновения поражения почек. Это тоже иммунокомплексное заболевание; у многих больных гепатитом С и криоглобулинемией найдены РНК вируса и антитела к внутреннему антигену гепатита С (anti-hepatitis C core antibody) в криопреципитате [39]. У этих больных часто находят IgM, который обладает свойствами ревматоидного фактора и связывается с IgG — антителом к вирусу гепатита С. РНК вируса гепатита С в ткани почек выявлена и у больных с мембранозным гломерулонефритом [18].

Морфологические изменения. При поражении почек, связанном с гепатитом, морфологическая картина та же, что и при не связанном с гепатитом. При вторичном мембранозном гломерулонефрите при гепатите, в дополнение к субэпителиальным депозитам, может быть слабо выраженная пролиферация мезангиальных клеток и иммунные комплексы в мезангиальных областях. Вторичные мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит I типа, криоглобулинемия и васкулит при гепатите морфологически неотличимы от идиопатических или связанных с другими этиологическими факторами. Васкулит при гепатите обычно не дает гломерулонефрита с полулуниями в отличие от васкулитов, вызванных антителами к цитоплазме нейтрофилов (antineutrophil cytoplasmic antibody, ANCA).

Дифференциальный диагноз. Дифференциальный диагноз для каждой морфологической формы вторичного гломерулонефрита при гепатите детально рассмотрен в разделах о соответствующих идиопатических формах.

Клинические проявления. Клинические проявления те же, что и при идиопатическом поражении почек. Кроме того, могут быть симптомы со стороны печени. Важно установить, что гепатит является причиной поражения почек, так как это имеет значение для лечения. Раньше применялись стероиды, сейчас для лечения

вирусного гепатита используется интерферон-альфа, что приводит к улучшению и со стороны почек [19, 47].

АНТИ-ГБМ-НЕФРИТ (ANTI-GLOMERULAR BASEMENT MEMBRANE DISEASE)

Анти-ГБМ-нефрит — обусловленный антителами к гломерулярной базальной мембране (ГБМ) — иммунное повреждение клубочков, возникающее при связывании циркулирующих антител с определенными эпитопами базальных мембран клубочковых капилляров. Типичная морфологическая картина — гломерулонефрит с полулуниями, часто с поражением почечных канальцев и легочных альвеол; характерное клиническое проявление — быстро прогрессирующий гломерулонефрит. Симптомы со стороны почек (анти-ГБМ-нефрит) могут сочетаться с легочными кровотечениями (болезнь Гудпасчера) [14, 29, 30].

Этиология и патогенез. Как следует из названия заболевания, анти-ГБМ-нефрит развивается в результате продукции антител к антигену базальной мембраны, связыванию антител и активации воспаления, что приводит к тяжелому повреждению клубочков. Антиген, известный как антиген Гудпасчера, представляет собой пептид на альфа-3 цепи молекулы коллагена IV типа. Антитела, как правило, относятся к изотипу IgG, изредка — к IgA. Причина заболевания точно не известна, хотя клинические данные, такие как частое возникновение гриппоподобных симптомов в продромальном периоде, дают основание думать о вирусной этиологии. У некоторых больных в анамнезе есть указания на вдыхание летучего углеводорода. Оба эти обстоятельства дают основание предполагать, что исходным является повреждение базальной мембраны легочных альвеол и обнажение антигена базальной мембраны, что приводит к образованию антител [14, 29, 30, 34, 42, 59]. Хорошо известно, что у больных с синдромом Альпорта в гломерулярных базальных мембранах нет антигена Гудпасчера [30, 62]. В результате, у этих больных анти-ГБМ-нефрит может возникнуть только при трансплантации здоровой почки в связи с терминальной почечной недостаточностью [62].

Морфологические изменения. В острой фазе заболевания почки макроскопически увеличены за счет интерстициального отека и воспаления. На капсулярной поверхности и в коре часто видны петехии вследствие кровоизлияний в отдельных нефронах.

При световой микроскопии ведущими являются изменения клубочков. Типичный при-

знак — полулуния или фибрин в мочевом пространстве. Эти изменения видны в различном проценте клубочков в препарате, даже если связывание анти-ГБМ-антител и фиксация комплемента происходят во всех клубочках. Клубочки без полулуний выглядят по-разному. В одних клубочках могут быть сегментарные изменения — скопление лейкоцитов и фибрина в просветах капилляров, разрывы стенок капилляров, фибрин (и клетки) в мочевом пространстве; другие клубочки могут выглядеть нормальными. Часто встречаются разрывы базальной мембраны Боуменовой капсулы и выход клеток и фибрина из полулуний в окружающий интерстиций. Интерстиций отечен и инфильтрирован мононуклеарными лейкоцитами. Изменения со стороны интерстиция обычно сопровождаются дегенеративными изменениями и некрозом эпителия канальцев. Артерии и артериолы не изменены, но если есть сосуществующие ANCA, что не является редкостью, могут быть некротические изменения этих сосудов [8, 55].

Иммунофлюоресцентная микроскопия выявляет линейное окрашивание всех гломерулярных базальных мембран на IgG; есть единичные описания линейного отложения IgA или IgM. Отложения комплемента (C3) могут быть линейными, прерывисто линейными или глобулярными. В клубочках с полулуниями в мочевом пространстве выявляется фибрин. Примерно у $2/3$ больных встречается линейное отложение IgG в базальных мембранах канальцев (либо очаговое, либо диффузное).

Нет характерных диагностических признаков при электронной микроскопии и ультраструктурного аналога линейных иммунных отложений, выявляемых при иммунофлюоресцентной микроскопии. Как и при световой микроскопии, видны лейкоциты и фибрин в просветах клубочковых капилляров, разрывы стенок капилляров, скопления клеток и фибрин в мочевом пространстве (полулуния) [14, 15, 29].

Дифференциальный диагноз. Если исходить из того, что при заболеваниях клубочков морфологический диагноз основан на данных световой, электронной и иммунофлюоресцентной микроскопии с учетом клинических и лабораторных данных, то список заболеваний, с которыми следует проводить дифференциальный диагноз, невелик. Если нет данных иммунофлюоресцентной микроскопии, то морфолог видит картину гломерулонефрита с полулуниями; если при этом в тех клубочках, где нет полулуний, выражена пролиферация (гиперклеточность), то это говорит против анти-ГБМ-нефрита. Если клубочки без полулуний нормальные (или почти нормальные), то надо ис-

ключать «малоиммунный» гломерулонефрит с полулуниями (который может быть либо проявлением системного васкулита, либо изолированным поражением почек). Электронная микроскопия не внесет ясность, так как и при анти-ГБМ-нефрите, и при «малоиммунном» гломерулонефрите с полулуниями нет электронно-плотных депозитов, а остальные изменения встречаются и в том, и в другом случае. Отличить одно заболевание от другого можно при помощи серологических тестов (определение антител к гломерулярной базальной мембране или антител к цитоплазме нейтрофилов в сыворотке крови) [14].

Клинические проявления. Наиболее частое клиническое проявление — быстро прогрессирующий гломерулонефрит с неуклонным снижением функции почек за недели — месяцы, а также гематурия и различной степени протеинурия [69]. Если есть антитела к базальным мембранам капилляров легочных альвеол, что встречается примерно у 75% больных, то в этом случае прогноз для жизни ухудшает наличие инфильтратов в легких и кровохарканье [14, 30]. Хотя традиционно анти-ГБМ-нефрит принято считать заболеванием молодых мужчин, он может возникать в любом возрасте. Частота появления новых случаев имеет два пика — в третьей и в шестой–седьмой декаде жизни. По всеобщему согласию, о *болезни Гудпасчера* говорят, если есть циркулирующие анти-ГБМ-антитела и связанные антитела в клубочках и в легочной ткани, и, соответственно, признаки поражения почек и легких (гломерулонефрит с полулуниями, легочные кровотечения). Если при сочетании гломерулонефрита с легочными кровотечениями нет анти-ГБМ-антител, то говорят о *синдроме Гудпасчера* [14].

Как упоминалось выше, необходимо выявление циркулирующих анти-ГБМ-антител. Определяя их титр, можно следить за активностью заболевания, а также прогнозировать время трансплантации почки. Терапия направлена на подавление продукции или удаление циркулирующих антител при помощи иммунодепрессантов и плазмафереза соответственно. Агрессивный подход применяют тогда, когда нет выраженной почечной недостаточности [14, 30].

ВАСКУЛИТ И «МАЛОИММУННЫЙ»
ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ С ПОЛУЛУНИЯМИ
(VASCULITIS AND PAUCI-IMMUNE CRESCENTIC
GLOMERULONEPHRITIS)

Термином *васкулит* обозначают связанные с воспалением изменения в стенках сосудов различного калибра, с разнообразными клиническими проявлениями. В почках васкулит редко прояв-

ляется как воспаление сосудов, чаще — как «малоиммунный» гломерулонефрит с полулуниями. Характерно наличие полулуний в клубочках и отсутствие значимых иммунных отложений, гиперклеточности клубочков, анти-ГБМ-антител [63]. Диагноз связанного с васкулитом поражения почек основан на совокупности клинических, серологических и морфологических данных.

В классификациях васкулитов много неясного [12]. За последние 130 лет были разработаны множество классификаций, где за основу которых брали калибр и локализацию пораженных сосудов, давность повреждений, возможные патогенетические механизмы, клинические проявления [58]. В последнее время, когда появилась возможность определять антитела к цитоплазме нейтрофилов (ANCA), было дано новое разумное объяснение патогенеза васкулитов и наличия общих для многих васкулитов симптомов [38]. Нейтрофилы, фиксированные в спирте и нагруженные меченой сывороткой больного, содержащей ANCA, дают два типа окрашивания: цитоплазматическое (с-ANCA), соответствующее антителу к протеиназе-3, и перинуклеарное (р-ANCA), обычно соответствующее антителам к миелопероксидазе [37, 38]. Недавно была предложена новая международная классификация первичных васкулитов, основанная на калибре сосудов и ANCA-позитивности [36]. Васкулиты, при которых есть поражение почек, относятся в основном к первичным васкулитам мелких сосудов.

Васкулит может возникать и как вторичный при системных заболеваниях — ревматоидном артрите, системной красной волчанке и криоглобулинемии [9, 50]. Воспаление сосудов бывает также при некоторых инфекциях, реакциях на лекарства, в связи с опухолями и облучением [21, 49, 60].

По классификации ВОЗ, гломерулонефрит с полулуниями делится на три типа: I — анти-ГБМ-нефрит, II — иммунокомплексный (например, волчаночный или постинфекционный гломерулонефрит), III — «малоиммунный» (без иммунных отложений и анти-ГБМ-антител), который связан с васкулитом и подразделяется на ANCA-позитивный и ANCA-негативный.

Этиология и патогенез. Патогенез неинфекционных васкулитов недостаточно ясен, о чем свидетельствуют многочисленные классификации, разработанные в течение ряда лет. Неинфекционные васкулиты можно разделить на ANCA-позитивные и ANCA-негативные. Видимо, ANCA-позитивные васкулиты патогенетически родственны, так как у них много одинаковых клинических симптомов и сходный ответ на терапию. Первичные и вторичные васкулиты могут запускаться гуморальными и клеточными

механизмами в зависимости от окружения, в котором возникает васкулит [9, 39, 57].

Как показано на модели сывороточной болезни, гуморальный (антительный) иммунитет с образованием иммунных комплексов — один из механизмов начала и обострения васкулитов, особенно при вторичных формах, связанных с системными заболеваниями [9, 20, 57]. Антитела могут реагировать с антигенами эндотелия или гладкомышечных клеток сосудов, включая активацию комплемента и привлечение лейкоцитов, развитие воспаления и некроза стенок сосудов. Предварительное удаление комплемента или нейтрофилов в эксперименте предотвращает образование антительного васкулита [48]. При первичном васкулите, не связанном с иммунокомплексным системным заболеванием, иногда наблюдается отложение иммунных комплексов, но при этом происходит быстрое очищение от них и, возможно, что исходные отложения уже не идентифицируются в то время, когда выполняется нефробиопсия.

Открытие ANCA привело к новому представлению о гуморальных факторах в развитии первичного васкулита. Корреляция между уровнем ANCA и активностью заболевания, высокая специфичность ANCA для васкулитов свидетельствуют в пользу патогенетической роли ANCA [35, 68]. Реакция этих антител с нейтрофилами *in vitro* приводит к разрыву гранул в цитоплазме нейтрофилов и образованию радикалов кислорода, что, в свою очередь, вероятно, вызывает или усугубляет повреждение сосудов [25]. Но ни в одном исследовании это до сих пор не доказано неопровержимо, и роль ANCA остается умозрительной.

Предположение о роли клеточного иммунитета основано на том, что при васкулитах часто встречается мононуклеарное и гранулематозное воспаление. Цитотоксические Т-клетки могут реагировать на чужеродный антиген в стенках сосудов, что приводит к некрозу и появлению нейтрофильного инфильтрата. В этом могут активно участвовать эндотелиальные клетки, способные к экспрессии антигенов класса II комплекса гистосовместимости и к адгезии молекул. Поскольку при гранулематозе Вегенера гранулемы связаны с сосудами, можно предположить, что это — Т-клеточная реакция гиперчувствительности.

«Малоиммунный» гломерулонефрит с полулуниями — почечное проявление первичных васкулитов, таких как микроскопический полиангиит (microscopic polyangiitis) и гранулематоз Вегенера [61]. Тот же механизм, который вызывает некроз и воспаление стенки сосуда, может вызывать и «васкулит» клубочковых капилляров, приводящий к повреждению и разрыву

стенки капилляра, выходу клеток и фибрина в мочевое пространство и образованию полулуния [17]. Разрывы в Боуеновой капсуле с проникновением клеток и фибрина в интерстиций могут приводить к острому тубулоинтерстициальному повреждению.

Морфологические изменения. Единственный васкулит крупных сосудов с вовлечением почек — макроскопический (классический) узелковый полиартериит (*polyarteritis nodosa*) [58]. Почки — обычных размеров или уменьшены, с крупнозернистой поверхностью и очагами инфаркта. На срезе — мелкие аневризмы или тромбы в дуговых и междольковых артериях. При васкулитах мелких сосудов при активном «малоиммунном» гломерулонефрите с полулуниями почки увеличены, часто с участками кровоизлияний, на поздних стадиях — маленькие сморщенные почки.

При световой микроскопии для узелкового полиартериита характерно очаговое воспаление сегментов артерий среднего калибра — междольковых и дуговых, причем в препарате одновременно видны повреждения различной давности. При свежем повреждении — циркуферентный или эксцентрично расположенный инфильтрат из нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов и, иногда, эозинофилов в интимае. Может быть вовлечение меди и адвентиции, плазматические клетки в адвентиции. На некоторых участках — отложение фибрина с некрозом и обломками ядер (фибриноидный некроз), которое может быть трансмуральным с разрывом внутренней эластической мембраны, набухшие и отделившиеся эндотелиальные клетки. Возможен тромбоз артерий с очагами инфаркта в корковом веществе. Часто встречаются дегенеративные изменения и регенерация клеток канальцев, отек интерстиция и интерстициальное воспаление. Бывают кровоизлияния в интерстиции мозгового слоя и в областях, прилежащих к зонам инфаркта. Может быть ишемическое повреждение клубочков с утолщением и частичным спадением стенок капилляров. Для старого заживающего повреждения характерно отложение коллагена, отсутствие пролиферации миоинтимальных клеток, слабо выраженная атрофия канальцев и фиброз интерстиция. При зажившем артериите видны рубцы в местах бывшего некроза, сужение просветов артерий, при избирательной окраске эластических волокон — расщепление и разрывы эластической мембраны [2]. Чем больше выражены признаки ишемии клубочков, тем больше необратимых изменений канальцев и интерстиция.

Иммунофлюоресцентное и электронно-микроскопическое исследование ничего не добавляют к диагнозу. Характерные для классическо-

го узелкового полиартериита изменения встречаются в биопсийном материале очень редко, так как редко попадают крупные артерии.

К первичным васкулитам мелких сосудов относятся гранулематоз Вегенера и микроскопический полиангиит, которые имеют сходную морфологическую картину. В почках и то, и другое проявляется как «малоиммунный» гломерулонефрит с полулуниями — с очагами некроза и, в зависимости от давности заболевания, с полулуниями от клеточных до фиброзных. При высокой активности видны разрывы стенок клубочковых капилляров, в мочевом пространстве — мононуклеары, изредка — нейтрофилы и фибрин в мочевом пространстве в виде полулуний или циркуферентно [53]. В сегментах клубочка, прилежащих к полулунию, может быть спадение и/или сморщивание сосудистых петель. В остальных клубочках нет гиперклеточности и фуксинофильных отложений, стенки капилляров одноконтурные, в просветах встречаются циркулирующие лейкоциты. Часто бывают разрывы Боуеновой капсулы с выходом клеток и фибрина в интерстиций, отек интерстиция, мононуклеарное воспаление (иногда с единичными эозинофилами) и некроз канальцев. При давнем заболевании полулуния — фиброзно-клеточные и фиброзные, в мочевом пространстве — коллаген и фибробласты, спавшиеся или склерозированные сосудистые клубочки, атрофия канальцев и фиброз интерстиция. Сосудистое воспаление в биоптатах встречается редко, но если оно есть, то все пораженные сосуды — мелкие междольковые артерии, артериолы, капилляры и венулы находятся на одной стадии. Типичен фибриноидный некроз с преобладанием нейтрофилов в интимае, в части случаев с повреждением меди и адвентиции. Воспаление стенок сосудов чаще циркуферентное; аневризмы артерий, тромбы и инфаркты встречаются редко. Иногда можно найти гранулемы с гигантскими многоядерными клетками, но даже при гранулематозе Вегенера они встречаются нечасто. Единственным проявлением васкулита может быть перитубулярный перикапиллярит с маленькими фибриновыми тромбами. В поздних стадиях васкулита стенки сосудов утолщены за счет фиброза.

При гранулематозе Вегенера гигантские многоядерные клетки в полулуниях встречаются чаще, но эта находка не является специфической. Примерно у 20% больных бывает папиллярный некроз. При синдроме Черджа-Страс картина похожа на микроскопический полиангиит, но повреждение почек обычно незначительное.

Определение иммуноглобулинов и компонентов комплемента при иммунофлюоресцен-

ции дает отрицательный результат или выявляет слабopоложительное свечение их в мезангии клубочков или стенках капилляров в виде гранул, отсюда термин «малоиммунный». Характерна сильноположительная реакция на фибрин в клеточных полулуниях и в поврежденных стенках сосудов. При электронной микроскопии, как правило, нет электронно-плотных депозитов, а если есть, то маленькие и немногочисленные. Базальные мембраны капилляров клубочков могут быть нормальными, утолщенными или сморщенными с небольшими, расположенными субэндотелиально прозрачными зонами. Если есть полулуния, значит есть разрывы базальных мембран клубочковых капилляров, и виден фибрин в мочевом пространстве [53]. Ножковые отростки подоцитов слиты, могут быть некротизированы, цитоплазма эндотелия разбухшая.

Дифференциальный диагноз. Если клубочки не изменены и поражены сосуды крупного калибра, можно думать о макроscopicком полиартериите (polyarteritis nodosa), либо височном артериите (temporal arteriitis). Если поражены средние и мелкие сосуды — о гиперчувствительном или связанным с ANCA васкулите. Если много клубочков с полулуниями, следует проводить дифференциальный диагноз с широким спектром гломерулонефритов, при которых встречаются полулуния. Тщательное исследование сохранившихся клубочков при световой, иммунофлюоресцентной и электронной микроскопии позволяет поставить диагноз иммунокомплексного или анти-ГБМ-нефрита. Если повреждение идентифицировано как «малоиммунный» гломерулонефрит с полулуниями, то следующим шагом в дифференциальной диагностике будут серологические тесты: при гранулематозе Вегенера у большинства больных выявляются антитела к протеиназе-3 (c-ANCA), а при микроскопическом полиангиите — антитела к миелопероксидазе (p-ANCA) [28]. В тех случаях, когда эти признаки перекрываются, специфический диагноз поставить невозможно.

Клинические проявления. Поражение почек у больных с первичными васкулитами имеет некоторые общие признаки [4, 61]. Чаще болеют мужчины на 5—6-й декаде жизни, вовлечение почек при гранулематозе Вегенера и микроскопическом полиангиите наблюдается у 65—75% больных. Однако описаны случаи гранулематоза Вегенера и в первые две декады жизни. При классическом полиартериите часто бывает артериальная гипертензия, и если нет значительных инфарктов почек, нет и острой почечной недостаточности. В моче — зернистые и гиалиновые цилиндры, небольшая протеинурия. Для гранулематоза Вегенера и микроскопического поли-

ангиита характерны быстро прогрессирующий гломерулонефрит, гематурия, эритроцитарные цилиндры и небольшая протеинурия. Бывает анемия, артралгии, лихорадка и другие проявления системного васкулита. И при гранулематозе Вегенера, и при микроскопическом полиангиите могут быть легочные кровотечения, хотя при первом чаще. Для правильного диагноза необходимы результаты серологических тестов на ANCA и анти-ГБМ-антитела; если есть ANCA, полезно определять титры, потому что они коррелируют с клиническим течением. Лечение включает стероиды и иммунодепрессанты, такие как цитоксан (cytoxan) [7, 33]. Нет ясности относительно роли плазмозамещения при васкулитах и «малоиммунном» гломерулонефрите с полулуниями. Прогноз определяется уровнем почечной недостаточности во время постановки диагноза и выраженностью легочных кровотечений.

Перевод с английского И.Б. Варшавской

ЛИТЕРАТУРА

1. Adler S.G., Cohen A.H. Glomerulonephritis with bacterial endocarditis, ventriculovascular shunts, ventriculovascular shunts, visceral infections // In Schrier R.W., Gottschalk C.W., editors: Diseases of the kidney, ed. 5, Boston, 1994, Little, Brown.
2. Arkin A. A clinical and pathological study of periarteritis nodosa: a report of five cases, one histologically healed // Amer. J. Pathol.—1930.—Vol. 6.—P. 401.
3. Austin H.A., Balow J.E. Henoch-Schonlein nephritis: prognostic features and the challenge of therapy // Amer. J. Kidney Disease.—1983.—Vol. 2.—P. 515.
4. Balow J.E. Renal vasculitis // Kidney Int.—1985.—Vol. 27.—P. 954.
5. Bennett W.M., Kincaid-Smith P. Macroscopic hematuria in mesangial IgA nephropathy: correlation with glomerular crescents and renal dysfunction // Kidney Int.—1983.—Vol. 23.—P. 393.
6. Berger J. Recurrence of IgA nephropathy in renal allograft // Amer. J. Kidney Dis.—1988.—Vol. 12.—P. 371.
7. Bolton W.K., Wilkowsky. Treatment and prognosis of renal and systemic vasculitis // Contrib. Nephrol.—1991.—Vol. 94.—P. 72.
8. Bonsib S.M., Goeken J., Kemp J. et al. Coexistent anti-neutrophil cytoplasmic antibody and antglomerular basement membrane antibody associated disease: report of six cases // Mod. Pathol.—1993.—Vol. 6.—P. 526.
9. Breedveld F.C., Heurkens A.H., Lafeber G.F. et al. Immune complexes in sera from patients with rheumatoid vasculitis induce polymorphonuclear cell-mediated injury to endothelial cells // Clin. Immunol. Immunopathol.—1988.—Vol. 48.—P. 202.
10. Cacoub P., Lunel-Fabiani F., Huong Du L.T. Polyarteritis nodosa and hepatitis C virus infection // Ann. Intern. Med.—1992.—Vol. 116.—P. 605.
11. Case records of Massachusetts General Hospital: Case 12-1994 // Engl. J. Med.—1994.—Vol. 330.—P. 847.
12. Churg J. Nomenclature of vasculitic syndromes: a historical perspective // Amer. J. Kidney Dis.—1991.—Vol. 18.—P. 148.

13. Clarkson A.R., Seumour A.E., Thompson A.J. et al. IgA nephropathy: a syndrome of uniform morphology diverse clinical features and uncertain prognosis // *Clin. Nephrol.*—1997.—Vol. 8.—P. 459.
14. Cohen A.H., Glasscock R.J.: Anti-GBM glomerulonephritis, including Goodpasture's syndrome in renal pathology with clinical and functional correlations // In Tisher C.C., Brenner B.M., editors: *Renal pathology with clinical and functional correlations*, ed.2, Philadelphia, 1994, Lippincott.
15. Cohen A.H., Nast C.C. Atlas of renal pathology // In Massry S.G., Glasscock R.J., editors: *Textbook of nephrology*, ed.3, Baltimore, 1995, Williams & Wilkins.
16. Collins A.B., Bhan A.K., Dienstag J.L et al. Hepatitis B immune complex glomerulonephritis: simultaneous glomerular deposition of hepatitis B surface and antigens // *Clin. Immunol. Immunopathol.*—1983.—Vol. 26.—P. 137
17. Couser W.G. Rapidly progressive glomerulonephritis: classification, pathogenetic mechanisms and therapy // *Amer. J. Kidney Dis.*—1988.—Vol. 11.—P. 449.
18. Davda R. Peterson J. Weiner R. et al. Membranous glomerulonephritis in association with hepatitis C virus infection // *Amer. J. Kidney Dis.*—1993.—Vol. 22.—P. 452.
19. Davis G.L., Balart L.A., Schiff E.R. Treatment of chronic hepatitis C with recombinant interferon alpha: a multicenter randomized, controlled trial // *New Engl. J. Med.*—1989.—Vol. 321.—P. 1501.
20. Dixon F.J., Vazquez J.J., Weigle W.O. et al. Pathogenesis of serum sickness // *Arch. Pathol.*—1958.—Vol. 65.—P. 18.
21. Dubost J.J., Souteyrand P., Sauvezic B. Drug-induced vasculitides // *Baillieres Clin. Rheumatol.*—1991.—Vol. 5.—P. 119.
22. Egido J., Sancho J., Mampaso F. et al. A possible common pathogenesis of the mesangial IgA GN in patients with Berger's disease and Schonlein-Henoch syndrome // *Proc. Eur. Dial. Transplant. Assoc.* // 1980.—Vol. 17.—P. 660.
23. Emancepator S.N. Primary and secondary forms of IgA nephritis // In Hepstinstall R.H., editor: *Pathology of the kidney*, ed. 4, Boston, 1992, Little Brown.
24. Endo Y., Kanbayashi H. Etiology of IgA nephropathy syndrome // *Pathol. Int.*—1994.—Vol. 44.—P. 1.
25. Falk R.J., Terrell R.s., Charles L.A. et al. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies induce neutrophils to degranulate and produce oxygen radicals in vitro // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*—1990.—Vol. 87.—P. 4115.
26. Feldt R., Stickler G.B. The gastrointestinal manifestations of anaphylactoid purpura in children // *Mayo Clin. Proc.*—1962.—Vol. 37.—P. 465.
27. Gallo G.R., Katafuchi R., Neelakantappa K. et al. Prognostic pathologic markers in IgA nephropathy // *Amer. J. Kidney Dis.*—1988.—Vol. 12.—P. 362.
28. Geffriaud-Ricouard C., Noel L.H., Chauveau D. et al. Clinical significance of ANCA in 98 patients // *Adv. Exp. Med. Biol.*—1993.—Vol. 336.—P. 273.
29. Glasscock R.J., Cohen A.H., Adler S.G. et al. Primary glomerular disease // In Brenner B.M., Rector F.C.Jr., editors: *The kidney*, ed. 4, Philadelphia, 1991, Saunders.
30. Glasscock R.J., Cohen A.H., Adler S.G. et al. Secondary glomerular disease // In Brenner B.M., Rector F.C.Jr., editors: *The kidney*, ed. 4, Philadelphia, 1991, Saunders.
31. Habib R., Murcia I., Beaufils H. et al. Nephropathies in children // *Biomed. Pharmacother.*—1992.—Vol. 44.—P. 159.
32. Habib R., Niaudet P., Levy M. Schonlein-Henoch purpura nephritis and IgA nephropathy // In Tisher C.C., Brenner B.M., editors: *Renal pathology with clinical and functional correlations*, ed. 2, Philadelphia, 1994, Lippincott.
33. Hoffman G.S., Kerr G.S., Levitt R.Y. et al. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients // *Ann. Intern. Med.*—1992.—Vol. 116.—P. 488.
34. Hudson B.G., Weislander J., Wisdom B.J.Jr., Noelken M.E. Goodpasture syndrome: molecular architecture and function of basement membrane antigen // *Lab. Invest.*—1989.—Vol. 61.—P. 256.
35. Jennette J.C., Falk R.J. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies and associated disease: a review // *Amer. J. Kidney Dis.*—1990.—Vol. 15.—P. 517.
36. Jennette J.C., Falk R.J., Andrassy K. et al. Nomenclature of systemic vasculitides // *Arthritis Rheum.*—1994.—Vol. 37.—P. 187.
37. Jennette J.C., Hoidal J.R., Falk R.J. Specificity of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies for proteinase 3 // *Blood.*—1990.—Vol. 75.—P. 2263.
38. Jennette J.C., Wilkman A.S., Falk R.J. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated glomerulonephritis and vasculitis // *Amer. J. Pathol.*—1989.—Vol. 135.—P. 921.
39. Johnson R.J., Gretch D.R., Yamabe H. et al. Membranoproliferative glomerulonephritis associated with Hepatitis C virus infection // *New Engl. J. Med.*—1993.—Vol. 328.—P. 465.
40. Katafuchi R., Vamvakas E., Neelakantappa K. et al. Microvascular disease and the progression of IgA nephropathy // *Amer. J. Kidney Dis.*—1990.—Vol. 15.—P. 72.
41. Kawaguchi K., Koike M. Glomerular lesions associated with liver cirrhosis: an immunohistochemical and clinicopathological analysis // *Hum. Pathol.*—1988.—Vol. 17.—P. 1137.
42. Kelly P.T., Haponik E.P. Goodpasture syndrome: molecular and clinical advances // *Medicine.*—1994.—Vol. 73.—P. 171.
43. Lanzkowsky S., Lanzkowsky L., Lanzkowsky P. Henoch-Schonlein purpura // *Pediatr. Rev.*—1992.—Vol. 13.—P. 130
44. Lee H.S., Choi Y., Lee J.S. et al. Ultrastructural changes in IgA nephropathy in relation to histologic and clinical data // *Kidney Int.*—1989.—Vol. 35.—P. 880.
45. Levy M., Berger J. Worldwide perspective of IgA nephropathy // *Amer. J. Kidney Dis.*—1988.—Vol. 12.—P. 340.
46. Levy M., Broyer M., Arsan A. et al. Anaphylactoid purpura nephritis in childhood: natural history and immunopathology // *Adv. Nephrol.*—1976.—Vol. 6.—P. 183.
47. Lisker Melman M., Webb D., Di Bisceglie A.M. et al. Glomerulonephritis caused by chronic hepatitis B virus infection: treatment with recombinant human alpha-interferon // *Ann. intern. Med.*—1989.—Vol. 111.—P. 479.
48. Matnison P.W., Peters D.K. Deficiency and depletion of complement in the pathogenesis of nephritis and vasculitis // *Kidney Int.*—1993.—Vol. 42(suppl).—P. 513.
49. Marcellin P., Calmus Y., Takahashi H. Latent hepatitis B virus infection in systemic necrotizing vasculitis // *Clin. Exp. Rheumatol.*—1991.—Vol. 9.—P. 23.
50. McClusky R.T., Fienberg R. Vasculitis in primary vasculitides, granulomatoses and connective tissue diseases // *Hum. Pathol.*—1983.—Vol. 14.—P. 305.
51. Meadow S.R., Glasgow E.F., White R.H.R. et al. Schonlein-Henoch nephritis // *Quart. J. Med.*—1972.—Vol. 41.—P. 241.
52. Michalak T. Immune complex of hepatitis B surface antigen in the pathogenesis of periarteritis nodosa // *Amer. J. Pathol.*—1978.—Vol. 90.—P. 619.
53. Min K.W., Gyorkey F., Gyorkey P. et al. The morphogenesis of glomerular crescents in rapidly progressive glomerulonephritis // *Kidney Int.*—1974.—Vol. 5.—P. 47.

54. Misiani R., Bellavita P., Fenili D. et al. Hepatitis C virus infection in patients with essential mixed cryoglobulinemia // *Ann. Int. Med.*—1992.—Vol. 117.—P. 573.
55. O'Donoghue D.J., Short C.D., Brenchley P.E.C. et al. Sequential development of systemic vasculitis with anti-neutrophil cytoplasmic antibodies complicating anti-glomerular basement membrane disease // *Clin. Nephrol.*—1989.—Vol. 32.—P. 251.
56. Paukewycz O.G., Sturgill B.C., Bolton W.K. Proliferative glomerulonephritis: post-infectious, non-infectious, and crescentic forms // In Tisher C.C., Brenner B.M., editors: *Renal pathology with clinical and functional correlations*, ed. 2, Philadelphia, 1994, Lippincott.
57. Ronco P., Verroust P., Mignon F. et al. Immunopathological studies of polyarteritis nodosa and Wegener's granulomatosis: a report of 43 patients with 51 renal biopsies // *Quart. J. Med.*—1983.—Vol. 53.—P. 212.
58. Rosen S., Falk R.J., Jennette J.C. Polyarteritis nodosa including microscopic form and renal vasculitis // In Churg A., Churg J., editors: *Systemic vasculitis*, New York, 1991, Igaku-Shoin.
59. Salant D. Immunopathogenesis of crescentic glomerulonephritis and lung purpura // *Kidney Int.*—1987.—Vol. 32.—P. 408.
60. Sergent J.S. Vasculitides associated with viral infections // *Clin. Rheum. Dis.*—1980.—Vol. 6.—P. 339.
61. Serra A., Cameron J.S., Turner D.R. et al. Vasculitis affecting the kidney: presentation, histopathology and long-term outcome // *Quart. J. Med.*—1984.—Vol. 210.—P. 181.
62. Shah B., First M.R., Mendoza N.C. et al. Alport's syndrome: risk of glomerulonephritis induced by anti-glomerular basement-membrane antibody after renal transplantation // *Nephron.*—1988.—Vol. 50.—P. 34.
63. Stilmant M.M., Bolton W.K., Sturgill B.C. et al. Crescentic glomerulonephritis without immune deposits: clinicopathologic features // *Kidney Int.*—1979.—Vol. 15.—P. 184.
64. Takeda S., Kida H., Katagiri M. et al. Characteristics of glomerular lesions in hepatitis B virus infection // *Amer. J. Kidney Dis.*—1988.—Vol. 11.—P. 57.
65. Takekoshi Y., Tochimaru N., Nagata Y. et al. Immunopathogenetic mechanisms of hepatitis B virus-related glomerulopathy // *Kidney Int.*—1991.—Vol. 35 (suppl).—P. 534.
66. Tanizawa T., Okada T., Uenoyama F. et al. Henoch-Schonlein's syndrome in childhood: renal histopathology. III. Immunofluorescent microscopic study // *Acta Med. Biol.*—1984.—Vol. 31.—P. 153.
67. Van den Wall Bake A.W.L. Mechanisms of IgA deposition in the mesangium // *Contrib. Nephrol.*—1993.—Vol. 104.—P. 138.
68. Van der woude R.J., Rasmussen N., Lobatto S. et al. Autoantibodies against neutrophils and monocytes; tool for diagnosis and marker of disease activity in Wegener's granulomatosis // *Lancet.*—1985.—Vol. 1.—P. 425.
69. Walker R.G., Scheinkestel C., Becker G.J. et al. Clinical and morphological aspects of the management of crescentic anti-glomerular basement membrane antibody (anti-GBM) nephritis (Goodpasture syndrome) // *Quart. J. Med.*—1985.—Vol. 54.—P. 75.

© М.Л. Гальперин, М.С. Ох, 1998
УДК 616.152-085

М.Л. Гальперин, М.С. Ох

ГИПОНАТРИЕМИЯ: ОСОБЕННОСТИ ТЕРАПИИ

M.L. Halperin, M.S. Oh

HYPONATREMIA: AN EMPHASIS ON ITS TREATMENT

Отделение нефрологии больницы Св.Михаила, Торонто, Канада; отделение нефрологии и электролитов, СНИ Даунстейт Кампус, Бруклин, Нью-Йорк, США

Ключевые слова: гипонатриемия, лечение.

Key words: hyponatremia, treatment.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Классификации гипонатриемий основаны либо на их патогенезе, либо на диагностических и терапевтических подходах. В классификациях гипонатриемий используется термин «эффективная» осмоляльность плазмы. С целью акцентирования внимания на опасности увеличения объема внутриклеточной жидкости (intracellular fluid — ICF), особенно в клетках головного мозга; это относится только к состояниям с низкой эффективной осмоляльностью. При транслокационных гипонатриемиях увеличивается содержание глюкозы или маннитола и эффективная осмоляльность повышается, что вызывает перемещение воды из клеток и общий объем внутриклеточной жидкости снижается. При псевдогипонатриемиях эффективная осмоляльность сохраняется нормальной. Однако полностью полагаться на показатель осмоляльности плазмы нельзя в тех случаях, когда гипонатриемия связана с низкой «эффективной» осмоляльностью, но общая осмоляльность плазмы повышена за счет «неэффективных» осмотических веществ, таких как мочевины и(или) этанол. Определение уровня глюкозы в плазме и выяснение, назначался ли маннитол, представляется намного более полезным при подозрении на транслокационную гипонатриемию, чем определение осмоляльности плазмы. При отсутствии отеков и повышении уровня гликемии на каждые 100 мг/дл ориентировочно ожидается снижение содержания Na в плазме на 1,5 ммоль. Аналогично диагноз псевдогипонатриемии без труда можно установить, исследуя концентрацию белков или липидов плазмы.

Попыткой установить механизмы поддержания гипонатриемии является создание классификации гипонатриемий, которая основана на оценке объема внеклеточной жидкости (extra-

cellular fluid — ECF). Необходимо оценивать не объем внеклеточной жидкости *per se*, а «эффективный» сосудистый объем, и в конечном итоге целью этого является определение механизмов стимуляции секреции антидиуретического гормона (АДГ). Для оценки «эффективного» сосудистого объема используются различные физикальные и лабораторные показатели, но все они имеют много недостатков (см. ниже).

Классификация гипонатриемии в соответствии с оценкой соотношения потеря/разведение ставит цель — выяснение генеза гипонатриемии. В случае потери Na организмом гипонатриемия именуется деплеционной (гипонатриемия дефицита); напротив, задержка воды при нормальном или повышенном содержании Na в организме приводит к дилуционной гипонатриемии (гипонатриемия разведения).

В терапевтических целях гипонатриемии разделяют на острые и хронические (схема 1, табл. 1). Первые требуют интенсивной коррекции гипонатриемии, последние — консервативной терапии. Вне зависимости от используемой классификации необходимо выяснить два механизма, ответственных за гипонатриемию: каким образом вода без электролитов увеличивает объем внеклеточной жидкости, а также причины, по которым снижается экскреция свободной от электролитов воды. Фактически в последнем случае необходимо понять, почему у конкретного больного с гипонатриемией повышается уровень АДГ при отсутствии гиперосмолярных стимулов для увеличения его секреции (табл. 2 и 3).

Оценка уровня внеклеточной жидкости. На практике важно обнаружить причину повышенного выброса АДГ. Наиболее важный вопрос — является ли усиленная продукция АДГ следствием низкого «эффективного» объема крови. Определить наличие низкого объема ECF по-

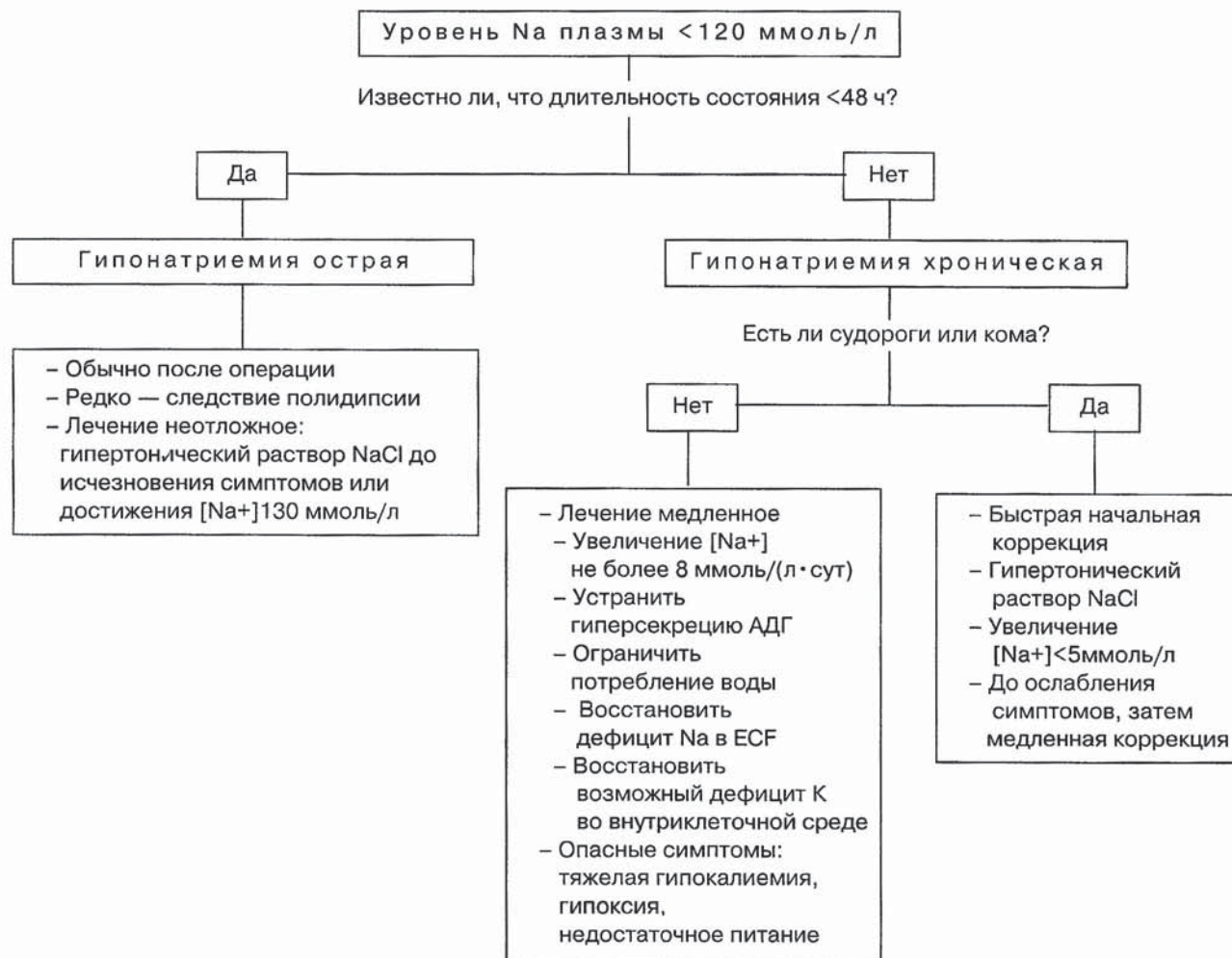


Схема 1. Принципы лечения больных с гипонатриемией.

Для упрощения исключена псевдогипонатриемия и транслокационный тип гипонатриемии

Публикуется с разрешения RossMark Medical Publishers, The Acid Truth and Basic Facts, 4th ed. 1997.

могает анамнез, указывающий на наличие патологических потерь Na больным (рвота, диарея и особенно применение диуретиков), наличие отеков или асцита, лабораторные признаки почечной ретенции Na и/или Cl (Na и/или Cl мочи < 10 ммоль, табл. 4). До возникновения отеков или как минимум умеренного сокращения объема внеклеточной жидкости его клиническая оценка остается неточной. Например, сухость языка и жажда часто не выражены у пациентов с гипонатриемией, связанной с низким объемом внеклеточной жидкости. Низкое артериальное давление часто встречается у пациентов с хронической патологией при отсутствии снижения объема внеклеточной жидкости. Не всегда характерно и появление ортостатической гипотензии после длительного нахождения в горизонтальном положении. Даже присутствие отеков не всегда является указанием на уменьшение «эффективного» объема циркуляции. Например, если пациент с отеками не получает

диуретиков и не находится на низкосолевой диете, «эффективный» объем у него может быть нормальным с нейтральным солевым балансом после определенного периода позитивного солевого баланса.

Существует несколько лабораторных показателей, помогающих определить наличие низкого «эффективного» объема внеклеточной жидкости. Вероятность его уменьшения увеличивается при наличии повышения уровней азота мочевины, креатинина, мочевой кислоты, наличии гипокалиемии, метаболического алкалоза и, возможно, повышении анионного дефицита плазмы (с поправкой на концентрацию альбумина). Кроме того, снижение концентрации Na и/или Cl в моче предполагает понижение «эффективного» объема внеклеточной жидкости (см. табл. 4). Однако, несмотря на то, что лабораторные данные более приемлемы для такой оценки, они также имеют ряд недостатков. Например, болезнь Аддисона или прием диуре-

тика могут обусловить уровень Na и Cl в моче выше ожидаемого. У пациентов с недостаточным питанием уровни азота мочевины и мочевой кислоты также могут быть ниже, чем ожидалось. Более того, у пациентов с синдромом неадекватной продукции АДГ (СНПАДГ) может наблюдаться нормальный объем внеклеточной жидкости и низкий уровень Na и Cl в моче в случаях, когда пациенты получают диету с очень низким содержанием соли.

Если клинические и лабораторные данные не позволяют дать однозначный ответ о наличии низкого объема внеклеточной жидкости, может быть применен тест с введением изотонического раствора. Быстрое выведение гипотонической мочи говорит о том, что причиной выделения концентрированной мочи являлся низкий «эффективный» объем внеклеточной жидкости. В таком случае акцент в терапии должен быть направлен не на увеличение уровня Na в плазме (ограничение потребления воды), а на замедление экскреции свободной воды, которая в данной ситуации чрезмерно велика. Могут потребоваться инфузии АДГ для поддержания желаемого уровня экскреции воды с целью адекватной коррекции гипонатриемии.

Определение осмоляльности мочи и(или) наличие полиурии. В норме почки обладают огромными возможностями для экскреции воды, поэтому гипонатриемия редко наблюдается без нарушения экскреции воды почками. Таким образом, гипонатриемия при нормальном разведении мочи, сочетающаяся с массивной полиурией (>10 л/сут) связана с первичной полидипсией. Возможно, обнаружение низкой осмоляльности в случайных анализах мочи свидетельствует о варианте СНПАДГ вследствие перестройки осмостата.

В подавляющем большинстве случаев исследование осмоляльности мочи малоинформативно в плане диагностики СНПАДГ, так как осмоляльность мочи при этом состоянии практически полностью совпадает с таковой при всех гипонатриемиях за исключением первичной полидипсии. При всех этих состояниях осмоляльность мочи неадекватно повышена, более 100 мосмоль/л. Отсутствие тяжелой полиурии — отличие неадекватного повышения концентрации мочи при СНПАДГ. Только в случае значительного уменьшения экскреции соли, связанным со снижением продукции мочевины и сниженным потреблением соли («чай

Таблица 1

Типы гипонатриемий
(первоначально надо определить является ли гипонатриемия острой или хронической; первая отличается от последней клинической картиной, осложнениями и принципами терапии)

Тип гипонатриемии	Клинические ситуации	Основные осложнения	Лечение
Острая, <48 ч	Обычно после хирургической операции	Отек мозга	Гипертонический раствор до уровня Na ⁺ плазмы 130 ммоль/л
Хроническая	Разнообразные	Осмотическая демиелинизация	Повышение уровня Na ⁺ плазмы не более 8 ммоль/(л·сут)

с хлебом гипонатриемия») происходит адекватное разведение мочи (<100 мосмоль/л) в отсутствии выраженной полиурии.

ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ГИПОНАТРИЕМИЕЙ

Больные с острой гипонатриемией подлежат интенсивному лечению, пациенты с хронической гипонатриемией требуют плановой терапии, если у последних нет клинических проявлений гипонатриемии. Однако необходимо определить: что есть «острая гипонатриемия», что — «плановая терапия» и что — «симптомы гипонатриемии».

Что такое «острая гипонатриемия»? Если удастся установить, что уровень натрия в плазме 48 ч назад был нормальным, то гипонатриемия считается острой. Все случаи гипонатриемии, развившейся до госпитализации, считаются хроническими, так как при обычных задержках с госпитализацией такие гипонатри-

Таблица 2

Классификация гипонатриемий по патогенезу

Основные механизмы	Причины
Избыток осмотически свободной воды	Экзогенное поступление (per os или внутривенно) Потеря гипертонической, по отношению к вводимой, жидкости или при отсутствии вводимой жидкости — потеря гипертонической жидкости (по отношению к жидким средам организма)
Нарушение адекватного выведения осмотически свободной воды	Почечная недостаточность Прием осмотически свободной воды, превышающий возможности нормальной экскреции (истинная первичная полидипсия) Высокая биоактивность АДГ (см. табл. 3)

Таблица 3

Причины повышения уровня АДГ у пациентов с гипонатриемией

- 1) Повышение уровня АДГ под воздействием физиологических стимулов.
 - Низкий «эффективный» объем циркулирующей крови:
 - снижение объема внеклеточной жидкости
 - кровопотеря
 - гипоальбуминемия
 - низкий сердечный выброс, включая гипотериоз, низкий уровень альдостерона.
 - Выраженный болевой синдром, тошнота, рвота или тревожные состояния.
- 2) Повышение уровня АДГ без наличия физиологических стимулов.
 - В результате поражения ЦНС или легких.
 - В результате опухолей или гранулематозных заболеваний (туберкулез).
 - Введение экзогенных препаратов с АДГ-подобным действием:
 - собственно АДГ (например, лечение несахарного диабета)
 - окситоцин (стимуляция родовой деятельности)
 - DDAVP (при несахарном диабете или энурезе).
 - Препараты, усиливающие действие АДГ:
 - препараты, стимулирующие высвобождение АДГ: никотин, морфин, клофибрат, трициклические антидепрессанты, противоопухолевые препараты (винкристин, циклофосфамид — возможно действуют через стимуляцию рвотного центра и тошноты)
 - препараты, усиливающие действие АДГ на почки путем увеличения цАМФ или его биоактивности: пероральные сахаропонижающие препараты (хлорпропамид), метилксантины (кофеин, аминфиллин), анальгетики, угнетающие синтез простагландинов (например, аспирин, индометацин), карбамазепин.

емии редко диагностируют меньше, чем за 48 ч.

Как проявляется гипонатриемия? Если у пациента развился судорожный припадок без эффекта от обычной противосудорожной терапии или коматозное состояние, необходимо заподозрить гипонатриемию, и в этом случае нужна интенсивная терапия. Менее тяжелые проявления гипонатриемии, такие как нарушение психических функций, не всегда связаны с острой гипонатриемией; они могут относиться как к

острой, так и к хронической гипонатриемии, а также к неспецифическим проявлениям сопутствующей патологии. Клинический принцип: «неожиданное обнаружение хронической патологии не делает ее острой» очень уместен в данном случае.

Что такое «плановая терапия»? Хотя рекомендации для лечения хронической гипонатриемии основываются на данных динамического наблюдения, они все же носят произвольный характер. В литературе описано развитие синдрома осмотической демиелинизации (СОД), даже при самом консервативном подходе к лечению из всех опубликованных рекомендаций. Следовательно, наиболее предпочтительным является более медленная и равномерная коррекция уровня Na в плазме (<8 ммоль/сут). В большинстве случаев увеличение уровня Na плазмы на 10–12 ммоль/24 ч не

угрожает пациенту, однако, рекомендуется менее быстрый темп лечения, так как нарастание Na не всегда может быть точно предсказано, и необходима уверенность в безопасном темпе повышения концентрации Na.

КРАТКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Острая гипонатриемия. Обычно острая гипонатриемия развивается после хирургических вмешательств. Она, как правило, связана с назначением гипотонических растворов больным с повышенным выбросом АДГ в связи с болевым синдромом, стрессом или назначением лекарственных препаратов. Однако гипонатриемия может развиваться и при назначении большого объема изотонических растворов, но в этом случае причиной гипонатриемии является экскреция большого количества гипертонической мочи (схема 2). Острая гипонатриемия требует неотложных мероприятий для предотвращения отека клеток головного мозга, который может привести к катастрофическим последствиям (см. табл. 1): считается безопасным быстрый подъем уровня Na плазмы до 130 ммоль/л. Для увеличения уровня Na плазмы на 1 ммоль/л необходимо назначить 1 ммоль NaCl (без воды) на 1 л общей воды в организме.

1. Таким образом, никогда не следует переливать растворы без электролитов во время и

Таблица 4

Электролиты мочи в дифференциальной диагностике гипонатриемии и низкого объема внеклеточной жидкости (высокий уровень Na и Cl > 15 ммоль; низкий уровень Na и Cl < 15 ммоль)

Состояние	Электролиты мочи	
	Na	Cl
Рвота: недавняя длительная	Высокий Низкий	Низкий Низкий
Прием диуретиков: недавний длительный	Высокий Низкий	Высокий Низкий
Диарея или злоупотребление слабительными	Низкий	Высокий
Синдром Барттера, синдром Гиттельмана	Высокий	Высокий

после операции. До появления разведенной мочи пациент должен получать очень небольшое количество жидкости *per os*.

2. Даже незначительные симптомы (тошнота, головная боль) могут предшествовать внезапному и катастрофическому вклинению головного мозга.

3. Необходимо весьма подозрительно относиться к «хорошему» диурезу, так как моча может быть гипертонической по отношению к инфузионным растворам, которые получает больной. Каждые 2 л изотонического раствора могут соответствовать 1 л воды без электролитов, если больной экскретирует 1 л мочи с концентрацией NaCl 300 ммоль/л (см. схему 2).

4. Не следует назначать больному инфузии изотонического раствора в большем количестве, чем это необходимо ему для поддержания «эффективного» объема циркуляции. Если во время хирургической операции может потребоваться 2–3 л изотонического раствора, то крайне редко, если вообще когда-либо, необходим больший объем инфузий в течение последующих 24 ч.

5. Следует проявлять сугубую бдительность при назначении инфузионной терапии детям. Прибавка 2 л воды без электролитов у пациента с объемом общей воды организма в 40 л ведет к снижению натриемии на 7 ммоль/л ($2:40 \cdot 140$ ммоль). В то же время снижение составит 14 ммоль/л у пациента с объемом общей воды в 20 л.

6. Острая гипонатриемия более опасна у женщин во время месячных.

Необходимо помнить! Интенсивная терапия не рекомендуется у пациентов с гипонатриемией неизвестной длительности, возникшей до госпитализации.

Острая гипонатриемия после простатэктомии и хирургических вмешательств на тазовых органах. При использовании гипотонических растворов не содержащих электролитов (пол-изотонический сорбитол, глицин, маннитол или глицерин) для орошения операционного поля большой объем раствора может абсорбироваться, вызывая гипонатриемию. Причина гипонатриемии в данном случае следующая: использование изотонических или гипотонических растворов глицина или сходных с ним никогда не приводит к значимому перемещению воды из клеток, поскольку осмоляльность внеклеточной жидкости при назначении этих растворов никогда не нарастает. Поскольку они первоначально аккумулируются только во внеклеточной жидкости, постольку и уровень Na плазмы снижается намного сильнее, чем при использовании тех же объемов воды без сорбитола или глицина. Более того, различные клет-

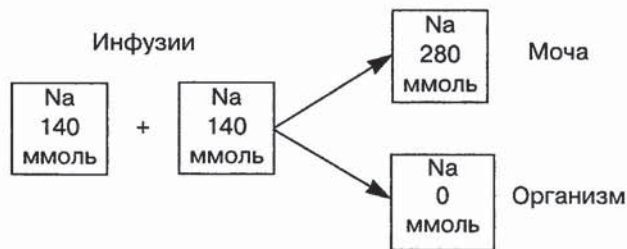


Схема 2. Десалинационная гипонатриемия.

Каждый прямоугольник соответствует 1 л.

Концентрация Na — внутри прямоугольников.

Два прямоугольника в левой части — внутривенные инфузии. Прямоугольник в правой части сверху — гипертоническая моча, в правой части снизу — осмотически свободная вода, которая образовалась и задержалась в организме в результате действия АДГ.

ки по-разному реагируют на уменьшение концентрации глицина со временем. Само по себе резкое нарастание уровня Na в плазме у пациентов с острой гипонатриемией после простатэктомии редко приводит к СОД, однако в данном случае играют роль другие факторы, такие как собственно глицин (нейротрансмиттер) или гипераммониемия. Мы рекомендуем быстро повышать уровень Na до безопасного уровня (125 ммоль), а затем дожидаться экскреции осмотического агента, не допуская развития гипернатриемии.

Гипонатриемия, проявляющаяся клинически.

Если пациент доставлен в больницу с судорожным синдромом, обычно применяются противосудорожные средства. Как правило, до распознавания гипонатриемии проходит какое-то время, и если последняя диагностирована, а антиконвульсантами не удастся адекватно купировать судороги, назначают инфузии гипертонического раствора. При необходимости можно повышать уровень Na со скоростью около 3 ммоль/ч, но не более 6 ммоль/ч. В дальнейшем рекомендуется вернуться к схеме медленной коррекции гипонатриемии (8 ммоль/сут).

Следует обратить особое внимание на следующее. Уровень Na может возрасти на 10 ммоль/л и более во время судорог из-за увеличения содержания осмотически активных веществ во внутриклеточной жидкости. Если первое определение уровня Na приходилось на момент судорог, то начальное значение уровня Na уже может быть увеличенным более, чем на 8 ммоль/л, т.е. значительно превышать ту величину прироста концентрации натрия $[8 \text{ ммоль}/(\text{л} \cdot \text{сут})]$, которую желательно достичь в 1-е сутки в процессе лечения пациентов с хронической гипонатриемией. Хотя на самом деле у небольшого числа больных, получавших гипертонические растворы (с повышением уровня Na, в среднем, на 6 ммоль/л), развивается СОД рекомендации по ведению данных

пациентов не изменяются. Поэтому мы призываем к осторожности при лечении пациентов с клиническими проявлениями гипонатриемии, хотя и сознаем величину риска отека мозга у них. Таких пациентов нужно наблюдать очень тщательно, к сожалению, в терапии данных больных много противоречий.

Хроническая гипонатриемия без судорог и комы. При неясной длительной хронической гипонатриемии мы рекомендуем коррекцию со скоростью 8 ммоль/(л · сут). Схемы, предложенные другими авторами, представляются нам слишком активными, так как СОД развивается уже при нарастании натриемии со скоростью 9 ммоль/сут. Так как медленная коррекция более безопасна как для пациентов с клинически выраженными формами гипонатриемии, так и с бессимптомными, представляется обоснованным вести данных больных в более широком коридоре безопасности (медленная коррекция) для избежания СОД. Мы рекомендуем как минимум:

1) у всех больных достаточно медленный подъем уровня Na для избежания СОД [менее 8 ммоль/(л · сут)];

2) в первые несколько дней редко возникает необходимость повышать уровень натриемии более 125 ммоль/л. При тяжелой гипонатриемии рекомендуются более низкие цифры;

3) особенности скорости и объема инфузий при коррекции гипонатриемии: некоторые авторы не придают большого значения почасовому темпу, а уделяют больше внимания объему и общему количеству введенного Na. Очевидно, и то и другое представляет интерес. Однако необходимость почасового контроля скорости введения растворов может быть поставлена под сомнения. Например, как оценить опасность повышения уровня Na плазмы на 1 ммоль в 1 мин самого по себе, хотя это может формально привести к увеличению натриемии со скоростью 60 ммоль/ч. Естественно, придерживаясь наших рекомендаций [8 ммоль/(л · сут)], почасовой контроль необязателен;

4) в случае высокой активности АДГ, обусловленной низким объемом внеклеточной жидкости, при его восполнении может наблюдаться быстрое выведение большого количества воды за счет усиления диуреза. То же может произойти при устранении таких факторов выработки АДГ как тошнота, тревога и др. Для уменьшения такого водного диуреза, возникшего в процессе и обеспечения адекватной скорости коррекции гипонатриемии, может понадобиться назначение препаратов экзогенного АДГ;

5) следует проявлять бдительность, если гипонатриемия сопутствует гипокалиемия, недос-

точное питание, высокий катаболизм и(или) гипоксия. Эти факторы способствуют развитию СОД;

б) если скорость коррекции гипонатриемии значительно превысила 8 ммоль/сут, уровень Na плазмы должен быть немедленно снижен путем достижения положительного баланса воды.

ПРОЧИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Объем внеклеточной жидкости. В терапии пациентов с тяжелой хронической гипонатриемией, сопровождающейся выраженным уменьшением объема внеклеточной жидкости, имеет место противоречие в скорости лечебных мероприятий. С одной стороны, необходимо быстрое восполнение внеклеточного объема, с другой, — медленное сокращение внутриклеточного. Для этого первоначально необходимо введение растворов, «изотоничных для пациента». В ситуации, когда уровень Na в плазме близок к 100 ммоль/л, это достигается чередованием изотонического и полуизотонического растворов в равных объемах. Если причиной высокой активности АДГ был низкий объем внеклеточной жидкости, после коррекции выброс данного гормона может прекратиться, что вызовет чрезвычайно быстрый водный диурез. Если это произошло, следует ввести достаточное количество АДГ для уменьшения экскреции воды без электролитов и достижения адекватной скорости коррекции гипонатриемии.

Дополнительное введение Na. До сих пор мы обращали внимание только на избыток воды внутри клеток; однако, долгосрочная терапия должна также обеспечивать баланс Na во внеклеточной жидкости. Для определения количества Na во внеклеточной жидкости необходимо знать ее объем. Общая вода организма составляет 50–70% от массы тела в зависимости от пола, мышечной массы, массы жировой ткани и т.д., а внеклеточная жидкость составляет 33–45% от общей воды организма. Например, если у пациента с массой тела 50 кг имеется гипонатриемия (100 ммоль/л) и нормальный объем внеклеточной жидкости (по клиническим данным), то дефицит Na будет близок к 400 ммоль: $(140 \text{ ммоль} - 100 \text{ ммоль}) \times 10 \text{ л ECF}$. В связи с этим необходимо введение 400 ммоль Na после завершения основной терапии (выведение избытка воды из клеток). Если же объем внеклеточной жидкости снижен, дефицит Na будет более значительным. С другой стороны, при наличии асцита или отеков возможно наличие избыточного объема внеклеточной жидкости у больных с гипонатриемией.

Касаясь восполнения дефицита NaCl с пищей, следует помнить, что обычная диета со-

держит 150 ммоль Na; пациенты, получающие низкосолевую диету или парентеральное питание, нуждаются в дополнительном введении NaCl для достижения нормального объема и состава внеклеточной и внутриклеточной жидкости.

Гипонатриемия, сопровождающаяся гипокалиемией. У пациентов с тяжелой хронической гипонатриемией, сопровождающейся гипокалиемией (обычно после использования тиазидных диуретиков или длительной рвоты), наблюдается высокая смертность. У таких пациентов нет срочной необходимости лечить гипонатриемию пока имеются нарушения сердечного ритма, обусловленные гипокалиемией. KCl является в данном случае препаратом выбора; необходимо постепенное повышение уровня Na [на 8 ммоль/(л·сут)] с одновременным введением KCl. Если выслушивается кишечная перистальтика, предпочтительнее пероральный путь введения. Калий необходимо назначать до увеличения его уровня в плазме как минимум 3,5 ммоль/л. Назначение K при гипонатриемии ведет к эффекту, сходному с назначением Na, т. е. увеличивается уровень Na. Это объясняют обычно следующим образом: K, поступая в клетки, вытесняет Na, увеличивая тем самым его концентрацию в плазме. Однако введение гипертонического раствора KCl ведет к увеличению Na в плазме даже без поступления в клетки, при условии выведения его с мочой в концентрации меньшей, чем концентрация вводимого раствора. Эффект аналогичен введению растворов, гипертонических по отношению к моче.

Если KCl назначен пациенту со сниженным объемом внеклеточной жидкости, необходимо

помнить, что возможно быстрое выведение гипотонической мочи за счет супрессии АДГ из-за восстановления внеклеточного объема.

Плановая терапия пациентов с гипонатриемией, обусловленной СНПАДГ. У пациентов с продолжающимся нарушением функции разведения мочи существуют два направления в лечении для предотвращения прогрессирования гипонатриемии: первый — ограничение поступления воды, второй — увеличение выведения мочи, гипотоничной по отношению к потребляемой жидкости. Последнее может быть достигнуто либо за счет увеличения экскреции осмотически активных веществ (но не натрия), либо снижения осмоляльности. Длительное увеличение экскреции осмотически активных веществ возможно только при увеличении их приема. Один из путей, приводящих к этому, — прием мочевины обычно в дозе 10–30 г/сут. Если осмоляльность мочи значительно превышает 300 мосм/л, назначением петлевых диуретиков можно снизить осмоляльность мочи до изотонического уровня, увеличив тем самым объем мочи. При назначении диуретиков больной должен получать дополнительно KCl и NaCl для увеличения их выведения. Эффект в данном случае будет аналогичен приему мочевины. Мы не рекомендуем назначение таких лекарств как демеклоциклин и препараты лития из-за их частых и серьезных побочных эффектов. Антагонисты АДГ до сих пор не получили широкого коммерческого распространения.

Перевод с английского С.А.Иванов

Памяти В.В.СТАВСКОЙ

11 февраля 1998 г. скоропостижно скончалась Вероника Владимировна Ставская, один из старейших сотрудников, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова.

Вероника Владимировна прожила долгую жизнь, полную событиями, радостями и печалью. Она родилась в г. Одессе в семье врачей. С 1938 по 1942 г. была студенткой Ленинградского медицинского института им. акад. И.П.Павлова. Окончила институт с отличием. Здесь прошел весь ее трудовой путь - от участкового врача институтской поликлиники до профессора кафедры, которым она становится в 1968 г. До последних дней она активно продолжала работать в этой должности.

В.В.Ставская — блестящий педагог, методист, воспитавший ряд поколений врачей. Ее прекрасные лекции всегда отличались сочетанием глубины с доступностью формы. Даже в последнее время, уже читая лекции только врачам, она неустанно совершенствовалась, оттачивала каждую лекцию, изучала всю современную литературу, стараясь донести до слушателей новейшие сведения по той или иной проблеме. В.В.Ставская была одной из любимых учениц акад. М.Д.Тущинского, и во всех сторонах ее деятельности она достойно продолжала традиции своего учителя.

В.В. Ставская была прекрасным клиницистом. Ее обходы, разборы больных, клинические конференции с восхищением вспоминают врачи разных поколений. Она любила жизнь во всех ее проявлениях, была поразительно предана работе, в любой ее деятельности всегда ярко прослеживался творческий почерк. Она и в науке всегда любила раскрывать новое и неизведанное. Научной работой она начала заниматься рано, еще будучи студенткой младших курсов I ЛМИ. Она была первой участницей студенческого научного общества на кафедре известного анатома проф. М.Г.Привеса, чем он гордится по сей день. Затем ее интерес до конца дней был связан с внутренней медициной. Она была известным пульмонологом, ее докторская диссертация посвящена современным особенностям пневмоний. Материалы этой работы легли в основу монографии, написанной совместно с акад. Н.С.Молчановым. Эта книга быстро разошлась и давно стала библиографической редкостью.

Все последнее десятилетие В.В.Ставская занималась разными проблемами нефрологии. Являясь незаурядным организатором, она принимала деятельное участие в создании Городской нефрологической службы, которая была впервые создана в нашей стране, в Ленинграде. Круг ее нефрологических интересов был поистине безграничен. Она занималась нефрогенным отеком легких у уремиков, впервые описала своеобразное поражение почек при гипервитаминозе D, ею впервые выделены типы течения хронического гломерулонефрита, которые широко известны и используются нефрологами в повседневной жизни. Веронику Владимировну глубоко интересовали особенности инфекционных нефропатий. Незадолго до смерти она

начала заниматься проблемами современной терапии пиелонефритов, планировала проведение широких, новых исследований в этой области. Ее перу принадлежат более 200 работ, многие из них посвящены истории нашего университета, особенно периодам Великой Отечественной войны и блокады. Именно в этот период В.В.Ставская продолжала активно



работать в стенах института. По ее инициативе и при огромном непосредственном участии был создан Музей истории университета. Ее отличала страсть к работе, умение увлечься самой и увлечь других. Во всех своих делах она старалась быть максимально требовательной к себе и отдавала все свои силы и знания для проведения и завершения любой работы.

Она всегда была очень собранным, скромным человеком, никогда не жаловалась. Окружающие поражались ее необыкновенной работоспособности, у всех создавалось ощущение, что она никогда не отдыхает, легко меняет род занятий.

В.В.Ставская всегда была в гуще жизненных событий, в окружении студентов и врачей. До последних дней В.В.Ставская продолжала вести активную работу на кафедре, обучала методике преподавания молодых преподавателей, принимала большое участие в общественной жизни университета, в подготовке к его столетию, в воссоздании музея, в работе Совета ветеранов.

В.В. Ставская была интеллигентом высокой пробы, честным и истинно бескорыстным тружеником, доброжелательным человеком, любила свою профессию, всегда стремилась сделать максимум возможно для больных, не считаясь со временем. Все, чем бы она не занималась, она отдавала себя целиком, ничего не требуя взамен. Она всегда была полна планов, идей, многим из которых, к сожалению, не удалось свершиться.

Вся ее жизнь была посвящена людям, смириться с ее утратой, близко знавшим и работающим с ней, трудно. Для всех нас уход ее из жизни — невосполнимая утрата. Память о Веронике Владимировне Ставской сохранится в наших сердцах, в делах ее учеников разных поколений.

Коллектив кафедры пропедевтики внутренних болезней и Научно-исследовательского института нефрологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова

Уважаемый коллега!

Сообщаем Вам, что если Вы не успели оформить подписку на первое полугодие 1998 года, то Вы можете подписаться непосредственно в редакции, используя карточку заказа. В данном случае, независимо от времени оформления заявки, Вы получите любое заказанное количество номеров за 1998 год. Для оформления подписки через издательство Вам необходимо перечислить стоимость подписки на расчетный счет фирмы «Эскулап» 40702810500009023326 в КБ «Балтийский банк» в г. С.-Петербурге, к/с 30101810100000000875, БИК 044030875, ИНН 7813087787 и вместе с копией квитанции об оплате прислать карточку заказа с указанием количества высылаемых номеров и подробного почтового адреса.

Доставка журнала будет осуществляться сразу после получения нами Вашей заявки и квитанции об оплате.



Карточка заказа на журнал «Нефрология» на 1998 год

Номер журнала	1	2	3	4
Количество экземпляров				

Адрес доставки (индекс, город, улица, дом, квартира, а/я до востребования):

Получатель (Ф.И.О., название организации)



Карточку заказа необходимо заполнить следующим образом: отметить номер журнала и проставить количество экземпляров, которое Вы хотите получить, заполнить адрес доставки издания. В графе «Получатель» указать название организации или Ф.И.О. После этого карточку заказа вместе с квитанцией об оплате необходимо послать по адресу:

197110, Санкт-Петербург, ул. Большая Зеленина, 43а.

Редакция журнала «Нефрология».

Или передать по факсу: (812) 235-09-86.

Стоимость подписки на II полугодие 1998 г.:

для индивидуальных подписчиков — 50 руб. (2 номера),

для учреждений — 120 руб. (2 номера)

плюс пересылка (по России) 5 руб. за 1 экземпляр.

Подписка на журнал «НЕФРОЛОГИЯ» проводится по каталогу агентства «Роспечать».
Подписные индексы: для индивидуальных подписчиков **45860**; для предприятий и организаций **45861**

Для индивидуальных подписчиков

Р. СП-1	Агентство «Роспечать»		45861	
	АБОНЕМЕНТ на журнал		(индекс издания)	
	НЕФРОЛОГИЯ			
	(наименование издания)		Количество комплектов:	
	на 19__ год по месяцам:			
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12				
Куда		(почтовый индекс) (адрес)		
Кому		(фамилия, инициалы)		
ДОСТАВочная КАРточка				
ПВ		45861		
на журнал		(индекс издания)		
НЕФРОЛОГИЯ				
(наименование издания)				
Стоимость		Количество комплектов:		
на 19__ год по месяцам:				
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12				
Куда		(почтовый индекс) (адрес)		
Кому		(фамилия, инициалы)		

Для организаций

Р. СП-1	Агентство «Роспечать»		45861	
	АБОНЕМЕНТ на журнал		(индекс издания)	
	НЕФРОЛОГИЯ			
	(наименование издания)		Количество комплектов:	
	на 19__ год по месяцам:			
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12				
Куда		(почтовый индекс) (адрес)		
Кому		(фамилия, инициалы)		
ДОСТАВочная КАРточка				
ПВ		45861		
на журнал		(индекс издания)		
НЕФРОЛОГИЯ				
(наименование издания)				
Стоимость		Количество комплектов:		
на 19__ год по месяцам:				
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12				
Куда		(почтовый индекс) (адрес)		
Кому		(фамилия, инициалы)		

